

Prestilol, tabletki powlekane (*Bisoprololi fumaras+ Perindoprilum argininum*)

SKŁAD*, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA*:

5 mg + 5 mg: Jedna tabletkę powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 4,24 mg bisoprololu) oraz 5 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu). Różowo-beżowa, podłużna, dwuwarstwowa tabletkę powlekana z rowkiem ułatwiającym dzielenie, o długości 8,3 mm i szerokości 4,5 mm, z oznakowaniem „☞” z jednej strony i z oznakowaniem „5/5” z drugiej strony tabletki. Tabletkę produktu Prestilol, 5 mg + 5 mg, z rowkiem ułatwiającym dzielenie, można podzielić na równe dawki.

5 mg + 10 mg: Jedna tabletkę powlekana zawiera 5 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 4,24 mg bisoprololu) oraz 10 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 6,790 mg peryndoprylu). Różowo-beżowa, podłużna, dwuwarstwowa tabletkę powlekana z rowkiem ułatwiającym dzielenie, o długości 9,8 mm i szerokości 5,4 mm, z oznakowaniem „☞” z jednej strony i z oznakowaniem „5/10” z drugiej strony tabletki.

Tabletkę produktu Prestilol, 5 mg + 10 mg, z rowkiem ułatwiającym dzielenie, można podzielić na równe dawki.

10 mg + 5 mg: Jedna tabletkę powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 8,49 mg bisoprololu) oraz 5 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 3,395 mg peryndoprylu). Różowo-beżowa, okrągła, dwuwarstwowa tabletkę powlekana, o średnicy 7 mm i promieniu krzywizny 12,7 mm, z oznakowaniem „☞” z jednej strony i z oznakowaniem „10/5” z drugiej strony tabletki.

10 mg + 10 mg: Jedna tabletkę powlekana zawiera 10 mg bisoprololu fumaranu (co odpowiada 8,49 mg bisoprololu) oraz 10 mg peryndoprylu z arginina (co odpowiada 6,790 mg peryndoprylu). Różowo-beżowa, podłużna, dwuwarstwowa tabletkę powlekana, o długości 10 mm i szerokości 5,7 mm, z oznakowaniem „☞” z jednej strony i z oznakowaniem „10/10” z drugiej strony tabletki.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Produkt Prestilol, 5 mg + 5 mg, oraz Prestilol, 10 mg + 5 mg, jest wskazany jako terapia zastępcza, w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej (u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i (lub) rewaskularyzacją), i (lub) stabilnej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, jednocześnie podawanych w tych samych dawkach.

Produkt Prestilol 5 mg + 10 mg, oraz Prestilol 10 mg + 10 mg, jest wskazany jako terapia zastępcza, w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej (u pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i (lub) rewaskularyzacją) u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, jednocześnie podawanych w tych samych dawkach.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Dawkowanie: Zwykle stosowana dawka to jedna tabletkę raz na dobę. Stan pacjentów należy ustabilizować za pomocą bisoprololu i peryndoprylu, stosowanych w dawkach na tym samym poziomie przez przynajmniej 4 tygodnie. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Pacjenci ustabilizowani za pomocą 2,5 mg bisoprololu i 2,5 mg peryndoprylu: połowa tabletki 5 mg + 5 mg raz na dobę. Jeśli jest wymagana zmiana dawkowania, należy jej dokonać za pomocą poszczególnych składników produktu złożonego.

Szczególne grupy pacjentów: *Zaburzenie czynności wątroby:* U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Produkt Prestilol należy podawać w zależności od czynności nerek. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Prestilol u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Z tego względu nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży.

Zaburzenie czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zalecaną dawkę produktu należy określić na podstawie klirensu kreatyniny (Cl_{CR}). Zalecana dawka dobową: Prestilol 5 mg + 5 mg: $Cl_{CR} \geq 60$ ml/min: jedna tabletkę 5 mg + 5 mg. $30 < Cl_{CR} < 60$ ml/min: połowa tabletki 5 mg + 5 mg. $Cl_{CR} < 30$ ml/min: Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników. Prestilol 5 mg + 10 mg: $Cl_{CR} \geq 60$ ml/min: połowa tabletki 5 mg + 10 mg. $Cl_{CR} < 60$ ml/min: Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników. Prestilol 10 mg + 5 mg: $Cl_{CR} \geq 60$ ml/min: Jedna tabletkę 10 mg + 5 mg. $Cl_{CR} < 60$ ml/min: Produkt nie jest odpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawek za pomocą poszczególnych składników. Prestilol 10 mg + 10 mg: Produkt nie

jest odpowiedni dla pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. U tych pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki za pomocą poszczególnych składników produktu złożonego
Sposób podawania: Tabletkę produktu Prestilol należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

PRZECIWWSKAZANIA: Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na którykolwiek inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekompensacji niewydolności serca, wymagających stosowania dożylniej terapii inotropowej. Wstrząs kardiogeny. Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stosowania stymulatora serca). Zespół chorego węzła zatokowego. Blok zatokowo-przedsionkowy. Objawowa bradykardia. Objawowe niedociśnienie tętnicze. Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc. Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda. Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy. Kwasica metaboliczna. Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE. Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2\text{pc.}$). Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Prestilol przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedną nerkę.

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, związane z każdym składnikiem preparatu, dotyczą produktu Prestilol. Niedociśnienie tętnicze: Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, z lub bez współistniejącej niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje częściej u pacjentów z ciężką, objawową niewydolnością serca, w następstwie leczenia dużymi dawkami diuretyków pętlowych, hiponatremią lub zaburzeniem czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie leczenia jak i ustalanie dawki powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską. Powyższe uwagi dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub z chorobą naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie wyklucza późniejszego stosowania produktu, co zazwyczaj odbywa się bez komplikacji, gdy ciśnienie tętnicze krwi zwiększy się wraz ze zwiększeniem objętości wewnątrznaczyniowej. U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego po podaniu peryndoprylu. Działanie to jest spodziewane i zazwyczaj nie powoduje przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawianie leku, za pomocą poszczególnych składników.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: Obserwowano rzadkie przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Prestilol. Terapia beta-adrenolitykiem musi być kontynuowana. Należy rozpocząć odpowiednie monitorowanie pacjenta i prowadzić je aż do całkowitego ustąpienia objawów. Obrzęki obejmujące twarz i wargi zazwyczaj ustępowały bez leczenia, jednak leki przeciwhistaminowe okazywały się przydatne w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może spowodować zgon. Zajęcie języka, głośni lub krtani może powodować zamknięcie dróg oddechowych; należy wtedy zastosować leczenie przewidziane w stanach nagłych. Leczenie to może obejmować podanie

adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą medyczną do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany ze stosowaniem inhibitorów ACE, może istnieć większe ryzyko jego wystąpienia podczas leczenia inhibitorami ACE. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE rzadko donoszono o wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego jelit. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego; objawy ustępowały po przerwaniu podawania inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan do 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerywana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem do 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami obojętnej endopeptydazy (ang. *neutral endopeptidase*, NEP) (np. racekadotryl), inhibitorami mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptynami (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez takich zaburzeń). Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) oraz gliptyn (np. linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna) u pacjenta wcześniej przyjmującego inhibitor ACE.

Niewydolność wątroby: Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorem ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. **Rasa:** Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Tak jak inne inhibitory ACE, peryndopryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym. **Kaszel:** Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE. **Hiperkaliemia:** U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy, inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują wydzielanie aldosteronu. Wpływ jest zwykle nieznaczny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol – zawierający trimetoprim i sulfametoksazol), a zwłaszcza antagonistów aldosteronu lub antagonistów receptora angiotensyny. Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas oraz antagonistów receptora angiotensyny, należy monitorować stężenie potasu w surowicy krwi oraz czynność nerek. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. **Jednoczesne stosowanie z litem:** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu z peryndoprylem. **Jednoczesne stosowanie z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub**

zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas. Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Jednoczesne stosowanie z antagonistami kanału wapniowego, lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bisoprololu z antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil lub diltiazem, z lekami przeciwartmicznymi klasy I oraz działającymi ośrodkowo lekami przeciwnadciśnieniowymi. Przerwanie leczenia: Należy unikać nagłego przerwania terapii za pomocą beta-adrenolityku, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, ponieważ może to prowadzić do przemijającego pogorszenia stanu serca. Dawkowanie należy zmniejszać stopniowo, za pomocą poszczególnych składników, najlepiej w ciągu dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze. Bradykardia: Jeśli, podczas leczenia, częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50-55 uderzeń na minutę i u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, należy zmniejszyć dawkę produktu Prestilol za pomocą poszczególnych składników, stosując odpowiednią dawkę bisoprololu.

Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia: Ze względu na ujemne działanie dromotropowe, beta-adrenolityki należy ostrożnie podawać pacjentom z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia. Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa:

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, peryndopryl należy ostrożnie stosować u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa. Dławica Prinzmetala: Obserwowano przypadki skurczu naczyń wieńcowych. Pomimo wysokiej selektywności względem receptorów beta 1, nie można całkowicie wykluczyć napadów bólu dławicowego podczas stosowania bisoprololu u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Zaburzenie czynności nerek: W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę dobową produktu Prestilol należy dostosować w zależności od klirensu kreatyniny. U tych pacjentów kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest częścią standardowego postępowania medycznego. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, wystąpienie niedociśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia inhibitorami ACE może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek. W takiej sytuacji może wystąpić zazwyczaj przemijająca, ostra niewydolność nerek. U części pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te były odwracalne po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W sytuacji, kiedy równocześnie występuje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U takich pacjentów leczenie należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarską, od małych dawek, ostrożnie je zwiększając. Leczenie moczopędne może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia tych stanów; należy wtedy przerwać leczenie lekami moczopędnymi i monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni leczenia. U niektórych pacjentów bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj przemijające i o małym nasileniu. Szczególnie dotyczy to sytuacji, gdy peryndopryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) przerwanie leczenia lekiem moczopędnym i (lub) peryndoprylem. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Przeszczepienie nerki: Nie ma doświadczenia

dotyczącego stosowania peryndoprylu z arginina u pacjentów po niedawnym przeszczepieniu nerki. Pacjenci poddawani hemodializie: U pacjentów poddawanych dializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (*high flux*) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE były obserwowane reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL: Rzadko, u pacjentów leczonych inhibitorami ACE poddanych aferezie lipoprotein o małej gęstości (LDL) z zastosowaniem siarczanu dekstranu występują reakcje rzekomoanafilaktyczne zagrażające życiu. Reakcjom tym można zapobiec poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed rozpoczęciem każdego zabiegu aferezy LDL. Reakcje anafilaktyczne podczas leczenia odczulającego: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) wystąpiły reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można było uniknąć wystąpienia reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym ponownym zastosowaniu. Tak jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może nasilać wrażliwość pacjenta na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenalina nie zawsze powoduje oczekiwane działanie terapeutyczne.

Neutropenia/agranulocytoza/małopłytkowość/niedokrwistość: Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z takich pacjentów odnotowano przypadki rozwoju ciężkich zakażeń, które w pewnych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli u takich pacjentów stosuje się peryndopryl, należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych; pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Skurcz oskrzeli (astma oskrzelowa, obturacyjne choroby dróg oddechowych): W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych chorobach obturacyjnych płuc, mogących powodować objawy, należy jednocześnie stosować leki rozszerzającą oskrzela. Niekiedy, gdy u pacjentów z astmą stosuje się beta-adrenolityki, może dochodzić do zwiększenia oporu dróg oddechowych, z tego względu może być konieczne zwiększenie dawki leku pobudzającego receptory beta2. Pacjenci z cukrzycą: Należy zachować ostrożność, gdy Prestilol stosuje się u pacjentów z cukrzycą z dużymi wahaniami stężeń glukozy we krwi. Beta-adrenolityki mogą maskować objawy hipoglikemii. Ścisła głódówka: Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących ścisłą głódówkę. Zarostowa choroba tętnic obwodowych: Beta-adrenolityki mogą nasilać objawy, zwłaszcza na początku terapii. Znieczulenie ogólne: U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu, blokada receptorów beta zmniejsza częstość wystąpienia arytmii i niedokrwienia mięśnia sercowego podczas indukcji oraz intubacji, a także w okresie pooperacyjnym. Obecnie zaleca się podtrzymanie blokady receptorów beta w okresie okołoperacyjnym. Anestezjolog musi być świadomy blokady receptorów beta ze względu na możliwe interakcje z innymi lekami, co może prowadzić do bradyarytmii, osłabienia odruchowej tachykardii oraz zmniejszonej zdolności kompensacyjnej w przypadku utraty krwi. Jeśli jest potrzeba odstawienia beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed planowanym znieczuleniem. U pacjentów poddanych rozległemu zabiegowi chirurgicznemu lub znieczuleniu za pomocą środków powodujących niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać dzień przed zabiegiem chirurgicznym. W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego i gdy rozważa się ten mechanizm, można je skorygować przez zwiększenie objętości płynów. Łuszczyca: Beta-adrenolityki należy podawać pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka. Guz chromochłonny nadnerczy: U pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem guza chromochłonnym nadnerczy bisoprolol należy zawsze stosować w skojarzeniu z lekiem blokującym receptory alfa. Nadczynność tarczycy: W czasie leczenia bisoprololem mogą być maskowane objawy nadczynności tarczycy. Ciąża: Dopóki nie uzna się kontynuowania terapii inhibitorem ACE za niezbędne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na inną terapię przeciwnadciśnieniową, która ma ustalony profil bezpieczeństwa, dotyczący stosowania w ciąży. Kiedy ciąża zostanie rozpoznana, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć inną terapię. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe

działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu. **Niewydolność serca:** Nie ma doświadczenia terapeutycznego w leczeniu bisoprololem niewydolności serca u pacjentów z następującymi chorobami i stanami: cukrzyca insulinozależna (typu I); ciężkie zaburzenie czynności nerek; ciężkie zaburzenie czynności wątroby; kardiomiopatia restrykcyjna; wrodzona wada serca; hemodynamicznie istotna wada zastawek; zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

INTERAKCJE*: *Przeciwwskazane:* Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek. Pozaustrojowe metody leczenia. Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan. *Niezalecane:* Leki przeciwnadciśnieniowe działające ośrodkowo, takie jak klonidyna oraz inne leki (np. metyldopa, moksonidyna, rylmenidyna). Leki przeciwarytmiczne klasy I (np. chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, fenytoina, flekainid, propafenon). Antagoniści kanału wapniowego typu werapamilu oraz, w mniejszym stopniu, typu diltiazemu. Aliskiren. Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II. Estramustyna. Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu. Lit. Racekadotryl. Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus). *Szczególne ostrożność:* Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące). Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy ≥ 3 g/dobę. Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne.

Leki sympatykomimetyczne. Antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny, takie jak felodypina i amlodypina. Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron). Leki parasympatykomimetyczne. Beta-adrenolityki stosowane miejscowo (np. krople do oczu stosowane w leczeniu jaskry). Glikozydy napastnicy. Baklofen. Leki moczopędne nieoszczędzające potasu.

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton). *Jednoczesne stosowanie leków wymagające rozważenia:* Meflochina. Inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B). Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna). Sole złota.

WPLYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:

Nie zaleca się stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży. Stosowanie jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

WPLYW NA PŁODNOŚĆ*

WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*:

U niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie tętnicze, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, osłabienie i zmęczenie.

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz obserwowane po zastosowaniu peryndoprylu to: ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcie, zaburzenie smaku, niestrawność, wysypka, świąd, bolesne skurcze mięśni i osłabienie.

Podczas badania klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu bisoprololu lub peryndoprylu, stosowanych oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie z następującymi częstościami występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bisoprolol: *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zaburzenie snu, depresja. Rzadko: koszmary senne, omamy. *Zaburzenia układu nerwowego:* Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**, bóle głowy. Rzadko: omdlenie. *Zaburzenia oka:* Rzadko: Zmniejszone wydzielanie łez (należy wziąć pod uwagę, jeśli pacjent używa soczewek). Bardzo rzadko: Zapalenie spojówek. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Rzadko: zaburzenia słuchu. *Zaburzenia serca:* Bardzo często: bradykardia. Często: nasilenie niewydolności serca. Niezbyt często: Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Uczucie zimna

lub drętwienia w kończynach. Niezbyt często: Niedociśnienie ortostatyczne. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Niezbyt często: skurcz oskrzeli. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Rzadko: Reakcje nadwrażliwości (świąd, zaczerwienienie skóry, wysypka i obrzęk naczynioruchowy). *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: Niezbyt często: bolesne skurcze mięśni, osłabienie mięśni. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Rzadko: zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: osłabienie zmęczenie. *Badania diagnostyczne*: Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie stężenia triglicerydów.

Peryndopryl: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, leukopenia. Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH. *Zaburzenia endokrynologiczne*: Rzadko: Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiponatremia*, hiperkaliemia, ustępująca po przerwaniu leczenia*. *Zaburzenia psychiczne*: Niezbyt często: zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, depresja*. Bardzo rzadko: Splątanie. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia), Ból głowy**, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego**, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia smaku. Niezbyt często: sennaść*, omdlenie*. Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka. *Zaburzenia oka*: Często: Zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Często: szum uszny. *Zaburzenia serca*: Niezbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: arytmia, dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe*: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Rzadko: nagle zaczerwienienie twarzy i szyi*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do nasilonego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Częstość nieznaną: Objaw Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Często: wysypka, osutka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się*. Rzadko: nasilenie łuszczycy*. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: Często: bolesne skurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: Niewydolność nerek. Rzadko: ostra niewydolność nerek, bezmocz lub skąpomocz*. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Niezbyt często: Zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: osłabienie. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęki obwodowe, gorączka*. *Badania diagnostyczne*: Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. Bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*: niezbyt często: upadki*. * Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach. ** Objawy te występowały zwłaszcza na początku leczenia. Są one zwykle łagodne i często przemijają w ciągu 1-2 tygodni. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*: Bisoprolol jest wysoce wybiórczym lekiem blokującym adrenergiczne receptory beta1, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Peryndopryl jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (enzym konwertujący angiotensynę - ACE).

OPAKOWANIE*: 30 tabletek 5 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Prestilol 5 mg + 5 mg: nr 22888, 5 mg + 10 mg: nr 22889, 10 mg + 5 mg: nr 22890, 10 mg + 10 mg: nr 22891

Produkty lecznicze wydawane na receptę.

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-066 Warszawa, ul. Burakowska 14, tel. (22) 594 90 00, Internet: www.servier.pl, e-mail: kontakt@servier.com

**Pełna informacja zawarta jest w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (17.02.2023).*