

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Престилол 5 mg/10 mg филмирани таблетки  
Prestilol 5 mg/10 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg бисопрололов фумарат (*bisoprolol fumarate*) еквивалентен на 4,24 mg бисопролол (*bisoprolol*) и 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*) еквивалентен на 6,790 mg периндоприл (*perindopril*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розово-бежови, продълговати, двуслойни, с делителна черта филмирани таблетки с дължина 9,8 mm и ширина 5,4 mm, на едната страна на които е гравиранио 'S', а на другата страна е гравиранио '5/10'.

Престилол 5 mg/10 mg таблетка с делителна черта може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Престилол е показан като заместителна терапия за лечение на хипертония и/или стабилна коронарна болест на сърцето (при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация) при възрастни пациенти, които са адекватно контролирани с бисопролол и периндоприл, прилагани едновременно в еднакво ниво на дозировка.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Обичайната дозировка е една таблетка веднъж дневно.

Пациентите трябва да са стабилизирани с бисопролол и периндоприл при еднакво ниво на дозата в продължение на минимум 4 седмици. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При пациенти, стабилизирани с бисопролол 2,5 mg и периндоприл 5 mg: половин таблетка от 5 mg/10 mg веднъж дневно.

При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране на дозите на отделните компоненти.

#### Специални популации

*Бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*

При пациенти с нарушена бъбречна функция, препоръчителната доза на Престилол 5 mg/10 mg трябва да се базира на креатининовия клирънс, както накратко е описано в таблица 1 по-долу:

Таблица 1: корекция на дозата при увредена бъбречна функция

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160039
Разрешение №	62762 / 15-06-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	



Креатининов клирънс (mL/min)	Препоръчителна дневна доза
$Cl_{CR} \geq 60$	Една таблетка Престилол 5 mg/10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Не е подходящо. Препоръчва се индивидуалното титриране на дозата с титриране на отделните компоненти.

*Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)*

При пациенти с чернодробни увреждания не се налага корекция на дозата.

*Пациенти в старческа възраст*

Престилол трябва да се прилага в зависимост от бъбречната функция.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефективността на Престилол при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни. По тази причина не се препоръчва използване при деца и подрастващи.

Начин на приложение

Таблетката Престилол трябва да се приема като еднократна доза, веднъж дневно сутрин преди хранене.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към друг инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор)
- Остра сърдечна недостатъчност или такава по време на епизод на декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща *i.v* инотропна терапия
- Кардиогенен шок
- АВ блок от втора или трета степен (без кардиостимулатор)
- Синдром на болния синусов възел
- Синоатриален блок
- Симптоматична брадикардия
- Симптоматична хипотония
- Тежка бронхиална астма или тежка хронична обструктивна белодробна болест
- Тежки форми на периферно артериална оклузивна болест или тежки форми на синдрома на Рейно (Raynaud)
- Нелекувана феохромоцитома (вж. точка 4.4)
- Метаболитна ацидоза
- Анамнеза за ангиоедем, свързана с предишно лечение чрез АСЕ инхибитори
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на Престилол с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1)
- Едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, Престилол не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5),
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

*Всички предупреждения и предпазни мерки при употреба във връзка с някоя от активните съставки важат и за Престилол.*



#### Хипотония:

АСЕ инхибиторите могат да причинят понижаване на кръвното налягане. При пациенти с неусложнена хипертония рядко се наблюдава симптоматична хипотония, която е по-вероятно да възникне при хиповолемични пациенти, напр. вследствие на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при такива с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност е била наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се наблюдава при пациенти с по-изразени степени на сърдечната недостатъчност, което рефлектира в използването на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти, изложени на повишен риск от симптоматична хипотония, трябва да се извършва строг контрол по време на началото на терапията и коригирането на дозите. Подобни съображения са в сила и за пациентите с исхемично сърдечно или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент. При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се прилагат без затруднения, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема. При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, вследствие на употребата на периндоприл може да се появи допълнително понижаване на системното кръвно налягане. Това е очакван ефект и обикновено не представлява основание за прекратяване на лечението. Ако хипотонията прерасне в симптоматична такава, може да се наложи намаляване на дозата или постепенно прекратяване на лечението, като се използват индивидуалните компоненти.

#### Свърхчувствителност/ангиоедем:

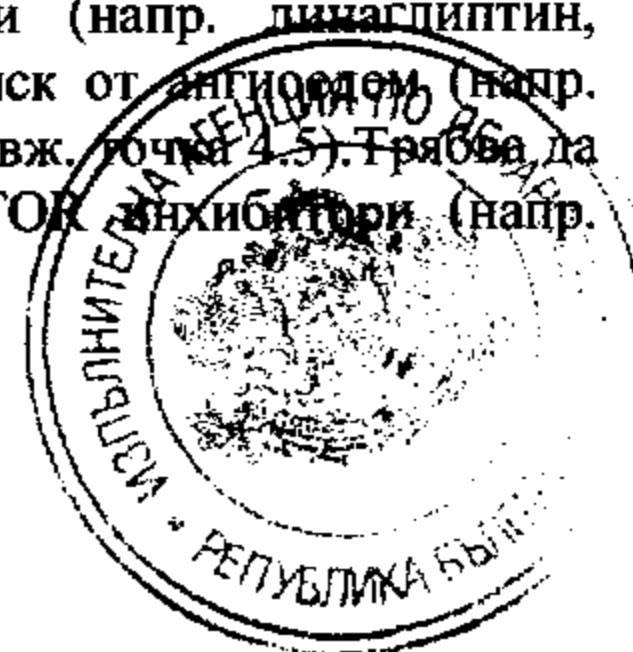
Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки един момент по време на терапията. В такива случаи Престилол трябва незабавно да се спре. Лечението с бета-блокери трябва да продължи. Трябва да започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното преминаване на симптомите. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е засегнат езика, глотиса или ларинкса, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да остане под пряко лекарско наблюдение до пълно и окончателно преминаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза на ангиоедем, несвързан с терапията с АСЕ инхибитор, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем в процеса на приемане на АСЕ инхибитора (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за чревен ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестваш ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които получат оплаквания от коремни болки.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NER инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. динаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр.



сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

#### Чернодробна недостатъчност:

В редки случаи инхибиторите на ACE са свързани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациенти, получаващи ACE инхибитори, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят ACE инхибитора и да получат подходящо контролно наблюдение от лекар (вж. точка 4.8).

#### Раса:

ACE инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при не чернокожи.

Подобно на останалите ACE инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при не чернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация от хипертоници.

#### Кашлица:

Има съобщения за появяване на кашлица при използване на ACE инхибитори. По своята характеристика кашлицата е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Причинената от ACE инхибитори кашлица трябва да се включи в диференциалната диагноза на кашлица.

#### Хиперкалиемия:

Повишавания на серумния калий се наблюдават при някои пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл. ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитието на хиперкалиемия включват пациенти с бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, напреднала възраст (> 70 години), захарен диабет, вметнатите събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-спестяващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишавания на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-спестяващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи ACE инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако съвместното прилагане на посочените по-горе средства е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

#### Комбинация с литий:

Комбинирането на литий с периндоприл по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Комбинация с калий-съхраняващи лекарства, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол:

По принцип не се препоръчва комбиниране на периндоприл и калий съхраняващи лекарства, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на трапезна сол (вж. точка 4.5).

#### Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

Има доказателства, че едновременната употреба на ACE инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойна блокада на RAAS чрез комбинация от ACE инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).



Ако се прецени, че лечението с двойна блокада е абсолютно задължително, то трябва да се извършва само под наблюдение на специалист и да включва редовно внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Комбинация с калциеви антагонисти, антиаритмични средства от I клас и централно действащите антихипертензивни средства:

По принцип не се препоръчва комбинацията на бисопролол с калциеви антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип, с антиаритмични средства от I клас и с централно действащите антихипертензивни средства (вж. точка 4.5)

Спиране на лечението:

Рязкото спиране на лечението с бета-блокери трябва да се избягва, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето, тъй като може да доведе до преходно влошаване на сърдечното заболяване. Дозировката трябва да се намалява постепенно, като се използват индивидуалните компоненти, в идеалния случай в рамките на две седмици, като едновременно с това се започне и заместителна терапия, ако това е необходимо.

Брадикардия:

Ако по време на лечение сърдечната честота в покой се забави до под 50-55 удара в минута или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, трябва да се пристъпи към понижавашо титриране на дозата на Престилол с използване на индивидуалните компоненти при подходяща доза на бисопролол.

AV-блок от първа степен:

Като се има предвид негативния им дромотропен ефект, предписването на бета-блокери на пациенти с AV-блок от първа степен трябва да става с повишено внимание.

Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия:

Както и останалите ACE инхибитори, периндоприл трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Ангина на Prinzmetal:

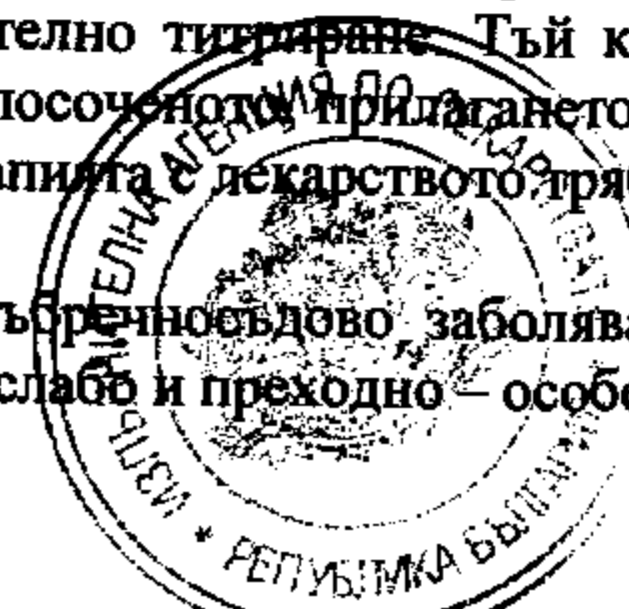
Наблюдавани са случаи на коронарен вазоспазм. Въпреки високата си бета-1 селективност, появата на ангинозни пристъпи не може да бъде напълно изключена в случай, в които бисопролол се приема от пациенти с ангина на Prinzmetal.

Бъбречно увреждане:

В случаи на нарушена бъбречна функция дневната доза на Престилол трябва да се коригира в зависимост от креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). При тези пациенти част от обичайната медицинска практика е рутинното проследяване на калия и креатинина (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност развитието на хипотония след започване на терапия с ACE инхибитори може да доведе до допълнително увреждане на бъбречната функция. В тази ситуация има съобщения за възникване на остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитори, се наблюдава увеличение на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларната хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне при строг медицински контрол с ниски дози и тяхното внимателно титриране. Тъй като лечението с диуретици може да представлява допринасящ фактор за горепосоченото, прилагането на диуретиците трябва да се прекрати и в течение на първите седмици на терапията с лекарството трябва да се проследи бъбречната функция.

Някои хипертонични пациенти без видимо предишно съществуващо бъбречно съдово заболяване развиват повишение на кръвната урея и серумния креатинин – обикновено слабо и преходно – особено



при едновременно прилагане на периндоприл и диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с вече съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на диуретика и/или периндоприл.

#### Реноваскуларна хипертония:

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

#### Бъбречна трансплантация:

Липсва опит относно прилагането на периндоприл аргинин при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

#### Пациенти на хемодиализа:

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока (high flux) и едновременно лекувани с ACE инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

#### Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL):

Рядко пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на LDL-афереза с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с ACE инхибитор преди всяка афереза.

#### Анафилактични реакции по време на десенситизация:

Пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на десенситизиращо лечение (напр. с отрова от хименоптера), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти посочените реакции са били избегнати чрез временно прекратяване на приема на ACE инхибиторите, но те са се появявали отново при невнимание при повторното натоварване.

Подобна на другите бета-блокери, биспрололът може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с епинефрин не винаги дава очаквания терапевтичен ефект.

#### Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия:

При пациенти, приемащи ACE инхибитори, са наблюдавани неутропения/ агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на периндоприл при пациенти с колагенни съдови заболявания, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо от преди нарушение на бъбречната функция. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако на такива пациенти се назначи периндоприл, се препоръчва редовно проследяване на левкограмата и пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за всякакви признаци на инфекция (например възпалено гърло, температура).

#### Бронхоспазъм (bronхиална астма, обструктивни белодробни болести):

При бронхиална астма или други хронични обструктивни белодробни болести, които може да предизвикват симптоми, трябва едновременно да се прилага бронходилатирищо лечение. В някои случаи може да настъпи повишаване на съпротивлението на дихателните пътища, когато бета-блокери се прилагат на пациенти с астма, поради което е възможно да се наложи повишаване на дозата на бета2-стимулантите.

#### Пациенти с диабет:





Съветва се да се действа внимателно при използването на Престилол при пациенти със захарен диабет с големи флуктуации на стойностите на кръвната захар. Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

#### Стриктно гладуване:

Съветва се да се подхожда внимателно при пациенти, които спазват стриктно гладуване.

#### Оклузивна периферно артериална болест:

Може да настъпи задълбочаване на симптомите при прилагане на бета-блокери, особено при започване на лечението.

#### Анестезия:

При пациенти, на които предстои обща анестезия, бета-блокери намаляват честотата на аритмии и миокардна исхемия в периода на индукция и интубиране и в постоперативния период. Сега се препоръчва поддържането на бета-блокадата да продължи периоперативно. Анестезиологът трябва да знае за бета-блокадата поради потенциал за взаимодействия с други лекарства, които могат да доведат до брадиаритмии, отслабване на рефлексната тахикардия и намаляване на рефлексните способности да се компенсират кръвозагуба. Ако се приеме, че спирането на лечението с бета-блокери преди операцията е необходимо, то трябва да стане постепенно и да завърши около 48 часа преди анестезията.

При пациентите, подложени на тежка хирургична операция или анестезия с вещества, причиняващи хипотония, периндоприлът може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се прекрати един ден преди операцията. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е породена от този механизъм, може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

#### Псориазис:

При пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис бета-блокери може да се използват само след внимателно балансиране на ползите спрямо рисковете.

#### Феохромоцитома:

При установена или подозирана феохромоцитома, бисопролол трябва винаги да се прилага в комбинация с алфа-рецепторен блокери.

#### Тиреотоксикоза:

При лечение с бисопролол е възможно симптомите на тиреотоксикоза да се замаскират.

#### Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

#### Бременност:

Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

#### Сърдечна недостатъчност:

Терапевтичен опит с бисопролол при лечението на сърдечна недостатъчност липсва при пациенти със следните заболявания и състояния:

- инсулинозависим захарен диабет (от тип I),
- тежко увредена бъбречна функция,
- тежко увредена чернодробна функция,
- рестриктивна кардиомиопатия,
- вродено сърдечно заболяване,
- хемодинамично значимо органично клапно заболяване,



- Инфаркт на миокарда през последните 3 месеца.

**Помощни вещества:**

Ниво на натрий

Престилол съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за една таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са наблюдавани взаимодействия между бисопролол и периндоприл в условията на изпитване за взаимодействия, проведено върху здрави доброволци. Представена е само информация за известните взаимодействия на индивидуалните активни вещества с други продукти, както следва.

*Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем*

Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

*Лекарства, индуциращи хиперкалиемия:*

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с Престилол. Някои лекарствени продукти или терапевтични класове могат да повишат случаите на настъпване на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВЛ, хепарини, имunosупресивни средства като например циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Престилол с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

**Едновременна употреба, която е противопоказана (вж. точка 4.3)**

*Алискирен:*

Едновременната терапия с Престилол и алискирен е противопоказана при пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция поради повишаване на риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова болестност и смъртност.

*Екстракорпорални лечения:*

Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

**Едновременна употреба, която не се препоръчва**

#### **Свързана с бисопролол**

Централно действащи антихипертензивни средства като клонидин и рилменидин (напр. Лекетидона, моксонидин, рилменидин):



Едновременната употреба на централно действащи антихипертензивни средства може да влоши сърдечната недостатъчност чрез намаляване на централния симпатиков тонус (намалена сърдечна честота и минутен обем, вазодилатация). Рязкото прекратяване, особено ако е преди постепенно намаляване на дозата на бета-блокера чрез титриране, може да повиши риска от „ребаунд“ хипертония.

*Антиаритмични средства от клас I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропafenон):*

Ефектът върху времето на предсърдно-камерно провеждане може да се усили с повишаване на негативния инотропен ефект.

*Калциевите антагонисти от верапамил тип и в по-малка степен - от дилтиазем тип:*

Отрицателно влияние върху контрактилитета и предсърдно-камерното провеждане. Интравенозното прилагане на верапамил при пациенти, лекувани с бета-блокери, може да доведе до задълбочена хипотония и предсърдно-камерен блок.

### **Свързани с периндоприл**

*Алискирен:*

При други пациенти, освен пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата болестност и смъртност.

*Едновременно лечение с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери*

Клиничните данни показват, че двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинация от ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане едновременното лечение с ACE инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното прилагане на един лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойната блокада (например чрез комбиниране на ACE инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.

*Естрамустин:*

Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).

*Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид...), калий (соли):*

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти).

Комбинацията на периндоприл с посочените по-горе лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е въпреки това показана, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий. За използването на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

*Литий:*

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на лития и токсичност при едновременно приемане на литий и ACE инхибитори. Не се препоръчва едновременното използване на периндоприл и литий, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

**Едновременна употреба, която изисква специално внимание**



## **Свързано с бисопролол и периндоприл**

### *Противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства):*

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни медикаменти (инсулини, орални хипогликемични средства) може да причини по-силен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.

Едновременното прилагане на бисопролол с инсулин и перорални антидиабетни лекарства може да повиши ефекта на намаляване на кръвната захар. Блокадата на бета-адренорецепторите може да маскира симптомите на хипогликемия.

### *Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/ден):*

Прилагането на Престилол едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да отслаби антихипертензивния ефект на бисопролола и периндоприла.

Освен това едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с предварително съществуващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се предвиди контролиране на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение, а след това – периодично.

### *Антихипертензивни средства и вазодилататори:*

Едновременното прилагане с антихипертензивни средства, вазодилататори (като например нитроглицерин, други нитрати или други вазодилататори) или с други лекарства, които имат потенциал да намаляват кръвното налягане (например трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини) може да повиши риска от хипотоничните ефекти на периндоприл и бисопролола.

### *Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици:*

Едновременното използване на АСЕ инхибитори с някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици може да има за резултат допълнително намаляване на кръвното налягане.

Едновременното използване на бисопролол с анестетици може да доведе до намалена рефлексна тахикардия и повишен риск от хипотония.

### *Симпатомиметици:*

Бета-симпатомиметиците (напр. изопреналин, добутамина): комбинацията им с бисопролол може да намали ефектите и на двете лекарствени средства.

Симпатомиметици, които активират и бета- и алфа-адренорецепторите (напр. норепинефрин, епинефрин): комбинацията им с бисопролол може да замаскира медираните от алфа-адренорецепторите вазоконстрикторни ефекти на тези средства, което води до повишаване на кръвното налягане и обостряне на клаудикацио интермитенс. Приема се, че такива взаимодействия са по-вероятни при неселективните бета-блокери.

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

## **Свързана с бисопролол**

### *Калциевите антагонисти от дихидропиридинов тип, като например фелодипин и амлодипин:*

При пациенти със сърдечна недостатъчност едновременната употреба може да повиши риска от хипотония и при тях не може да се изключи увеличаване на риск от последващо влошаване на камерната помпена функция.

### *Антиаритмични лекарства от клас III (напр. амиодарон):*

Може потенциално да възникне ефект върху времето на предсърдно-камерно провеждане



*Парасимпатомиметични лекарства:*

Едновременната употреба може да повиши времето на предсърдно-камерно провеждане и риска от брадикардия.

*Локално прилагани бета-блокери (напр. очни капки за лечение на глаукома):*

Едновременното прилагане може да допринесе към системните ефекти на бисопролол.

*Сърдечни гликозиди (дигиталисови медикаменти):*

Намаляване на сърдечната честота, удължаване на времето на предсърдно-камерно провеждане.

### **Свързани с периндоприл**

*Баклофен:*

Повишен антихипертоничен ефект. Да се следи кръвното налягане и при необходимост да се коригира дозата на антихипертензивния лекарствен продукт.

*Калий незадържащи диуретици:*

Пациентите на диуретично лечение, особено тези, които са дехидратирани и/или с нарушения във водно-солевия баланс, може да изпитат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ инхибитори. Вероятността от хипотонични ефекти може да се намали чрез прекъсване на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или приема на соли преди началото на лечението с ниски и прогресивни дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато предшестващата диуретична терапия може да е причинила недостиг на соли/телесни течности, или диуретикът трябва да се спре преди започване на лечението с АСЕ инхибитор, в който случай в последствие може да се включи отново несъхраняващ калий диуретик, или АСЕ инхибиторът трябва да бъде започнат в по-ниска доза, която прогресивно да се повиши.

При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, лечението с АСЕ инхибитора трябва да започне с много ниска дозировка, при възможност и след намаляване на дозата на съответния калий несъхраняващ диуретик.

При всички случаи трябва да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) през първите седмици на лечението с АСЕ инхибитор.

*Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):*

С еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози на АСЕ инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II или IV (по NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предшестващо лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, има риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при липса на спазване на препоръките за предписване на тази комбинация.

Преди започване на комбинацията трябва да се направят изследвания за изключване на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно наблюдение на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението веднъж седмично, а след това – веднъж месечно.

### **Комбинации, които трябва да се имат предвид**

#### **Свързана с бисопролол**

*Мефлохин:*

Повишен риск от брадикардия.

*Моноамино оксидазни инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори):*

Усилен хипотоничен ефект на бета-блокери, но също и риск от хипертонична криза.

#### **Свързани с периндоприл**



#### Злато:

Има редки съобщения за нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, провеждащи лечение с инжекционни златни препарати (натриев ауротиомалат) едновременно с ACE инхибитор, включително периндоприл.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност:

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти употребата на Престилол не се препоръчва през първия триместър на бременността и прилагането му е противопоказано през втория и третия триместър на бременността.

#### Бисопролол

Бисопрололът проявява такива фармакологични ефекти, които биха могли да причинят вредни ефекти върху бременността и/или плода/новороденото (намалават плацентарния кръвоток, което се свързва със забавен растеж, втрематочна смърт, аборт или преждевременна родова дейност и нежелани ефекти (напр. хипогликемия и брадикардия), които плодът или новороденото могат да развият). При необходимост от лечение с бета-адреноцепторни блокери се предпочитат бета-1-селективните адреноцепторни блокери.

Бисопролол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква такова лечение. Ако е прието, че е налице необходимост от лечение с бисопролол, трябва да се мониторира утероплацентарният кръвоток и растежът на плода. В случай на вредни ефекти върху бременността или плода трябва да се обмисли алтернативно лечение. Новороденото трябва да бъде внимателно проследявано.

По принцип се очаква симптомите на хипогликемия и брадикардия да се появят през първите 3 дни.

#### Периндоприл

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след ACE инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността нямат окончателен характер; малко повишаване на риска обаче не може да бъде изключено. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с ACE инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. Ако се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на ACE инхибиторна терапия през втория и третия триместър на бременността, предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако експозицията на ACE инхибитор е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене:

Престилол не се препоръчва по време на кърмене.

Не е известно дали бисопролол се излъчва в кърмата. Поради това не се препоръчва кърмене в периода на прилагане на бисопролол.

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

#### Фертилитет:

Липсват клиничните данни относно фертилитета при употребата на Престилол.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Престилол няма пряко влияние върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти могат да настъпят индивидуални реакции, свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението, при смяна на лечението, както и при използване заедно с употреба на алкохол. В резултат от това способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратка описание на профила на безопасност:

Най-честите нежелани реакции от бисопролол включват главоболие, замаяване, влошаване на сърдечната недостатъчност, хипотония, студени крайници, гадене, повръщане, коремни болки, диария, констипация, астения и умора.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните изпитвания и са наблюдавани и при периндоприл са: главоболие, замаяване, световъртеж, парестезии, зрителни нарушения, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, гадене, повръщане, коремна болка, диария, констипация, дисгеузия, диспепсия, обрив, пруритус (сърбеж), мускулни крампи и астения.

##### Таблица със списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или в периода след разрешаване за употреба с бисопролол или с периндоприл, прилагани самостоятелно, и са разпределени съобразно класификацията на MedDRA по телесни системи и по следната честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ); много редки ( $\leq 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Бисопролол	Периндоприл
<b>Инфекции и инфестации</b>	Ринит	Редки	Много редки
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Еозинофилия	-	Нечести*
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Панцитопения	-	Много редки
	Левкопения	-	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH	-	Много редки
<b>Нарушения на ендокринната система</b>	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	-	Редки
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението	-	Нечести*
	Хипонатриемия	-	Нечести*
<b>Психични нарушения</b>	Промени в настроението	-	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести	Нечести



	Депресия	Нечести	Нечести*
	Кошмарни сънища, Халюцинации	Редки	-
	Дезориентация (обърканост)	-	Много редки
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие**	Чести	Чести
	Замайване**	Чести	Чести
	Световъртеж	-	Чести
	Дисгеузия	-	Чести
	Парестезия	-	Чести
	Сънливост	-	Нечести*
	Синкоп	Редки	Нечести*
<b>Нарушения на очите</b>	Зрителни нарушения	-	Чести
	Намалено отделяне на сълзи (взема се предвид само, ако пациентът използва контактни лещи)	Редки	-
	Конюнктивит	Много редки	-
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Тинитус	-	Чести
	Нарушения на слуха	Редки	-
<b>Сърдечни нарушения</b>	Палпитации	-	Нечести*
	Тахикардия	-	Нечести*
	Брадикардия	Много чести	-
	Влошаване на сърдечна недостатъчност	Чести	-
	Нарушения на AV-проводимостта	Нечести	-
	Аритмия	-	Много редки
	Стенокардия	-	Много редки
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
<b>Съдови нарушения</b>	Хипотония и свързани с нея ефекти	Чести	Чести
	Чувство на студени или изтръпнали крайници	Чести	-
	Ортостатична хипотония	Нечести	-
	Васкулит	-	Нечести*
	Зачервяване	-	Редки*
	Инсулт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Кашлица	-	Чести
	Диспнея	-	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки





<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Коремни болки	Чести	Чести
	Констипация (запек)	Чести	Чести
	Диария	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Чести	Чести
	Диспепсия	-	Чести
	Суха уста	-	Нечести
	Панкреатит	-	Много редки
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	Редки	Много редки
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Обрив	-	Чести
	Сърбеж	-	Чести
	Ангиедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4).	-	Нечести
	Уртикария	-	Нечести
	Реакции на фоточувствителност	-	Нечести*
	Пемфигоид	-	Нечести*
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Реакции на свръхчувствителност (прурит, зачервяване, обрив и ангиоедем)	Редки	-
	Влошаване на псориазис	-	Редки*
	Еритема мултиформе	-	Много редки
	Алоpecia	Много редки	-
	Бета-блокери могат да провокират или да обострят псориазис или да индуцират псориазисоподобен обрив.	Много редки	-
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Мускулни крампи	Нечести	Чести
	Мускулна слабост	Нечести	-
	Артралгия	-	Нечести*
	Миалгия	-	Нечести*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	Редки*
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Еректилна дисфункция	Редки	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Астения	Чести	Чести
	Умора	Чести	-
	Болки в гърдния кош		Нечести*



	Общо неразположение	-	Нечести*
	Периферен оток	-	Нечести*
	Фебрилитет	-	Нечести*
<b>Изследвания</b>	Повишена урея в кръвта	-	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	-	Нечести*
	Повишени чернодробни ензими	Редки	Редки
	Повишен билирубин в кръвта	-	Редки
	Повишени триглицериди	Редки	-
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (вж. точка 4.4)	-	Много редки
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Падане	-	Нечести*

\* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

\*\* Тези симптоми настъпват особено в началото на терапията. Обикновено са леки и често преминават за 1-2 седмици.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Няма информация относно предозиране на Престилол при хора.

#### ***Бисопролол***

##### Симптоми:

По принцип най-често очакваните признаци при предозиране на бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност и хипогликемия. До сега са съобщени малък брой случаи на предозиране (максимум: 2000 mg) с бисопролол при пациенти, които страдат от хипертония и/или коронарна болест на сърцето, при които се установява брадикардия и/или хипотония; всички пациенти са се възстановили. Съществуват големи индивидуални различия в чувствителността към една еднократна висока доза от бисопролол и пациентите със сърдечна недостатъчност вероятно са по-силно чувствителни.

##### Лечение:

В случай на предозиране лечението с бисопролол трябва да се спре и да се осигури поддържащо и симптоматично лечение. Ограничен обем данни показват, че бисопрололът се диализира трудно. На



базата на очакваните фармакологични действия и препоръките за други бета-блокери, при наличие на клинична необходимост трябва да се обмисли прилагането на следните общи мерки.

**Брадикардия:** Приложете интравенозно атропин. При неадекватен отговор може с повишено внимание да се приложи изопреналин или друго средство с положителни хронотропни свойства. При някои обстоятелства може да е необходимо трансвенозно въвеждане на кардиостимулатор (пейсмейкър).

**Хипотония:** Трябва да се приложат интравенозно течности и вазопресорни средства. Може да бъде полезно интравенозно приложение на глюкагон.

**AV блок (от втора или трета степен):** Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани и лекувани с изопреналин под формата на инфузия или с трансвенозно въвеждане на сърдечен пейсмейкър.

**Остро влошаване на сърдечна недостатъчност:** Приложете IV диуретици, инотропни средства, вазодилататори.

**Бронхоспазм:** Приложете бронходилататорно лечение, като например изопреналин, бета2-симпатомиметични лекарства и/или аминофилин.

**Хипогликемия:** Приложете интравенозно глюкоза.

## **Периндоприл**

### **Симптоми:**

Има на разположение ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибиторите, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

### **Лечение:**

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в положение за шокова терапия. Ако е възможно, може да се обмисли и лечение чрез инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от общото кръвообращение чрез хемодиализа. (вж. точка 4.4). За брадикардия, резистентна на лечение, е показана терапия с пейсмейкър. Трябва постоянно да се наблюдават жизнените показатели и концентрациите на електролити и креатинин в серума.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори, други комбинации

АТС код: C09BX02

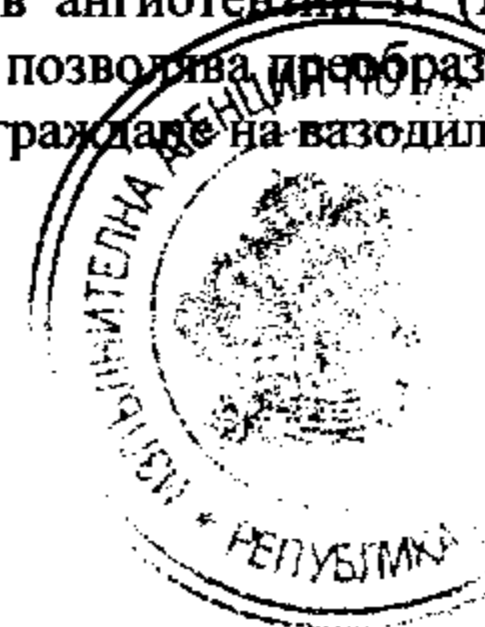
### **Механизъм на действие**

#### **Бисопролол**

Бисопролол е високо бета1-селективен адренорецепторен блокиращ агент, лишен от вътрешна симпатомиметична активност и на свързаната с нея мембраностабилизираща активност. Той показва само слаб афинитет към бета2-рецепторите на гладките мускули на бронхите и съдовете, както и на бета2-рецепторите на метаболитната регулация. Затова по принцип не се очаква бисопролол да влияе на дихателната резистентност и бета2-медираните метаболитни ефекти. Бета1-селективността на бисопролол е извън терапевтичните дозови граници.

#### **Периндоприл**

Периндоприл е инхибитор на ензима, който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (ACE). Конвертиращият ензим – или кининаза – представлява екзопептидаза, която позволява преобразуване на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и също причинява разграждане на вазодилатора



брадикинин в неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което стимулира активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалява отделянето на алдостерон. Тъй като АСЕ деактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също така води до увеличаване на активността на циркулиращите и локалните системи каликреин-кинин (което активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за действието на АСЕ инхибиторите, с вързано с понижаване на кръвното налягане, и да е частично свързан с някои техни нежелани реакции (напр. кашлица). Периндоприл действа чрез своя активен метаболит - периндоприлат. Другите метаболити не показват инхибиция на АСЕ активността *in vitro*.

#### Фармакодинамични ефекти

##### **Бисопролол**

Бисопролол няма значителни негативни инотропни ефекти.

Бисопролол достига максимални ефекти 3-4 часа след прилагане. Поради своя полуживот от 10-12 часа, бисопролол действа 24 часа.

Максималните ефекти на намаляване на кръвното налягане на бисопролола по принцип се постигат след 2 седмици.

При остро прилагане на пациенти с коронарна болест на сърцето без хронична сърдечна недостатъчност бисопрололът намалява сърдечната честота и ударния обем, вследствие на което намаляват минутният сърдечен дебит и консумацията на кислород. При хронично приложение намалява отначало повишеното периферно съпротивление. Предложеният механизъм на действие, обуславящ антихипертензивния ефект на бета-блокери е намаляването на плазмената активност на ренина.

Бисопролол намалява симпато-адренергичния отговор чрез блокиране на сърдечните бета-адренергични рецептори. В резултат от това настъпва намаляване на сърдечната честота и контрактилитет, което предизвиква намаляване на кислородната консумация от миокарда, а именно това е желаният ефект в случаите на стенокардия, свързана с обуславящата я коронарна болест на сърцето.

##### **Периндоприл**

###### *Хипертония:*

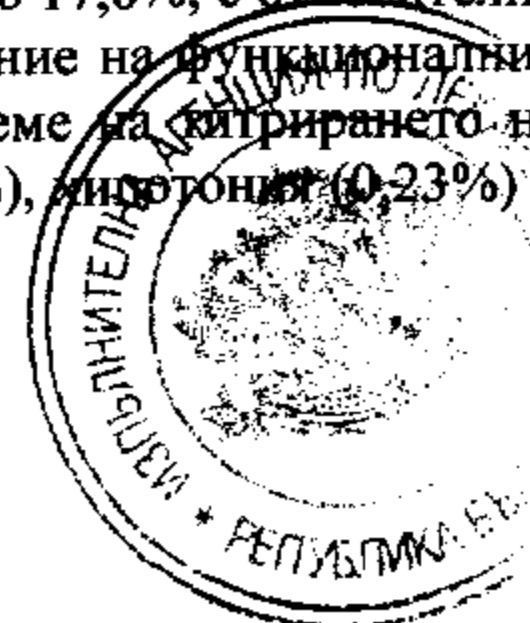
Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота. Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато скоростта на гломерулна филтрация (СГФ) обикновено остава непроменена.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### **Бисопролол**

Общо 2647 пациенти са включени в проучването CIBIS II. 83% (n = 2202) от тях са били от Клас III по NYHA и 17% (n = 445) са били от клас IV по NYHA. Имали са стабилна симптоматична систолна сърдечна недостатъчност (фракция на изтласкване <35% на база на ехокардиография). Общата смъртност е намаляла от 17,3% на 11,8% (относително намаление от 34%). Отчетено е намаляване на внезапната смърт (3,6% спрямо 6,3%, с относително намаление от 44%) и намаляване на броя на епизодите на сърдечна недостатъчност, налагащи прием в болница (12% спрямо 17,6%, с относително намаление от 36%). Накрая е наблюдавано и статистически значимо подобрене на функционалния статус според класификацията на NYHA. В началото на терапията и по време на катрирането на бисопролол са отчетени случаи на хоспитализация поради брадикардия (0,53%), хипертония (0,23%) и



остра декомпенсация (4,97%), но те не са били по-чести от тези в плацебо групата (0%, 0,3% и 6,74%). Броят на фаталните и инвалидизиращи мозъчни удари по време на цялото проучване е бил 20 в групата на бисопролол и 15 в плацебо групата.

Изпитването CIBIS III е проучило 1010 пациенти на възраст  $\geq 65$  години с лека до умерена хронична сърдечна недостатъчност (ХСН; клас II или клас III по NYHA) и с левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ , които не са лекувани до тогава с АСЕ инхибитори, бета-блокери или ангиотензин-рецепторни блокери. Пациентите са лекувани с комбинация от бисопролол и еналаприл в продължение на 6 до 24 месеца след началното 6-месечно лечение с бисопролол или с еналаприл.

Наблюдавана е тенденция към по-висока честота на влошаване на хроничната сърдечна недостатъчност при използването на бисопролол за начално 6-месечно лечение. В анализа по протокол не е доказано не по-лошо действие на бисопролол като начално лечение в сравнение с еналаприл като първоначално лечение, въпреки че двете стратегии за начално лечение при ХСН са показали подобни честоти на първичния комбиниран критерий за крайна оценка - смърт и хоспитализация в края на проучването (32,4% в групата на бисопролол като начално лечение спрямо 33,1% в групата на еналаприл като начално лечение, за популацията съгласно протокола. Проучването показва, че бисопролол може да се използва при пациенти в напреднала възраст с хронична сърдечна недостатъчност с леко до умерено тежко заболяване.

### ***Периндоприл***

#### ***Хипертония:***

Периндоприл е активен при всички степени на хипертонията: лека, умерена, тежка; наблюдава се понижаване на стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както в легнало положение по гръб, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това се увеличава периферният кръвоток, без ефект върху сърдечната честота. Като правило се увеличава бъбречният кръвоток, докато СГФ обикновено остава непроменена.

Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 ч. след прием на единична доза и продължава поне в течение на 24 ч.: междупиковите ефекти се равняват на 87-100% от пиковите ефекти.

Спадът на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализация се постига в рамките на 1 месец и персистира без появяване на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до rebound ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

Доказано е, че при хора периндоприл демонстрира съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия:лумен на малките артерии.

Спомагателна терапия с тиазиден диуретик води до синергизъм от адитивен тип. Комбинацията от АСЕ инхибитор и тиазид също намалява риска от хипокалиемия, предизвикана от диуретичното лечение.

#### ***Пациенти със стабилна форма на коронарна болест на сърцето:***

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, с продължителност 4 години.

Дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) (n = 6 110) или плацебо (n = 6 108).

Популацията, включена в проучването, е била с доказана коронарна болест на сърцето без клинични признаци за сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са имали предшестващи миокарден инфаркт и/или реваascularизация. Медикаментозната терапия в проучването е била добавена на фона на конвенционална терапия, включваща антиагреганти, липидо-понижаващи медикаменти и бета-блокери.

Основният критерий за ефективност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на първичната крайна цел с 1,9% (релативно намаление на риска с 20%, 95% CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).



При пациентите с предшестваш миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, абсолютното намаление на риска е било 2,2%, съответстващо на релативно намаление на риска с 22,4% (95% CI) [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) по отношение на първичната крайна цел в сравнение с плацебо.

В подгрупа от пациенти, лекувани с бета-блокери в проучването EUROPA, която е дефинирана в анализа след завършване на проучването, прибавянето на периндоприл към бета-блокерите ( $n=3\ 789$ ) показва статистически значимо абсолютно намаляване от 2,2% (относително намаляване на риска от 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) в сравнение с бета-блокери без периндоприл ( $n=3745$ ) според сборния критерий от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация.

*Данни от клинични изпитвания за двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):*

В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия и диабет при ветераните) е изследвана употребата на комбинация от ACE инхибитор и блокер на рецептора за ангиотензин II.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за терминално органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Тези резултати са в сила и за други ACE инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно ACE инхибитори и блокери на рецептора за ангиотензин II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечносъдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с ACE инхибитор или блокер на рецептора за ангиотензин II при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелан изход. Смъртта и инсултът по сърдечносъдови причини числено са по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо, а представящите интерес нежелани реакции и сериозни нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

*Педиатрична популация:*

Липсват данни относно Престилол при деца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Престилол във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на хипертония, исхемична болест на коронарните артерии, стабилна и хронична сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Скоростта и степента на абсорбция на бисопролол и периндоприл от Престилол не показват статистически значими разлики съответно от скоростта и степента на абсорбция на бисопролол и периндоприл, приемани самостоятелно като монотерапия.

### ***Бисопролол***

#### **Абсорбция**



Бисопролол се абсорбира почти напълно (>90%) от стомашно-чревния тракт и поради малката степен на метаболизъм при първо преминаване през черния дроб (приблизително 10%), има бионаличност от приблизително 90% след перорално приложение.

#### Разпределение

Обемът на разпределение е 3,5 l/kg. Свързването на бисопролол с плазмените протеини е около 30%.

#### Биотрансформация и елиминиране

Бисопролол се излъчва от тялото по два пътя. В черния дроб до неактивни метаболити се метаболизират 50%, които след това се излъчват през бъбреците. Останалите 50% се екскретират от бъбреците в неметаболизиран вид. Общият клирънс е приблизително 15 l/h. Плазменият полуживот от 10-12 часа му осигурява 24-часов ефект след прием веднъж дневно.

#### Специални популации

Кинетиката на бисопролол е линейна и независима от възрастта.

Тъй като елиминирането се осъществява в еднаква степен от бъбреците и от черния дроб, не се налага корекция на дозата за пациенти, които имат или увредена чернодробна функция, или бъбречна недостатъчност. Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и увредена чернодробна функция или увредена бъбречна функция. При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност (клас III по NYHA) плазмените нива бисопролол са по-високи и полуживотът му е по-дълъг, в сравнение с тези при здрави доброволци. Максимална плазмена концентрация след стационарно състояние е  $64 \pm 21$  ng/ml при дневна доза от 10 mg, а полуживотът е  $17 \pm 5$  часа.

#### Периндоприл

##### Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза, а пиковата концентрация се достига до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

##### Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с АСЕ, но зависи от концентрацията.

##### Биотрансформация

Периндоприлът е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се разгражда на още 5 метаболити, всичките неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Тъй като приемът на храна намалява конверсията в периндоприлат и следователно - бионаличността, периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като единична дневна доза сутрин на гладно.

##### Елиминиране

Периндоприлат се отделя в урината и полуживотът на несвързаната фракция е приблизително 17 ч., което има за резултат постигане на стационарно състояние („steady state”) след 4 дни.

##### Линейност

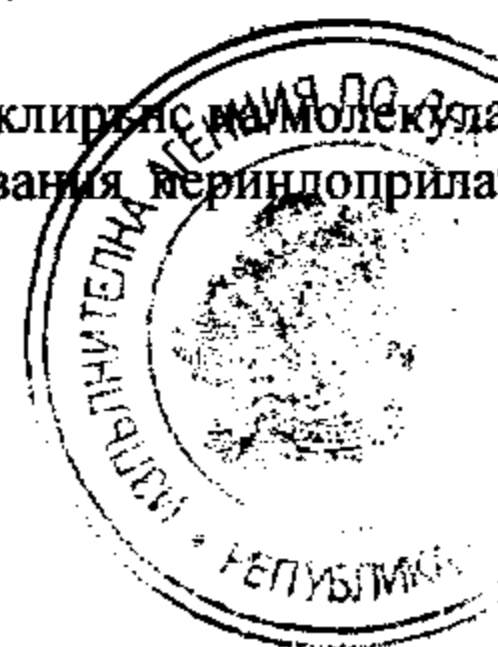
Демонстрирана е линейна зависимост между дозата периндоприл и плазмената ѝ експонация.

##### Специални популации:

При пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприл е намалено. Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: хепаталният клирънс на молекулата-майка се редуцира наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### *Бисопролол*

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал.

При проучвания за репродуктивна токсичност бисопролол не показва ефект върху фертилитета или върху други общи резултати от репродукцията.

Подобно на други бета-блокери, бисопрололът причинява майчина (намален прием на храна и намаляване на телесното тегло) и ембрионална/фетална токсичност (повишена честота на резорбциите, намалено тегло на поколението при раждане, забавено физическо развитие) при високи дози, но не е установено да е тератогенен.

#### *Периндоприл*

При проучване на хронична токсичност след приложение перорално (върху плъхове и маймуни) прицелните органи са бъбреците. Настъпили са увреждания с обратим характер.

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* изследвания.

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. За ACE инхибиторите обаче, като група, е било показано, че индуцират неблагоприятни ефекти върху късното фетално развитие, имащи за резултат фетална смърт и конгенитални ефекти при гризачи и зайци: бъбречни лезии и увеличена перинатална смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове. Не е наблюдавана карциногенност при проучвания в дългосрочен план при плъхове и мишки.

#### Оценка на риска за околната среда (ERA):

Престилол съдържа активните съставки бисопролол и периндоприл. Престилол ще Ви бъде предписан като пряк заместител за индивидуалните дози от бисопролол и периндоприл, следователно няма да настъпи повишаване на експозицията на околната среда.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### *Сърцевина на таблетката:*

Целулоза, микрокристална РН 102 (Е460)

Калциев карбонат (Е170)

Царевично ишесте, прежелатинизирано

Натриев нишестен гликолат тип А (Е468)

Силициев диоксид, колоиден, безводен (Е551)

Магнезиев стеарат (Е572)

Кроскармелоза натрий (Е468)

#### *Филмиращо покритие:*

Глицерол (Е422)

Хипромелоза (Е464)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (Е572)

Титанов диоксид (Е171)

Жълт железен оксид (Е172)

Червен железен оксид (Е172)

### 6.2 Несъвместимости





Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

Полипропиленова опаковка за таблетки с 10 филмирани таблетки: 24 месеца.

Полипропиленова опаковка за таблетки с 28 или 30 филмирани таблетки: 30 месеца.

Опаковка за таблетки от полиетилен с висока плътност със 100 филмирани таблетки: 30 месеца.

Опаковка за таблетки с 10 филмирани таблетки: След отваряне Престилол трябва да се използва до 20 дни.

Опаковка за таблетки с 28 или 30 филмирани таблетки: След отваряне Престилол трябва да се използва до 60 дни.

Опаковка за таблетки със 100 филмирани таблетки: След отваряне Престилол трябва да се използва до 100 дни

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковка за таблетки, съдържаща 10, 28 или 30 филмирани таблетки: бяла опаковка за таблетки от полипропилен, с намаляваща циркулацията на въздух капачка от полиетилен с ниска плътност и бяла непрозрачна запушалка, снабдена със сушител.

Опаковка за таблетки, съдържаща 100 филмирани таблетки: опаковка за таблетки от полипропилен с висока плътност, със запушалка от полипропилен, снабдена със сушител.

Кутия с 1 опаковка за таблетки от 10, 28, 30 или 100 филмирани таблетки.

Кутия с 3 опаковки за таблетки от 28 или 30 филмирани таблетки.

Кутия с 4 опаковки за таблетки от 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба..

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №: 20160039

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26.01.2016



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ИАЛ: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

