

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Prestilol 5 mg/10 mg  
filmom obalené tablety


### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg bizoprolólium-fumarátu (množstvo zodpovedajúce 4,24 mg bisoprololu) a 10 mg perindoprilarginínu (množstvo zodpovedajúce 6,790 mg perindoprilu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ružovo-béžová podlhovastá dvojvrstvová filmom obalená tableta s deliacou ryhou, 9,8 mm dlhá a 5,4 mm široká s vyrazeným  na jednej strane a 5/10 na druhej strane.

Tableta Prestilol 5 mg/10 mg sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Prestilol je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca (u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizáciou) u dospelých pacientov adekvátne kontrolovaných bisoprololom a perindoprilom podávaných súbežne v rovnakých dávkach.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Obvyklé dávkovanie je jedna tableta jedenkrát denne.

Pacienti majú byť stabilizovaní s bisoprololom a perindoprilom v rovnakých dávkach najmenej 4 týždne.

Kombinácia fixnej dávky nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Pre pacientov stabilizovaných s bisoprololom 2,5 mg a perindoprilom 5 mg: jedna polovica tablety 5 mg/10 mg jedenkrát denne.

Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami. Osobitné populácie

*Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2)*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť odporúčaná dávka Prestilolu 5 mg/10 mg založená na klírense kreatinínu, ako je uvedené nižšie v tabuľke 1:

Tabuľka 1: úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná denná dávka
-----------------------------	------------------------

$Cl_{CR} \geq 60$	Jedna polovica tablety Prestilolu 5 mg/10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Nevhodné. Odporúča sa individuálna titrácia dávky s jednotlivými zložkami

*Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania.

*Starší ľudia*

Prestilol sa má podávať podľa funkcie obličiek.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Prestilolu u detí a dospelých neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie u detí a dospelých sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Tableta Prestilolu sa má užívať ako jednotlivá dávka jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)
- Akútne srdcové zlyhávanie alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhávania vyžadujúcich *i. v.* inotropnú liečbu
- Kardiogénny šok
- AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora)
- Syndróm chorého sínusu
- Sinoatriálna blokáda
- Symptomatická bradykardia
- Symptomatická hypotenzia
- Ťažká bronchiálna astma alebo ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc
- Ťažké formy okluzívneho ochorenia periférnych ciev alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu
- Neliečený feochromocytóm (pozri časť 4.4)
- Metabolická acidóza
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4)
- Dedičný alebo idiopatický angioedém
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Súbežné použitie Prestilolu s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.4., 4.5 a 5.1)
- Súbežné používanie s liečbou sakubitriлом/valsartanom. Liečba Prestilolom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5),
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

***Všetky upozornenia a opatrenia pri používaní súvisiace s každou zložkou sú aplikovateľné na Prestilol.***

Hypotenzia:

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a je väčšia pravdepodobnosť výskytu u pacientov s hypovolémiou, napr. spôsobenou liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u tých, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so

symptomatickým srdcovým zlyháváním, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť výskytu je u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhávania, teda pacientov liečených vysokými dávkami kľúčkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek.

U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať. Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe perindoprilom k ďalšiemu zníženiu celkového krvného tlaku. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky alebo postupné vysadenie liečby za použitia jednotlivých zložiek.

#### Precitlivenosť/angioedém:

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). To sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má Prestilol okamžite vysadiť. V liečbe betablokátorom sa musí pokračovať. Zásah sa má primerane monitorovať, ktoré má prebiehať až do úplného vymiznutia príznakov. V prípadoch, v ktorých sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže pravdepodobne spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskej dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítora ACE zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesť brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania inhibítora ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítora s NEP inhibítormi (napr. racekadotriľ), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriľom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítora, je potrebná opatrnosť.

#### Hepatálne zlyhanie:

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskej dohľadom (pozri časť 4.8).

#### Rasa:

Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás. Podobne ako iné inhibítory ACE, môže byť perindopril menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

#### Kašeľ:

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu, ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory vývinu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (>70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spojené so zvýšením hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### Kombinácia s lítiom:

Kombinácia lítia a perindoprilu sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Kombinácia s draslík šetriacimi liekmi, doplnkami draslíka alebo soľnými náhradami s obsahom draslíka:

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Kombinácia s antagonistami kalcia, antiarytmikami I. triedy a centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami:

Kombinácia bisoprololu s antagonistami kalcia typu verapamil alebo diltiazem, antiarytmikami I. triedy a centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami sa všeobecne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Ukončenie liečby:

Náhlemu ukončeniu liečby betablokátorom sa má vyhnúť najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca, pretože to môže viesť k prechodnému zhoršeniu stavu srdca. Dávkovanie sa má znižovať postupne za použitia jednotlivých zložiek, ideálne počas obdobia dvoch týždňov, počas ktorého sa v prípade potreby má v rovnakom čase začať substitučná liečba.

#### Bradykardia:

Ak sa počas liečby pokojová srdcová frekvencia znižuje pod 50-55 úderov za minútu a pacient má príznaky súvisiace s bradykardiou, tak sa má dávka Prestilolu titrovať nadol za použitia jednotlivých zložiek s primeranou dávkou bisoprololu.

#### AV blokáda prvého stupňa:

Vzhľadom na ich negatívne dromotropný účinok sa majú betablokátory podávať s opatrnosťou pacientom s AV blokádou prvého stupňa.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

Rovnako ako iné inhibítory ACE sa má perindopril podávať s opatrnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Prinzmetalova angína:

Boli pozorované prípady koronárneho vazospazmu. Napriek vysokej beta-1 selektivitě, nie je možné úplne vylúčiť záchvaty anginy, keď sa bisoprolol podáva pacientom s Prinzmetalovou angínou.

Porucha funkcie obličiek:

V prípade poruchy funkcie obličiek sa má denná dávka Prestilolu upraviť podľa klirensu kreatinínu (pozri časť 4.2). U týchto pacientov je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním môže viesť hypotenzia navodená po začatí liečby inhibítormi ACE k ďalšej poruche funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné renálne zlyhanie.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Je to pravdepodobné najmä

u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, tak je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod starostlivým lekárskeym dohľadom s nízkymi dávkami a starostlivou titráciou dávky. Vzhľadom na to, že diuretiká môžu byť prispievajúcim faktorom k vyššie uvedenému, má sa liečba nimi ukončiť a funkcia obličiek sa má sledovať počas prvých týždňov liečby.

U niektorých hypertonikov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak sa perindopril podával súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo perindopril.

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Transplantácia obličky:

Nie sú skúsenosti s podávaním perindoprilarginínu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL):

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizačnej liečby (napr. hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa takýmto reakciám predišlo dočasným vysadením inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Tak ako iné betablokátoary, bisoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény, ako aj závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalínom nepreukázala vždy očakávaný liečebný účinok.

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia:

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto

komplikujujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacienti sa majú poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

Bronchospazmus (bronchiálna astma, obštrukčná choroba dýchacích ciest):

Pri bronchiálnej astme alebo pri iných chronických obštrukčných ochoreniach pľúc, ktoré môžu vyvolávať podobné príznaky, sa má súbežne podávať bronchodilatačná liečba. U pacientov s astmou sa môže pri používaní betablokátorov príležitostne objaviť zvýšenie odporu dýchacích ciest, a preto sa možno bude musieť zvýšiť dávka beta-2 stimulancií.

Diabetickí pacienti:

U pacientov s diabetom mellitus a veľkou fluktuáciou hodnoty glykémie sa pri používaní Prestilolu odporúča opatrnosť. Betablokátor môže maskovať príznaky hypoglykémie.

Striktný pôst:

U pacientov so striktným pôstom sa odporúča opatrnosť.

Okluzívne ochorenie periférnych ciev:

Pri betablokátoroch sa môže objaviť zhoršenie príznakov najmä na začiatku liečby.

Anestézia:

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu betablokáda znižuje výskyt arytmií a ischémie myokardu počas indukcie a intubácie a v pooperačnom období. Bežne sa odporúča udržiavanie betablokády peri-operatívne. Anestéziológ musí vedieť o betablokáde kvôli potenciálu interakcií s inými liekmi vedúcimi k bradykardii, oslabeniu reflexnej tachykardie a zníženiu reflexnej schopnosti kompenzovať stratu krvi. Ak je potrebné liečbu betablokátorom pred operáciou vysadiť, má sa to vykonať postupne a ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou.

U pacientov podstupujúcich väčší chirurgický zákrok alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu, môže perindopril blokovat sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Psoriáza:

Pacientom so psoriázou alebo anamnézou psoriázy sa majú betablokátor podávať len po starostlivom zvážení prínosov oproti rizikám.

Feochromocytóm:

U pacientov so známym feochromocytómom alebo podozrením naň, sa má bisoprolol podávať v kombinácii s blokátorom alfareceptora.

Tyreotoxikóza:

Pri liečbe bisoprololom sa môžu maskovať príznaky tyreotoxikózy.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita:

Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Srdcové zlyhávanie:

U pacientov s nasledujúcimi ochoreniami a stavmi nie sú žiadne terapeutické skúsenosti s liečbou srdcového zlyhávania bisoprololom:

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2022/05812-ZME

- inzulíndependentný diabetes mellitus (typ I),
- ťažká porucha funkcie obličiek,
- ťažká porucha funkcie pečene,
- reštrikčná kardiomyopatia,
- kongenitálna choroba srdca,
- hemodynamicky významné organické ochorenie chlopní,
- infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov.

Pomocné látky: Hladina

sodíka

Prestilol obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdii, ktorá sa vykonala u zdravých dobrovoľníkov, neboli pozorované žiadne interakcie medzi bisoprololom a perindoprilom. Nižšie sú uvedené len známe informácie o interakciách s inými liekmi pre jednotlivé liečivá.

*Lieky zvyšujúce riziko angioedému:*

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

*Lieky indukujúce hyperkaliémiu:*

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych hladinách, u niektorých pacientov liečených Prestilolom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva, ako je cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Prestilolu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

#### **Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)**

*Aliskiren:*

U diabetických pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek je súbežná liečba Prestilolom a aliskirenom kontraindikovaná vzhľadom na zvýšenie rizika hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Extrakorporálne terapie: Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextransu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

#### **Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča**

#### **Súvisiace s bisoprololom**

*Centrálne pôsobiace antihypertenzíva, ako je klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, rilmenidín):* Súbežné použitie centrálne pôsobiacich antihypertenzív môže zhoršiť srdcové zlyhávanie znížením centrálného tonusu sympatika (znížená srdcová frekvencia a srdcový výdaj, vazodilatácia). Náhle vysadenie, hlavne pred titráciou

liečby betablokátorom nadol, môže zvýšiť riziko *rebound* hypertenzie.

*Antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid; lidokain, fenytoín; flekainid, propafenón):* Účinok na dobu atrioventrikulárneho vedenia sa môže zosilniť a negatívne inotropný účinok sa môže zvýšiť.

*Antagonisty kalcia typu verapamil a v menšej miere typu diltiazem:*

Negatívny vplyv na kontraktilitu a atrioventrikulárne vedenie. Intravenózne podanie verapamilu pacientom na liečbu betablokátorom môže viesť k závažnej hypertenzii a atrioventrikulárnej blokáde.

### **Súvisiace s perindoprilom**

*Aliskiren:*

U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, je zvýšenie rizika hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

*Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu:*

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhávaním alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím látky pôsobiacej na systém renín-angiotenzín-aldosterón v monoterapii. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady so starostlivým monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

*Estramustín:*

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

*Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (soli):*

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Avšak, ak je súbežná liečba indikovaná, majú sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní pozri nižšie.

*Lítium:*

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli hlásené prípady reverzibilného zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4).

### **Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť**

### **Súvisiace s bisoprololom a perindoprilom**

*Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká):*

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Súbežné podávanie bisoprololu s inzulínom a perorálnymi antidiabetikami môže zvýšiť účinok na zníženie glykémie. Blokáda betaadrenoreceptorov môže maskovať príznaky hypoglykémie.

*Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň):*



Podanie Prestilolu súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) môže zoslabiť antihypertenzívny účinok bisoprololu a perindoprilu.

Okrem toho, súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcií obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, hlavne u pacientov s preexistujúcou slabou funkciou obličiek. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, hlavne u starších ľudí. Pacienti sa majú primerane hydratovať a má sa zväziť sledovanie funkcií obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

#### *Antihypertenzíva a vazodilatancia:*

Súbežné použitie s antihypertenzívami, vazodilatanciami (ako je nitroglycerín, iné nitráty alebo iné vazodilatancia) alebo s inými liekmi, ktoré majú potenciál znižovať krvný tlak (napr. tricyklické antidepresíva, barbituráty, fenotiazíny) môže zvýšiť riziko hypotenzných účinkov perindoprilu a bisoprololu.

#### *Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká:*

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s určitými anestetikami, tricyklickými antidepresívami a antipsychotikami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Súbežné užívanie bisoprololu s anestetikami môže viesť k zníženej reflexnej tachykardii a k zvýšenému riziku hypotenzie.

#### *Sympatomimetiká:*

Betasympatomimetiká (napr. izoprenalín, dobutamín): kombinácia s bisoprololom môže znížiť účinky oboch látok.

Sympatomimetiká, ktoré aktivujú beta- ako aj alfaadrenoreceptory (napr. noradrenalín, adrenalín): kombinácia s bisoprololom môže odhaliť vazokonstrikčné účinky týchto látok sprostredkované alfaadrenoreceptormi, vedúce k zvýšeniu krvného tlaku a zhoršeniu intermitentnej klaudikácie. Také interakcie sa považujú za pravdepodobnejšie u neselektívnych betablokátorov.

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzívne účinky inhibítorov ACE.

### **Súvisiace s bisoprololom**

#### *Antagonisty kalcia dihydropyridínového typu, ako je felodipín a amlodipín:*

Súbežné užívanie môže zvýšiť riziko hypotenzie a u pacientov so srdcovým zlyhávaním sa nemôže vylúčiť zvýšenie rizika ďalšieho zhoršenia funkcie ventrikulárnej pumpy.

#### *Antiarytmiká III. triedy (napr. amiodarón):*

Účinok na dobu atrioventrikulárneho vedenia sa môže zosilniť.

#### *Parasympatomimetiká:*

Súbežné užívanie môže zvýšiť dobu atrioventrikulárneho vedenia a riziko bradykardie.

#### *Topické betablokátory (napr. očné kvapky na liečbu glaukómu):*

Súbežné použitie môže prispieť k systémovým účinkom bisoprololu.

#### *Digitalisové glykozidy:*

Zníženie srdcovej frekvencie, zvýšenie doby atrioventrikulárneho vedenia.

### **Súvisiace s perindoprilom:**

#### *Baklofén:*

Zvýšený antihypertenzívny účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

#### *Diuretiká nešetriace draslík:*

U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby s nízkymi a postupne zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí byť pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa liečba inhibítorom ACE musí začať na nízkej dávke a postupne zvyšovať.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní liečenom diuretikami sa má liečba inhibítorom ACE začať na veľmi nízkych dávkach, prípadne po znížení dávky pridruženého diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa počas niekoľkých prvých týždňov liečby inhibítorom ACE musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu).

*Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón):*

Eplerenón alebo spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE: Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým liečbou inhibítormi ACE a kľúčovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinínémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku liečby a potom raz za mesiac.

### **Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy**

#### **Súvisiace s bisoprololom**

*Meflochín:*

Zvýšené riziko bradykardie.

*Inhibítory monoaminoxidázy (okrem inhibítorov MAO-B):*

Zosilnený hypotenzný účinok betablokátorov, ale tiež riziko hypertenznej krízy.

#### **Súvisiace s perindoprilom**

*Zlato:*

Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne liečbou inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita:

Na základe existujúcich údajov o monokomponentoch sa Prestilol počas prvého trimestra gravidity neodporúča a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

***Bisoprolol***

Bisoprolol má farmakologické účinky, ktoré môžu mať škodlivé účinky na graviditu a/alebo plod/novorodenca (znižuje placentárnu perfúziu, čo sa spája so spomalením rastu, intrauterinnou smrťou, potratom alebo predčasným pôrodom a u plodu a novorodenca sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. hypoglykémia a bradykardia)). Ak je liečba blokátormi betaadrenoreceptorov nevyhnutná, vhodnejšie sú beta-1 selektívne blokátory adrenoreceptorov. Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, bisoprolol sa nemá používať počas gravidity. Ak sa liečba bisoprololom považuje za nevyhnutnú, má sa monitorovať uteroplacentárny prietok krvi a rast plodu.

V prípade škodlivých účinkov na graviditu alebo plod sa má zvážiť alternatívna liečba. Novorodenec sa musí starostlivo monitorovať.

Príznaky hypoglykémie a bradykardie sa vo všeobecnosti očakávajú počas prvých 3 dní.

***Perindopril***

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nie je možné vylúčiť. Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2022/05812-ZME

liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítormi ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie funkcie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítormi ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcie obličiek a lebky. U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie:

Prestilol sa neodporúča počas dojčenia.

Nie je známe, či sa bisoprolol vylučuje do materského mlieka. Preto sa dojčenie počas podávania bisoprololu neodporúča.

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### Fertilita:

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o vplyve na fertilitu pri použití Prestilolu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Prestilol nemá žiadny priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri zmene lieku, ako aj v spojení s alkoholom.

Následkom toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu:

Najčastejšie nežiaduce reakcie bisoprololu zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, zhoršenie srdcového zlyhávania, hypotenziu, studené končatiny, nauzeu, vracanie, bolesť brucha, hnačku, zápchu, asténiu a únavu.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach a pozorované pri perindopriole zahŕňajú bolesť hlavy, závrat, vertigo, parestéziu, poruchu zraku, tinnitus, hypotenziu, kašeľ, dyspnoe, nauzeu, vracanie, bolesť brucha, hnačku, zápchu, dysgeúziu, dyspepsiu, vyrážku, pruritus, svalové kŕče a asténiu.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Počas klinických štúdií a/alebo postmarketingového použitia sa pri bisoprolole alebo perindopriole podávaných samostatne pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky a sú zoradené podľa klasifikácie MedDRA vzhľadom na telesný systém a podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Infekcie a nákazy	Rinitída	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	-	Menej časté*
	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Pancytopenia	-	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	-	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé

	Hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH	-	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	-	Zriedkavé
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Menej časté*
	Hyperkaliémia, reverzibilná po ukončení liečby	-	Menej časté*
	Hyponatriémia	-	Menej časté*
<b>Psychické poruchy</b>	Zmeny nálad	-	Menej časté
	Porucha spánku	Menej časté	Menej časté
	Depresia	Menej časté	Menej časté*
	Nočné mory, halucinácie	Zriedkavé	-
	Zmätenosť	-	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy**	Časté	Časté
	Závrat**	Časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
	Dysgeúzia	-	Časté
	Parestézia	-	Časté
	Somnolencia	-	Menej časté*
	Synkopa	Zriedkavé	Menej časté*
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy zraku	-	Časté
	Znížená tvorba slz (treba zvážiť, ak pacient používa kontaktné šošovky)	Zriedkavé	-
	Konjunktivitída	Veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus	-	Časté
	Poruchy sluchu	Zriedkavé	-

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	-	Menej časté*
	Tachykardia	-	Menej časté*
	Bradykardia	Veľmi časté	-
	Zhoršenie srdcového zlyhávania	Časté	-
	Poruchy AV vedenia	Menej časté	-
	Arytmia	-	Veľmi zriedkavé
	Angína pectoris	-	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Hypotenzia a účinky súvisiace s hypotenziou	Časté	Časté
	Pocit chladu alebo zníženej citlivosti v končatinách	Časté	-
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	-
	Vaskulitída	-	Menej časté*
	Začervenanie	-	Zriedkavé*
	Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	-	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	-	Časté
	Dyspnoe	-	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté	Časté
	Zápcha	Časté	Časté
	Hnačka	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Vracanie	Časté	Časté
	Dyspepsia	-	Časté
	Sucho v ústach	-	Menej časté
	Pankreatitída	-	Veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Bisoprolol	Perindopril
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Hepatitída buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Vyrážka	-	Časté
	Pruritus	-	Časté
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	-	Menej časté
	Urtikária	-	Menej časté
	Fotosenzitívne reakcie	-	Menej časté*
	Pemfigoid	-	Menej časté*
	Hyperhidróza	-	Menej časté
	Hypersenzitívne reakcie (svrbenie, sčervenanie pokožky, vyrážka a angioedém)	Zriedkavé	-
	Zhoršenie psoriázy	-	Zriedkavé*
	Multiformný erytém	-	Veľmi zriedkavé
	Alopécia	Veľmi zriedkavé	-
	Betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo vyvolať vyrážku podobnú psoriáze	Veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Svalové kŕče	Menej časté	Časté
	Svalová slabosť	Menej časté	-
	Artralgia	-	Menej časté*
	Myalgia	-	Menej časté*
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Renálna insuficiencia	-	Menej časté
	Akútne obličkové zlyhanie	-	Zriedkavé
	Anúria/Oligúria	-	Zriedkavé*
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Erektilná dysfunkcia	Zriedkavé	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Asténia	Časté	Časté
	Únava	Časté	-
	Bolesť na hrudi	-	Menej časté*
	Malátnosť	-	Menej časté*
	Periférny edém	-	Menej časté*
	Pyrexia	-	Menej časté*

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Bisoprolol	Perindopril
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie urey v krvi	-	Menej časté*
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	-	Menej časté*
	Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zriedkavé	Zriedkavé
	Zvýšenie bilirubínu v krvi	-	Zriedkavé
	Zvýšenie triacylglycerolov	Zriedkavé	-
	Zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	-	Menej časté*

\*Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánnych hlásení

\*\*Tieto príznaky sa objavujú najmä na začiatku liečby. Vo všeobecnosti sú mierne a často vymiznú do 1-2 týždňov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Prestilolom u ľudí.

#### ***Bisoprolol***

##### Príznaky:

Vo všeobecnosti najčastejšie prejavy, ktoré sa môžu očakávať pri predávkovaní betablokátorom, sú bradykardia, hypotenzia, bronchospazmus, akútna srdcová insuficiencia a hypoglykémia.

U bisoprololu bolo doteraz hlásených niekoľko prípadov predávkovania (maximum: 2000 mg) u pacientov trpiacich hypertenziou a/alebo ischemickou chorobou srdca, predstavujúce bradykardiu a/alebo hypotenziu; všetci pacienti sa uzdravili. Existuje široká interindividuálna variabilita v citlivosti na jednorazovú vysokú dávku bisoprololu a pacienti so srdcovým zlyhávaním sú pravdepodobne veľmi citliví.

##### Liečba:

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, liečba bisoprololom sa má ukončiť a má sa poskytnúť podporná a symptomatická liečba. Obmedzené údaje naznačujú, že bisoprolol je ťažko dialyzovateľný. Na základe očakávaných farmakologických účinkov a odporúčaní pre iné betablokátoary sa majú zväžiť nasledujúce všeobecné opatrenia, ak je to klinicky oprávnené.

**Bradykardia:** Podatť intravenózne atropín. Ak je odozva nedostatočná, môže sa opatrne podať izoprenalín alebo iná látka s pozitívne chronotropnými vlastnosťami. Za určitých okolností môže byť nevyhnutné transvenózne zavedenie kardiostimulátora.

**Hypotenzia:** Majú sa intravenózne podať tekutiny a vazopresoriká. Užitočný môže byť intravenózny glukagón.

**AV blokáda (druhého alebo tretieho stupňa):** Pacienti sa majú starostlivo monitorovať a liečiť infúziou izoprenalínu alebo transvenóznym zavedením kardiostimulátora.

**Akútne zhoršenie srdcového zlyhávania:** Podat' i.v. diuretiká, inotropné látky, vazodilatačné látky.

**Bronchospasmus:** Podat' bronchodilatačnú liečbu, ako je izoprenalín, beta-2 sympatomimetiká a/alebo aminofylín.

**Hypoglykémia:** Podat' i.v. glukózu.

### ***Perindopril:***

#### Príznaky:

O predávkovaní u ľudí sú dostupné obmedzené údaje. Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

#### Liečba:

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Perindopril sa môže odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie, ATC kód: C09BX02

#### Mechanizmus účinku

##### ***Bisoprolol***

Bisoprolol je vysoko selektívny blokátor beta-1 adrenoreceptora bez vnútornej stimulácie a relevantnej membrány stabilizujúcej aktivitu. Vykazuje iba veľmi nízku afinitu k beta-2 receptorom hladkého svalstva bronchov a ciev, rovnako ako k beta-2 receptorom zúčastňujúcim sa metabolickej regulácie. Vo všeobecnosti sa preto u bisoprololu neočakáva vplyv na rezistenciu dýchacích ciest a beta-2 receptormi sprostredkované metabolické účinky. Jeho beta-1 selektivita presahuje terapeutické rozmedzie dávkovania.

##### ***Perindopril***

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ). Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

#### Farmakodynamické účinky

##### ***Bisoprolol***



Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/05861-Z1B

Bisoprolol nemá žiadne významne negatívne inotropné účinky.

Bisoprolol dosahuje svoje maximálne účinky 3-4 hodiny po podaní. Vzhľadom na polčas 10-12 hodín pôsobí bisoprolol počas 24 hodín.

Maximálne účinky bisoprololu na zníženie krvného tlaku sa zvyčajne dosiahnu po 2 týždňoch.

Pri akútnom podaní pacientom s ischemickou chorobou srdca bez chronického srdcového zlyhávania bisoprolol znižuje srdcovú frekvenciu a vývrhový objem, a tým aj srdcový výdaj a spotrebu kyslíka. Pri chronickom podávaní spočiatku zvýšený periférny odpor klesá. Zníženie aktivity renínu v plazme sa pokladá za základný mechanizmus účinku zodpovedný za antihypertenzívny účinok betablokátorov.

Bisoprolol znižuje sympatiko-adrenergnú odpoveď blokádou srdcových betaadrenergných receptorov. Vede to k poklesu srdcovej frekvencie a kontraktility, čo spôsobuje zníženie spotreby kyslíka myokardom, čo je požadovaný účinok v prípade angíny súvisiacej s ischemickou chorobou srdca.

### ***Perindopril***

#### *Hypertenzia:*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; pozoruje sa zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoj.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

### ***Bisoprolol***

Celkovo 2 647 pacientov bolo zaradených do skúšania CIBIS II. 83 % (n = 2 202) bolo v NYHA triede III a 17 % (n = 445) bolo v NYHA triede IV. Pacienti mali stabilné symptomatické systolické srdcové zlyhávanie (ejekčná frakcia < 35 % na základe echokardiografie). Celková mortalita sa znížila zo 17,3 % na 11,8 % (relatívne zníženie o 34 %). Pozoroval sa pokles náhlych úmrtí (3,6 % vs. 6,3 %, relatívne zníženie o 44 %) a znížený počet epizód srdcového zlyhávania vyžadujúcich hospitalizáciu (12 % vs 17,6 %, relatívne zníženie o 36 %). Okrem toho sa preukázalo významné zlepšenie funkčného stavu podľa NYHA klasifikácie. Počas začatia liečby a titrácie bisoprololu sa pozorovali hospitalizácie kvôli bradykardii (0,53 %), hypotenzii (0,23 %) a akútnej dekompenzácii (4,97 %), ale neboli častejšie ako v skupine s placebom (0 %, 0,3 % a 6,74 %). Počet fatálnych a invalidizujúcich cievnych mozgových príhod počas celej doby štúdie bol 20 v skupine s bisoprololom a 15 v skupine s placebom.

Skúšanie CIBIS III sledovalo 1 010 pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov s miernym alebo stredne ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním (SZ; NYHA trieda II alebo III) a ejekčnou frakciou ľavej komory  $\leq 35$  %, ktorí predtým neboli liečení inhibítormi ACE, betablokátorami alebo blokátormi receptora angiotenzínu. Pacienti boli liečení kombináciou bisoprolol a enalapril počas 6 až 24 mesiacov po začiatkovej 6-mesačnej liečbe buď bisoprololom, alebo enalaprilom.

Keď sa bisoprolol použil ako začiatková 6-mesačná liečba, bol sklon k vyššej frekvencii zhoršenia chronického srdcového zlyhávania. Neboli dokázané horšie výsledky liečby bisoprololom ako prvým liekom verzus enalaprilom ako prvým liekom v analýze „per protokol“, hoci obe stratégie začatia liečby SZ preukázali podobné percento primárne kombinovaného cieľového ukazovateľa úmrtia a hospitalizácie na konci štúdie (32,4 % v skupine s bisoprololom ako prvým liekom vs. 33,1 % v skupine s enalaprilom ako prvým liekom, populácia „per protokol“). Štúdia preukázala, že bisoprolol sa môže použiť aj u starších pacientov s miernym alebo stredne ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním.

### ***Perindopril***

#### *Hypertenzia:*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; pozoruje sa zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoj.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Dôsledkom

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/05861-Z1B

toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4. a 6. hodinou po jednorazovej dávke a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

Zníženie krvného tlaku prichádza rýchlo. U odpovedajúcich pacientov na liečbu sa normalizácia dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu. Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer media:lúmen malých artérií.

Prídavná liečba tiazidovým diuretikom vedie k aditívnemu typu synergie. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie navodenej diuretickou liečbou.

*Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca:*

Štúdia EUROPA bola multicentrické medzinárodné randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické skúšanie trvajúce 4 roky.

Dvanásťtisícdeväťosem (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v skúšaní mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez klinických prejavov srdcového zlyhávania. Celkovo 90 % pacientov prekonal v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný liek pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné kritérium účinnosti bol cieľ zložený z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných 10 mg perindoprilarginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebo pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 % zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] – p < 0,001).

V podskupine pacientov liečených betablokátormi zo štúdie EUROPA definovanej v post-hoc analýze preukázalo pridanie perindoprilu k betablokátorom (n = 3 789) významné absolútne zníženie o 2,2 % (zníženie relatívneho rizika o 24 %, 95 % IS [9,5; 36,4] v porovnaní s betablokátormi bez perindoprilu (n = 3 745) v cieľi zloženom z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou.

*Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):*

Dve rozsiahle randomizované kontrolované skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia, ktorá sa vykonala u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bola štúdia navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým

ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### Pediatrická populácia:

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Prestilolu u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Prestilolom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu hypertenzie, ischemickej choroby srdca, stabilného a chronického srdcového zlyhávania (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Miera a rozsah absorpcie bisoprololu a perindoprilu z Prestilolu nie sú významne odlišné od miery a rozsahu absorpcie bisoprololu a perindoprilu užívaných samostatne v monoterapii.

### ***Bisoprolol***

#### Absorpcia

Bisoprolol sa takmer úplne (> 90 %) absorbuje z gastrointestinálneho traktu a pre jeho malý hepatálny first-pass metabolizmus (približne 10 %) má po perorálnom podaní biologickú dostupnosť približne 90 %.

#### Distribúcia

Distribučný objem je 3,5 l/kg. Väzba bisoprololu na plazmatické bielkoviny je približne 30 %.

#### Biotransformácia a eliminácia

Bisoprolol sa vylučuje z tela dvomi cestami. 50 % sa metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity, ktoré sa potom vylučujú obličkami. Zvyšných 50 % sa vylučuje obličkami v nezmenenej forme.

Celkový klírens je približne 15 l/h. Plazmatický polčas 10-12 hodín poskytuje 24-hodinový účinok po podaní dávky jedenkrát denne.

#### Osobitné populácie

Kinetika bisoprololu je lineárna a nezávislá na veku.

Pretože eliminácia prebieha v rovnakej miere v obličkách a v pečeni, úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo renálnou insuficienciou nie je potrebná. U pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním a s poruchou funkcie pečene alebo funkcie obličiek sa farmakokinetika neskúmala. U pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním (NYHA trieda III) sú plazmatické hladiny bisoprololu vyššie a polčas je predĺžený v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave je  $64 \pm 21$  ng/ml v dennej dávke 10 mg a polčas je  $17 \pm$  hodín.

### ***Perindopril***

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je rovný 1 hodine.

#### Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým (ACE), ale je závislá od koncentrácie.

#### Biotransformácia

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2020/05861-Z1B  
obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.  
Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

#### Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

#### Linearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

#### *Osobitné populácie:*

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

Pri renálnej insuficiencii je žiaduca úprava dávkovania v závislosti od stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### ***Bisoprolol***

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej toxicity bisoprolol nemal žiadny vplyv na fertilitu alebo iné celkové výsledky reprodukcie.

Podobne ako iné betablokátory pôsobí bisoprolol vo vysokých dávkach toxicky na matku (pokles príjmu potravy a pokles telesnej hmotnosti) a na embryo/plod (zvýšený výskyt resorpcií, znížená pôrodná hmotnosť potomkov, spomalený fyzický vývoj), ale nie teratogénne.

#### ***Perindopril:***

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách sa nepozorovala žiadna mutagenita.

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrozeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie perinatalnej mortality. Fertilita nebola porušená ani u samcov ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach sa nepozorovala žiadna karcinogenita.

#### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA):

Prestilol obsahuje známe liečivá, bisoprolol a perindopril. Prestilol sa predpisuje ako priama náhrada pre jednotlivé dávky bisoprololu a perindoprilu, takže nezvyšuje environmentálnu expozíciu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro:*

mikrokryštalická celulóza PH 102 (E460)  
uhličitan vápenatý (E170)  
predželatínovaný kukuričný škrob  
sodná soľ glykolátu škrobu typ A (E468)  
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)  
stearát horečnatý (E572)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)

*Filmotvorná vrstva:*

glycerol (E422)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 6000  
stearát horečnatý (E572)  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý  
(E172)  
červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Obal na tablety z polypropylénu s 10 filmom obalenými tabletami: 24 mesiacov.  
Obal na tablety z polypropylénu s 28 alebo 30 filmom obalenými tabletami: 30 mesiacov.  
Obal na tablety z polyetylénu s vysokou hustotou so 100 filmom obalenými tabletami: 30 mesiacov.

Obal na tablety s 10 filmom obalenými tabletami: Po otvorení sa má Prestilol použiť do 20 dní. Obal na tablety s 28 alebo 30 filmom obalenými tabletami: Po otvorení sa má Prestilol použiť do 60 dní. Obal na tablety so 100 filmom obalenými tabletami: Po otvorení sa má Prestilol použiť do 100 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Nevyžadujú sa žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie alebo zaobchádzanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Obal na tablety s 10, 28 alebo 30 filmom obalenými tabletami: biely obal na tablety z polypropylénu vybavený reduktorom z polyetylénu s nízkou hustotou a bielou nepriehľadnou zátkou obsahujúcou vysúšadlo.

Obal na tablety so 100 filmom obalenými tabletami: obal na tablety z polyetylénu s vysokou hustotou vybavený zátkou z polypropylénu obsahujúcou vysúšadlo.

Škatuľka s 1 obalom na tablety s 10, 28, 30 alebo so 100 filmom obalenými tabletami.

Škatuľka s 3 obalmi na tablety s 28 alebo 30 filmom obalenými tabletami.

Škatuľka so 4 obalmi na tablety s 30 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
ul. Annopol 6B  
03-236 Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0097/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. februára 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. Septembra 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.