

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Bisonessa 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg bisoprololfumarata (što odgovara 8,49 mg bisoprolola) i 10 mg perindoprilarginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila).

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 103,87 mg laktoze

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani tablete. Na jednoj strani udjela tableta je označena s B, a na drugoj strani s 4. Dimenzije tablete: cca. 12 mm × 6 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Bisonessa je indicirana kao zamjenska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti srca (u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom) u odraslih bolesnika koji su već dobro kontrolirani istodobnom primjenom bisoprolola i perindoprila u istim dozama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Bolesnici trebaju najprije biti stabilizirani odgovarajućim dozama bisoprolola i perindoprila najmanje 4 tjedna. Fiksna kombinacija lijeka nije prikladna za početak terapije.

Za bolesnike koji su stabilizirani bisoprololom 5 mg i perindoprilom 5 mg: polovica tablete 10 mg/10 mg jedanput na dan.

Ako je potrebna promjena doziranja, titriranje treba provesti s pojedinačnim komponentama.

#### Posebne populacije

#### Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, preporučena doza lijeka Bisonessa 10 mg/10 mg treba se zasnivati na klirensu kreatinina (KLKR) kao što je navedeno u Tablici 1 niže:

Tablica 1: Prilagođavanje doze pri oštećenju funkcije bubrega

| Klirensa kreatinina (ml/min) | Preporučena dnevna doza                                                         |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| $KL_{KR} \geq 60$            | Jedna polovica tablete lijeka 10 mg/10 mg.                                      |
| $30 < KL_{KR} < 60$          | Nije prikladno. Preporučuje se provesti titriranje s pojedinačnim komponentama. |
| $KL_{KR} < 30$               | Nije prikladno. Preporučuje se provesti titriranje s pojedinačnim komponentama. |

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre dozu ne treba prilagođavati.

Starije osobe

Bisonessa se treba primjenjivati u skladu s funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Bisonessa u djece i adolescenata nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni. Stoga se ne preporučuje primjena u djece i adolescenata.

Način primjene

Tableta lijeka Bisonessa se treba uzimati kao pojedinačna doza jedanput na dan, ujutro prije jela.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ili na bilo koji inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)
- Akutno zatajenje srca ili tijekom epizode dekompenzacije srca koja zahtijeva intravensko liječenje inotropnim lijekom
- Kardiogeni šok
- AV blok II. ili III. stupnja (ako nije ugrađen stalni elektrostimulator srca)
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinusatrijski blok
- Simptomatska bradikardija
- Simptomatska hipotenzija
- Teška bronhalna astma ili teška kronična opstruktivna plućna bolest
- Teški oblici periferne okluzivne arterijske bolesti i teški oblici Raynaudovog sindroma
- Neliječeni feokromocitom (vidjeti dio 4.4)
- Metabolička acidoza
- Povijest pojave angioedema, povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4)
- Hereditarni ili idiopatski angioedem
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena lijeka Bisonessa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena lijeka Bisonessa se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
- Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

**Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi povezani s primjenom pojedinačnih komponenta lijeka primjenjivi su na primjenu lijeka Bisonessa.**

### Hipotenzija

ACE inhibitori mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom i vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja, te u bolesnika s teškom renin-ovisnom hipertenzijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija uočena je i u bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca, uz istodobnu bubrežnu insuficijenciju ili bez nje. Njena je pojava vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima zatajivanja srca, koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje, u kojih postoji hiponatrijemija ili oštećenje funkcije bubrega. Bolesnike s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije treba pomno pratiti na početku liječenja i kod prilagodbe doze. Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca i za one s cerebrovaskularnim inzultom, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca i normalnim ili niskim krvnim tlakom, sistemski se krvni tlak može dodatno sniziti uz primjenu perindoprila. Ovaj učinak je očekivan i liječenje zbog toga obično ne treba prekidati. Postane li hipotenzija simptomatska, možda će biti potrebno smanjenje doze ili postupni prekid liječenja s pojedinačnim komponentama.

### Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima lijek Bisonessa treba odmah obustaviti. Liječenje s beta-blokatorom se mora nastaviti. Treba započeti praćenje na odgovarajući način i nastaviti sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima gdje je otekline bila ograničena na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada otekline zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, treba odmah provesti odgovarajuće liječenje. Ono obuhvaća primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima koji su uključivali CT snimanje abdomena, ultrazvuk, pri operativnom zahvatu te prema nestanku simptoma nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus,

temsrolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

#### Zatajenje jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

#### Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa. Kao i ostali ACE inhibitori, i perindopril se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

#### Kašalj

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, dugotrajan je i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

#### Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizikni faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje, a posebno dehidraciju, akutno srčano zatajenje, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, poznat još pod nazivom trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju da se istodobna primjena s gore navedenim pripravcima smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

#### Kombinacija s litijem

Kombinacija litija i perindoprila općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Kombinacija s lijekovima koji štede kalij, pripravcima kalija ili nadomjestcima soli koji sadržavaju kalij

Kombinacija perindoprila i lijekova koji štede kalij, pripravaka kalija, ni nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### Kombinacija s antagonistima kalcija, antiaritmici skupine I i antihipertenzivima koji djeluju centralno

Općenito se ne preporučuje kombinacija bisoprolola s antagonistima kalcija tipa verapamila ili diltiazema, s antiaritmici skupine I i s antihipertenzivima koji djeluju centralno (vidjeti dio 4.5).

#### Prekid liječenja

Treba izbjeći nagli prekid liječenja s beta blokatorom, osobito u bolesnika s ishemijskom bolešću srca, jer to može dovesti do prolaznog pogoršanja stanja srca. Doziranje se treba postupno smanjivati pojedinačnim komponentama, idealno tijekom dva tjedna, uz postupno uvođenje zamjenskog liječenja, ako je potrebno.

#### Bradikardija

Ako se, tijekom liječenja, srčana frekvencija u mirovanju uspori ispod 50-55 otkucaja u minuti i u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, doza lijeka Bisonessa se mora titrirati na nižu primjenom pojedinačnih komponenti s odgovarajućom dozom bisoprolola.

#### AV blok prvog stupnja

Zbog negativnog dromotropnog učinka, beta-blokatori se kod bolesnika s AV blokom I. stupnja trebaju davati oprezno.

#### Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svaki ACE inhibitor, tako i perindopril treba oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. aortnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

#### Prinzmetalova angina

Uočeni su slučajevi koronarnog vazospazma. Unatoč njegovoj visokoj beta-1 selektivnosti, napadi angine ne mogu se u potpunosti isključiti tijekom primjene bisoprolola u bolesnika s Prinzmetalovom anginom.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, dnevnu dozu lijeka Bisonessa treba prilagoditi bolesnikovu klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2).

U tih bolesnika rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca, hipotenzija na početku liječenja ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U takvim situacijama bilo je prijava akutnog zatajenja bubrega, obično reverzibilnog.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećava se rizik od teške hipertenzije i insuficijencije bubrega. U tih bolesnika liječenje treba početi uz poman medicinski nadzor, nižom dozom i uz pažljivo titriranje doze. Budući da uzimanje diuretika može biti čimbenik koji pridonosi gore navedenim pojavama, diuretike treba obustaviti i tijekom prvih tjedana liječenja treba pratiti funkciju bubrega.

U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina ureje i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu i/ili obustaviti diuretik i/ili perindopril.

### Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3). Liječenje diureticima može biti faktor koji tome doprinosi. Gubitak funkcije bubrega može se pojaviti uz samo manje promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

### Presadeni bubreg

Nema iskustava s primjenom perindoprilarginina u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

### Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama, i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu druge vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

### Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

### Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali lijekove koji sadrže ACE inhibitore za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca). U tih su se bolesnika reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Kao i kod ostalih beta-blokatora, bisoprolol može povećati i osjetljivost na alergene i intenzitet anafilaktoidnih reakcija. Liječenje adrenalinom ne daje uvijek očekivani terapijski učinak.

### Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenomskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresivno liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

### Bronhospazam (bronhalna astma i opstruktivna bolest pluća)

U bolesnika s bronhalnom astmom ili drugom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti koja može izazvati simptome, preporučuje se istodobna primjena bronhodilatatora. Povremeno se može pojačati otpor dišnih putova kada se beta blokatori primjene u bolesnika s astmom, te može biti potrebno povećati dozu beta2-agonista.

### Bolesnici s dijabetesom

Preporučuje se oprez kad se Bisoprolol primjenjuje u bolesnika s dijabetesom i velikim fluktuacijama vrijednosti glukoze u krvi.

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

### Strogo gladovanje

Preporučuje se oprez u bolesnika koji strogo gladuju.



### Periferna okluzivna arterijska bolest

Beta-blokatori mogu pogoršati simptome, osobito na početku liječenja.

### Anestezija

U bolesnika u općoj anesteziji beta-blokada smanjuje pojavu aritmija i ishemije miokarda tijekom indukcije i intubacije te postoperativnog perioda. Preporučuje se održavanje beta-blokade perioperativno. Anesteziolog treba znati da bolesnik uzima beta-blokator zbog potencijalnog rizika od interakcija s drugim lijekovima, što bi kao posljedicu moglo imati bradiaritmije, slabljenje refleksne tahikardije i smanjenje refleksne sposobnosti kompenziranja izgubljene krvi. Ako se smatra da je ukidanje terapije beta-blokatorima prije operacije neophodno, dozu treba reducirati postupno, tako da beta-blokada prestane otprilike 48 sati prije anestezije.

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije s anestetikima koji izazivaju hipotenziju, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga liječenje treba prekinuti dan prije obavljanja kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

### Psorijaza

Bolesnicima s psorijazom ili anamnezom psorijaze, beta-blokatori se smiju dati samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

### Feokromocitom

U bolesnika s feokromocitomom ili sumnjom na feokromocitom bisoprolol je potrebno uvijek davati u kombinaciji s blokatorom alfa-receptora.

### Tireotoksikoza

Tijekom liječenja bisoprololom mogu se prikriti simptomi tireotoksikoze.

### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

### Trudnoća

Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je primjereno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Zatajivanje srca

Nema terapijskog iskustva u liječenju srčanog zatajivanja bisoprololom u bolesnika sa sljedećim bolestima i stanjima:

- dijabetes mellitus ovisan o inzulinu (tip I),
- teško oštećenje funkcije bubrega,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- restriktivna kardiomiopatija,
- kongenitalna bolest srca,
- hemodinamički značajna organska bolest zalistaka,
- infarkt miokarda unutar 3 mjeseca.

### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili



malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

U studiji interakcije provedenoj na zdravim dobrovoljcima nisu zabilježene interakcije između bisoprolola i perindopрила. U nastavku su navedene samo poznate interakcije pojedinih komponenti s drugim lijekovima.

##### *Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotрила, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

##### *Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju*

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, u nekih bolesnika liječenih lijekom Bisonessa može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povećavaju rizik nastanka hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Bisonessa s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

##### **Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)**

##### *Aliskiren*

Istodobna primjena lijeka Bisonessa i aliskirena je kontraindicirana u bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, zbog povećanog rizika od hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti.

##### *Izvantjelesno liječenje*

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

##### **Istodobna primjena se ne preporučuje**

##### **Povezano s bisoprololom**

##### *Antihipertenzivi sa centralnim djelovanjem kao što su klonidin i drugi (npr. metildopa, moksonidin, rilmenidin)*

Istodobna primjena antihipertenziva sa centralnim djelovanjem može pogoršati zatajivanje srca putem smanjenja centralnog simpatičkog tonusa (smanjena srčana frekvencija i minutni volumen srca, vazodilatacija). Nagli prekid, osobito ako je on prije prekida liječenja beta-blokatorima, može povećati rizik pojave povratne hipertenzije.

*Antiaritmici skupine I (npr. kinidin, dizopiramid, lidokain, fenitoin, flekainid, propafenon)*  
Može biti pojačan učinak na vrijeme AV provođenja te povećan negativan inotropni učinak.

*Antagonisti kalcijских kanala verapamilskog tipa i u manjoj mjeri diltiazemskog tipa*  
Negativni utjecaj na kontraktilnost i AV provodljivost. Intravenska primjena verapamila u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom može dovesti do izrazite hipotenzije i AV bloka.

### **Povezano s perindoprilom**

#### *Aliskiren*

U bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik od nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti.

#### *Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora*

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajivanjem srca ili dijabetesom s oštećenjem ciljnih organa povezana s povišenom učestalošću pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s pažljivim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.

#### *Estramustin*

Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

#### *Diuretici koji štete kalij (npr. triamteren, amilorid i dr.), kalij (soli)*

Hiperkalijemija (moguće smrtonosna), osobito povezana sa oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak).

Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ako je istodobna primjena nužna, trebaju se primijeniti uz oprez i učestalo određivanje vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti ispod.

#### *Litij*

Bilo je prijava reverzibilnog porasta koncentracije serumskog litija i pojave toksičnosti pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora. Primjena perindoprila istodobno s litijem ne preporučuje se, no pokaže li se ta kombinacija nužnom, treba pomno pratiti razinu serumskog litija. (vidjeti dio 4.4).

### **Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost**

### **Povezano s bisoprololom i perindoprilom**

#### *Antidijabetici (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi)*

Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Istodobna primjena bisoprolola s inzulinom i oralnim antidijabeticima može pojačati učinak na sniženje razina glukoze u krvi.

Blokada betaadrenergičkih receptora može prikriti simptome hipoglikemije.

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i) (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu  $\geq 3$  g/dan)*  
Istodobna primjena lijeka Bisonessa s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni NSAIL-i) može dovesti do slabljenja antihipertenzivnih učinaka bisoprolola i perindopрила.  
Nadalje, istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjeniti s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se treba razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije kod početka istodobne terapije i periodično tijekom liječenja.

#### *Antihipertenzivi i vazodilatatori*

Pri istodobnoj primjeni s antihipertenzivima, vazodilatatorima (poput nitroglicerina, ostalih nitrata ili ostalih vazodilatatora) kao i drugih lijekova koji potencijalno mogu sniziti krvni tlak (npr. triciklički antidepresivi, barbiturati, fenotijazini) može se povećati hipotenzijski učinak perindopрила i bisoprolola.

#### *Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici*

Pri istodobnoj primjeni određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorom, krvni se tlak može još više sniziti.  
Istodobna primjena bisoprolola s anestheticima može dovesti do slabljenja refleksne tahikardije i povećanog rizika od pojave hipotenzije.

#### *Simpatomimetici*

Beta-simpatomimetici (npr. izoprenalin, dobutamin): istodobna primjena s bisoprololom može umanjiti učinak oba lijeka. Simpatomimetici koji aktiviraju i beta- i alfa-adrenergičke receptore (npr. norepinefrin, epinefrin): istodobna primjena s bisoprololom može istaknuti vazokonstriktorske učinke tih lijekova posredovane alfa-adrenoreceptorima, koji dovode do povišenja krvnog tlaka i pogoršanja intermitentne klaudikacije. Smatra se da su takve interakcije vjerojatnije kod primjene neselektivnih beta-blokatora.  
Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

### **Povezano s bisoprololom**

#### *Antagonisti kalcijevih kanala dihidropiridinskog tipa poput felodipina i amlodipina*

Istodobna primjena može povećati rizik od hipotenzije, a ne može se isključiti ni povećan rizik od daljnjeg pogoršanja funkcije ventrikula u bolesnika sa zatajivanjem srca.

#### *Antiaritmici skupine III (npr. amiodaron)*

Može pojačati učinak na vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

#### *Parasimpatomimetički lijekovi*

Istodobna primjena može produljiti vrijeme atrioventrikularnog provođenja i povećati rizik od bradikardije.

#### *Topički beta-blokatori (npr. kapi za oči za liječenje glaukoma)*

Istodobna primjena može povećati sistemski učinak bisoprolola.

#### *Glikozidi digitalisa*

Usporena srčana frekvencija, produljeno vrijeme atrioventrikularnog provođenja.

### **Povezano s perindoprilom**

#### *Baklofen*

Pojačan antihipertenzivni učinak. Pratiti vrijednosti krvnog tlaka i uskladiti dozu antihipertenziva ako je potrebno.

#### *Diuretici koji ne štede kalij*

U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindopрила, koje se potom povećavaju.

U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje manjom dozom lijeka koja se postupno povećava.

U liječenju zatajivanja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti s vrlo malom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svim slučajevima, tijekom prvih nekoliko tjedana terapije ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razine kreatinina).

#### *Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)*

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s malim dozama ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajivanja od II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom < 40% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.

Prije početka kombinirane terapije treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje razina kalija i kreatinina i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

#### **Istodobna primjena koja zahtijeva pažnju**

##### **Povezano s bisoprololom**

###### *Meflokin*

Pojačan rizik pojave bradikardije.

###### *Inhibitori monoamino oksidaze (osim MAO-B inhibitora)*

Pojačan hipotenzivni učinak beta blokatora, te povećan rizik od hipertenzivne krize.

##### **Povezano s perindoprilom**

###### *Soli zlata*

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući i perindopril.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Na temelju postojećih podataka pojedinačnih komponenti, primjena lijeka Bisonessa se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće te je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja.

##### **Bisoprolol**

Bisoprolol ima farmakološke učinke koji mogu uzrokovati štetne učinke na trudnoću i/ili fetus/novorodjenče (smanjenje placentalne perfuzije što se povezuje sa zaostajanjem u rastu, unutar materničnom smrću, pobačajem ili preranim porodom te nuspojave (npr. hipoglikemija i bradikardija) koje se mogu pojaviti u fetusa ili novorođenčeta). Ako je nužno liječenje blokatorima beta-adrenoreceptora prednost treba dati selektivnim blokatorima beta-1-adrenoreceptora.

Bisoprolol se ne smije uzimati u trudnoći osim ako to nije neophodno. Ako se smatra da je liječenje bisoprololom neophodno treba pratiti uteroplacentarni protok krvi i rast fetusa. U slučaju štetnih učinaka na trudnoću ili fetus, treba razmotriti alternativno liječenje. Novorođenče treba pomno pratiti. Simptomi hipoglikemije i bradikardije obično se očekuju unutar prva 3 dana.

### **Perindopril**

Epidemiološki dokazi o riziku teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na zamjenske antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se dijagnosticira trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je primjereno, započeti zamjensku terapiju. Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva fetotoksičnost u ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pomno pratiti zbog hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Bisonessa tijekom dojenja.

Nije poznato izlučuje li se bisoprolol u majčino mlijeko. Stoga se primjena bisoprolola tijekom dojenja ne preporučuje.

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Bisonessa na plodnost.

## **4.7 Učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bisonessa ne utječe izravno na upravljanje motornim vozilima ili strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog tlaka, osobito na početku liječenja ili nakon promjene lijekova ili u kombinaciji s uzimanjem alkohola.

Posljedica toga može biti smanjenje sposobnosti za upravljanje vozilima i strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s bisoprololom su glavobolja, omaglica, pogoršanje zatajenja srca, hipotenzija, hladni udovi, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, proljev, konstipacija, astenija i umor.

Najčešće nuspojave s perindoprilom prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište su: glavobolja, omaglica, vrtoglavica, parestezije, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, proljev, konstipacija, disgeuzija, dispepsija, osip, svrbež, grčevi mišića i astenija.

### Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene su tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet s bisoprololom ili perindoprilom koji se uzimaju zasebno, a klasificirane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećoj učestalosti:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA<br>Klasifikacija<br>organskih sustava | Nuspojave                                                                                                         | Učestalost   |              |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                              |                                                                                                                   | Bisoprolol   | Perindopril  |
| <b>Infekcije i infestacije</b>               | Rinitis                                                                                                           | Rijetko      | Vrlo rijetko |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>     | Eozinofilija                                                                                                      | -            | Manje često* |
|                                              | Pancitopenija                                                                                                     | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4)                                                                                  | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Leukopenija                                                                                                       | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Neutropenija (vidjeti dio 4.4)                                                                                    | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)                                                                                | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Hemolitička anemija u bolesnika s nasljednim nedostatkom G-6PDH                                                   | -            | Vrlo rijetko |
| <b>Endokrini poremećaji</b>                  | Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)                                                | -            | Rijetko      |
| <b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>     | Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)                                                                        | -            | Manje često* |
|                                              | Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja                                                     | -            | Manje često* |
|                                              | Hiponatrijemija                                                                                                   | -            | Manje često* |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>             | Poremećaji raspoloženja                                                                                           | -            | Manje često  |
|                                              | Poremećaji sna                                                                                                    | Manje često  | Manje često  |
|                                              | Depresija                                                                                                         | Manje često  | Manje često* |
|                                              | Noćne more, halucinacije                                                                                          | Rijetko      | -            |
|                                              | Smetenost                                                                                                         | -            | Vrlo rijetko |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>           | Glavobolja**                                                                                                      | Često        | Često        |
|                                              | Omaglica**                                                                                                        | Često        | Često        |
|                                              | Vrtoglavica                                                                                                       | -            | Često        |
|                                              | Disgeuzija                                                                                                        | -            | Često        |
|                                              | Parestezija                                                                                                       | -            | Često        |
|                                              | Somnolencija                                                                                                      | -            | Manje često* |
|                                              | Sinkopa                                                                                                           | Rijetko      | Manje često* |
| <b>Poremećaji oka</b>                        | Poremećen vid                                                                                                     | -            | Često        |
|                                              | Smanjeno suzenje (uzeti u obzir ako bolesnik nosi kontaktne leće)                                                 | Rijetko      | -            |
|                                              | Konjunktivitis                                                                                                    | Vrlo rijetko | -            |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>            | Tinitus                                                                                                           | -            | Često        |
|                                              | Poremećaji sluha                                                                                                  | Rijetko      | -            |
| <b>Srčani poremećaji</b>                     | Palpitacije                                                                                                       | -            | Manje često* |
|                                              | Tahikardija                                                                                                       | -            | Manje često* |
|                                              | Bradikardija                                                                                                      | Vrlo često   | -            |
|                                              | Pogoršanje zatajivanja srca                                                                                       | Često        | -            |
|                                              | Poremećaji AV provođenja                                                                                          | Manje često  | -            |
|                                              | Aritmija                                                                                                          | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Angina pectoris                                                                                                   | -            | Vrlo rijetko |
|                                              | Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4) | -            | Vrlo rijetko |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                  | Hipotenzija i učinci povezani s hipotenzijom                                                                      | Često        | Često        |
|                                              | Osjećaj hladnoće ili obamrlosti udova                                                                             | Često        | -            |
|                                              | Ortostatska hipotenzija                                                                                           | Manje često  | -            |
|                                              | Vaskulitis                                                                                                        | -            | Manje često* |
|                                              | Navale crvenila                                                                                                   | -            | Rijetko*     |



| MedDRA<br>Klasifikacija<br>organskih sustava         | Nuspojave                                                                                                     | Učestalost   |              |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                      |                                                                                                               | Bisoprolol   | Perindopril  |
|                                                      | Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4) | -            | Vrlo rijetko |
|                                                      | Raynaudov fenomen                                                                                             | -            | Nepoznato    |
|                                                      |                                                                                                               |              |              |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      | Kašalj                                                                                                        | -            | Često        |
|                                                      | Dispneja                                                                                                      | -            | Često        |
|                                                      | Bronhospazam                                                                                                  | Manje često  | Manje često  |
|                                                      | Eozinofilna pneumonija                                                                                        | -            | Vrlo rijetko |
|                                                      |                                                                                                               |              |              |
| Poremećaji probavnog sustava                         | Bolovi u abdomenu                                                                                             | Često        | Često        |
|                                                      | Konstipacija                                                                                                  | Često        | Često        |
|                                                      | Proljev                                                                                                       | Često        | Često        |
|                                                      | Mučnina                                                                                                       | Često        | Često        |
|                                                      | Povraćanje                                                                                                    | Često        | Često        |
|                                                      | Dispepsija                                                                                                    | -            | Često        |
|                                                      | Suhoća usta                                                                                                   | -            | Manje često  |
|                                                      | Pankreatitis                                                                                                  | -            | Vrlo rijetko |
|                                                      |                                                                                                               |              |              |
| Poremećaji jetre i žuči                              | Hepatitis, bilo citolitički bilo kolestatski (vidjeti dio 4.4)                                                | Rijetko      | Vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Osip                                                                                                          | -            | Često        |
|                                                      | Svrbež                                                                                                        | -            | Često        |
|                                                      | Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4)                      | -            | Manje često  |
|                                                      | Urtikarija                                                                                                    | -            | Manje često  |
|                                                      | Reakcije fotosenzitivnosti                                                                                    | -            | Manje često* |
|                                                      | Pemfigus                                                                                                      | -            | Manje često* |
|                                                      | Hiperhidroza                                                                                                  | -            | Manje često  |
|                                                      | Reakcije preosjetljivosti (svrbež, crvenilo, osip i angioedem)                                                | Rijetko      | -            |
|                                                      | Pogoršanje psorijaze                                                                                          | -            | Rijetko*     |
|                                                      | Multiformni eritem                                                                                            | -            | Vrlo rijetko |
|                                                      | Alopecija                                                                                                     | Vrlo rijetko | -            |
|                                                      | Beta-blokatori mogu potaknuti ili pogoršati psorijazu ili inducirati osip nalik psorijazi                     | Vrlo rijetko | -            |
|                                                      |                                                                                                               |              |              |
|                                                      |                                                                                                               |              |              |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Mišićni grčevi                                                                                                | Manje često  | Često        |
|                                                      | Slabost mišića                                                                                                | Manje često  | -            |
|                                                      | Artralgija                                                                                                    | -            | Manje često* |
|                                                      | Mialgija                                                                                                      | -            | Manje često* |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | Insuficijencija bubrega                                                                                       | -            | Manje često  |
|                                                      | Akutno zatajenje bubrega                                                                                      | -            | Rijetko      |
|                                                      | Anurija/Oligurija                                                                                             | -            | Rijetko*     |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | Eretilna disfunkcija                                                                                          | Rijetko      | Manje često  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | Astenija                                                                                                      | Često        | Često        |
|                                                      | Umor                                                                                                          | Često        | -            |
|                                                      | Bol u prsima                                                                                                  | -            | Manje često* |
|                                                      | Slabost                                                                                                       | -            | Manje često* |
|                                                      | Periferni edemi                                                                                               | -            | Manje često* |
|                                                      | Pireksija                                                                                                     | -            | Manje često* |



| MedDRA<br>Klasifikacija<br>organskih sustava         | Nuspojave                                                   | Učestalost |              |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|--------------|
|                                                      |                                                             | Bisoprolol | Perindopril  |
| <b>Pretrage</b>                                      | Porast vrijednosti ureje u krvi                             | -          | Manje često* |
|                                                      | Porast vrijednosti kreatinina u krvi                        | -          | Manje često* |
|                                                      | Povišene vrijednosti jetrenih enzima                        | Rijetko    | Rijetko      |
|                                                      | Povišene vrijednosti serumskog bilirubina                   | -          | Rijetko      |
|                                                      | Povišeni trigliceridi                                       | Rijetko    | -            |
|                                                      | Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4) | -          | Vrlo rijetko |
| <b>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</b> | Padovi                                                      | -          | Manje često* |

\*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanijh prijava

\*\*Ovi simptomi javljaju se naročito na početku liječenja. Obično su blagi i obično nestaju za 1-2 tjedna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom Bisonessa u ljudi.

### **Bisoprolol**

#### Simptomi

Općenito, najčešći znakovi koji se mogu očekivati pri predoziranju beta-blokatorima su bradikardija, hipotenzija, bronhospazam, akutna insuficijencija srca i hipoglikemija. Zasada je prijavljeno samo nekoliko slučajeva predoziranja bisoprololom (maksimalna doza: 2000 mg) u bolesnika koji boluju od hipertenzije i/ili koronarne arterijske bolesti srca gdje su opaženi bradikardija i/ili hipotenzija; svi bolesnici su se oporavili. Postoje velike inter-individualne varijacije u osjetljivosti na pojedinačnu visoku dozu bisoprolola, a bolesnici sa zatajivanjem srca su najvjerojatnije vrlo osjetljivi.

#### Liječenje

U slučaju predoziranja treba prekinuti uzimanje bisoprolola i početi sa suportivnim i simptomatskim liječenjem.

Vrlo malo dostupnih podataka ukazuje da se bisoprolol teško uklanja dijalizom. Prema očekivanom farmakološkom djelovanju i preporukama za beta-blokatore, ako je klinički opravdano, potrebno je provesti slijedeće opće mjere:

**Bradikardija:** intravenski primijeniti atropin. Ako je odgovor nedostatan, oprezno se može dati i izoprenalin ili neki drugi lijek s pozitivnim kronotropnim svojstvima. U nekim slučajevima može biti neophodna ugradnja transvenskog elektrostimulatora srca.

**Hipotenzija:** intravenski primijeniti tekućinu i vazokonstriktore. Intravenska primjena glukagona može biti korisna.

**AV blok (drugog ili trećeg stupnja):** bolesnika treba pažljivo pratiti i primijeniti izoprenalin u infuziji ili uvesti transvenski elektrostimulator srca.

*Akutno pogoršanje zatajivanja srca:* intravenska primjena diuretika, inotropnih lijekova i vazodilatatora.

*Bronhospazam:* Primijeniti terapiju bronhodilatatorima poput izoprenalina, beta2-simpatomimetika i/ili aminofilina.

*Hipoglikemija:* intravenska primjena glukoze.

## **Perindopril**

### Simptomi

Vrlo je malo dostupnih podataka o prekomjernom doziranju u ljudi. Među simptome povezane s predoziranjem ACE inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulatorni šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

### Liječenje

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori, ostale kombinacije, ATK oznaka: C09BX02.

#### Mehanizam djelovanja

#### **Bisoprolol**

Bisoprolol je visoko selektivan blokator beta1-adrenoreceptora bez intrinzičke stimulirajuće i relevantne aktivnosti na stabilizaciju membrane. Pokazuje samo nizak afinitet za beta2-receptor glatkih mišića bronha i krvnih žila te za beta2-receptore kod metaboličke regulacije. Stoga se ne očekuje da će bisoprolol utjecati na otpor dišnih puteva i metaboličke učinke posredovane beta2-receptorima. Njegova beta1 selektivnost proteže se izvan terapijskog raspona doze.

#### **Perindopril**

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikininu u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

## Farmakodinamički učinci

### **Bisoprolol**

Bisoprolol nema izražene negativne inotropne učinke.

Maksimalni učinak bisoprolola postiže se za 3-4 sata nakon primjene. Zbog poluvremena života od 10-12 sati, bisoprolol djeluje 24 sata.

Maksimalan učinak bisoprolola na sniženje povišenog tlaka općenito se postiže za 2 tjedna.

Pri akutnoj primjeni u bolesnika s koronarnom bolešću srca bez kroničnog zatajivanja srca bisoprolol smanjuje srčanu frekvenciju i udarni volumen, a na taj način i minutni volumen i potrošnju kisika. Kod dugotrajne primjene smanjuje se početno povećan periferni otpor. Jedan od mogućih mehanizama antihipertenzivnog djelovanja beta-blokatora je inhibicija aktivnosti renina u plazmi.

Bisoprolol smanjuje odgovor na aktivnost simpatičkog adrenergičkog sustava blokadom beta-receptora u srcu. To uzrokuje smanjenje srčane frekvencije i kontraktilnosti te na taj način smanjuje potrošnju kisika u miokardu, što predstavlja poželjno djelovanje u bolesnika s anginom pectoris uzrokovanom koronarnom bolešću srca.

### **Perindopril**

#### *Hipertenzija*

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime snižava krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na srčanu frekvenciju.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### **Bisoprolol**

U ispitivanje CIBIS II bilo je uključeno ukupno 2647 bolesnika. Od njih je 83% (n=2202) imalo zatajivanje srca stupnja NYHA III, a 17% (n=445) stupnja NYHA IV. Svi su imali stabilno simptomatsko sistoličko zatajivanje srca (ejekcijska frakcija  $\leq 35\%$ , na temelju ehokardiografskog nalaza). Ukupni mortalitet smanjen je sa 17,3% na 11,8% (relativno smanjenje za 34%). Zabilježeno je smanjenje učestalosti iznenadne smrti (3,6% naprama 6,3%, relativno smanjenje za 44%) kao i smanjenje broja epizoda zatajivanja srca koje zahtijevaju hospitalizaciju (12% naprama 17,6%, relativno smanjenje za 36%). Konačno, prikazano je značajno poboljšanje funkcionalnog statusa prema NYHA klasifikaciji. Tijekom uvođenja i titracije doze bisoprolola zabilježena je hospitalizacija zbog bradikardije (0,53%), hipotenzije (0,23%) i akutne dekompenzacije (4,97%), ali ne češće nego u skupini koja je primala placebo (0%, 0,3% te 6,74%). Broj moždanih udara s fatalnim ishodom ili posljedičnim invaliditetom iznosio je 20 u skupini koja je primala bisoprolol i 15 u skupini koja je primala placebo.

Ispitivanjem CIBIS III obuhvaćeno je 1010 bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina s blagim do umjerenim kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II ili III) i ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke  $\leq 35\%$ , koji prethodno nisu bili liječeni ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili blokatorima receptora angiotenzina. Bolesnici su liječeni kombinacijom bisoprolola i enalapрила tijekom 6 do 24 mjeseca nakon početne 6-mjesečne terapije ili bisoprololom ili enalaprilom.

Pokazao se trend prema većoj učestalosti pogoršanja kroničnog zatajivanja srca kad se u inicijalnom 6-mjesečnom razdoblju primjenjivao bisoprolol. U analizi podataka prema planu ispitivanja nije ustanovljena neinferiornost početne terapije bisoprololom u odnosu na početnu terapiju enalaprilom, iako su u obje strategije početnog liječenja kroničnog zatajivanja srca ustanovljene slične stope primarne kombinirane mjere ishoda (kombinirana mjera ishoda: broj smrti i hospitalizacija na kraju studije), tj. 32,4% u skupini koja se početno liječila bisoprololom te 33,1% u skupini koja se početno liječila enalaprilom (populacija prema planu ispitivanja). Ispitivanje je pokazalo da se bisoprolol može koristiti i u starijih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca, s blagim ili umjerenim oblikom bolesti.

## Perindopril

### *Hipertenzija*

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime snižava krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na srčanu frekvenciju.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzijska je aktivnost najveća 4-6 sati nakon jednokratne doze, a održava se tijekom 24 sata: najslabije djelovanje iznosi oko 87-100% vršnog djelovanja.

Krvni se tlak snižava brzo. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i održava se bez pojave tahifilaksije.

Nakon obustave lijeka ne javlja se povratni („rebound“) učinak.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u čovjeka djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer tunica media: lumen malih arterija.

Kada se daje kao dodatno liječenje u kombinaciji s tiazidnim diureticima, postiže se aditivni oblik sinergije. Kombinacijom inhibitora ACE i tijazida smanjuje se i rizik od hipokalijemije izazvane upotrebom diuretika.

### *Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću srca*

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopril tert-butilamina od 8 mg (što odgovara 10 mg perindoprilarginina) (n=6110) ili placeba (n=6108).

Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest srca bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prethodno preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i betablokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno ožvjljen. Liječenje perindopril tert-butilaminom u dozi od 8 mg jedanput na dan (što odgovara 10 mg perindoprilarginina) dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

U bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarnog ishoda zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara smanjenju relativnog rizika za 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) u usporedbi s placebom.

U podskupini bolesnika liječenih beta-blokatorima, definiranih u post-hoc analizi ispitivanja EUROPA, dodavanje perindoprila beta-blokatorima (n=3789) je pokazalo značajno apsolutno smanjenje od 2,2% (smanjenje relativnog rizika 24%, 95%CI [9,5; 36,4]) u usporedbi s beta-blokatorima primijenjenim bez perindoprila (n=3745) ishoda sastavljenog od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno ožvjljen.

### *Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne

ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Nema podataka o primjeni lijeka Bisonessa u djece.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Bisonessa u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije, stabilne koronarne arterijske bolesti srca i kroničnog zatajivanja srca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Brzina i omjer apsorpcije bisoprolola i perindopрила u lijeku Bisonessa bitno se ne razlikuju u odnosu na brzinu i opseg apsorpcije bisoprolola i perindopрила uzetih samostalno u monoterapiji.

### **Bisoprolol**

#### *Apsorpcija*

Bisoprolol se gotovo potpuno (>90%) apsorbira iz probavnog sustava, a s obzirom na slab učinak prvog prolaza (oko 10%), bioraspoloživost mu nakon oralne primjene iznosi oko 90%.

#### *Distribucija*

Volumen raspodjele iznosi 3,5 l/kg. Oko 30% bisoprolola veže se za proteine plazme.

#### *Biotransformacija i eliminacija*

Bisoprolol se iz tijela izlučuje na dva načina. Oko 50% se metabolizira u jetri do nedjelatnih metabolita, koji se potom izlučuju bubrežima. Preostalih 50% izlučuje se bubrežima u nemetaboliziranom obliku. Ukupni klirens iznosi oko 15 l/h. Poluvrijeme u plazmi je 10-12 sati, a djelovanje traje 24 sata pri doziranju jedanput na dan.

#### *Posebne populacije*

Kinetika bisoprolola je linearna i ovisi o dobi bolesnika.

Budući da se eliminacija zbiva u jednakom opsegu i u jetri i u bubrežima, bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom ili s insuficijencijom bubrega dozu ne treba prilagođavati. Farmakokinetika u bolesnika sa stabilnim zatajivanjem srca i oštećenom jetrenom ili bubrežnom funkcijom nije ispitana. U bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III) zabilježene su više plazmatske razine bisoprolola i duže poluvrijeme eliminacije lijeka iz plazme u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Maksimalna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi  $64 \pm 21$  ng/ml pri dnevnoj dozi od 10 mg, a poluvrijeme je  $17 \pm 5$  sati.

### **Perindopril**

#### *Apsorpcija*

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat. Poluvrijeme života perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vezanje na proteine perindoprilata je oko 20%, prvenstveno na konvertazu angiotenzina, i ovisno je o koncentraciji.

#### *Biotransformacija*

Perindopril je predlijek. Oko 27% ukupne količine primijenjenog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su nedjelatni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se za 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

#### *Eliminacija*

Perindoprilat se eliminira u urin, a poluvrijeme života nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

#### *Linearnost*

Dokazana je linearna povezanost između doze perindoprila i izloženosti u plazmi.

#### *Posebne populacije*

Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajivanjem srca ili bubrega. U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### **Bisoprolol**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduksijske toksikologije bisoprolola nisu pokazala utjecaj na plodnost i reprodukciju.

Kao i drugi beta-blokatori, bisoprolol je u visokim dozama bio toksičan za majku (smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne mase) i embrij, odnosno fetus (povećana resorpcija, manja težina potomka pri okotu, kasniji fizički razvoj), ali nije bio teratogen.

#### **Perindopril**

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* ni *in vivo*.

Ispitivanja reproduksijske toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti.

No pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava žarišta u bubregu i povećana postnatalna smrtnost. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Bisonessa sadrži poznate djelatne tvari, bisoprolol i perindopril. Bisonessa će se propisivati kao neposredna zamjena za pojedinačne doze bisoprolola i perindoprila, te posljedično tome, ne postoji povećana izloženosti za okoliš.



## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete – Intragranularno

kalcijev klorid heksahidrat

natrijev karbonat

celuloza, mikrokristalična

#### Jezgra tablete – Ekstragranularno

laktoza hidrat

kukuruzni škrob, prethodno geliran

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat

#### Film ovojnica

smjesa za ovojnicu (polidekstroza, kalcijev karbonat, hipromeloza, talk, trigliceridi)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PE+sredstvo za sušenje-Al/PE folija): 10, 30, 50, 60, 90 i 100 tableta, u kartonskoj kutiji.

Blister (OPA/Al/PE+sredstvo za sušenje-Al/PE folija), kalendarsko pakiranje: 7, 28, 56 i 98 tableta, u kartonskoj kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-533442902



**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

04.08.2025. / -

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/