

УТВЕРЖДЕНА
Приказом фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 07.09. 2017 г.
№ N010292. N010290.
N010289. N010288.

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Престилол®**

Торговое название
Престилол®

Международное непатентованное название
Нет

Лекарственная форма

Престилол® 5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол® 5 мг/10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол® 10 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол® 10 мг/10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит
активные вещества:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола) и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).


Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола) и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).


вспомогательные вещества (первый слой): целлюлоза микрокристаллическая рН 102, кальция карбонат, содержащий крахмал (E170), кукурузный крахмал прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза (E468), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E572).


вспомогательные вещества (второй слой): целлюлоза микрокристаллическая рН 102, кальция карбонат, содержащий крахмал (E170), кукурузный крахмал прежелатинизированный, натрия крахмала гликолят типа А (E468), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.


— *состав пленочной оболочки Sepifilm ****:* глицерин (E422), гипромеллоза (E464), макрогол 6000, магния стеарат (E572), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), железа оксид красный (E 172).

Описание

Престилол® 5 мг/5 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой розовато-бежевого цвета, двухслойные, делимая на две части, с гравировкой «5/5» на одной стороне таблетки и «» на другой стороне (для дозировки 5/5 мг).

Престилол® 5 мг/10 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой розовато-бежевого цвета, двухслойные, делимая на две части, с гравировкой «5/10» на одной стороне таблетки и «» на другой стороне (для дозировки 5/10 мг).

Престилол® 10 мг/5 мг: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой розовато-бежевого цвета, двухслойные, с гравировкой «10/5» на одной стороне таблетки и «» на другой стороне (для дозировки 10/5 мг).

Престилол® 10 мг/10 мг: таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой розовато-бежевого цвета, двухслойные, с гравировкой «10/10» на одной стороне таблетки и «» на другой стороне (для дозировки 10/10 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Средства действующие на ренин ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации с другими препаратами. Периндоприл и бисопролол.

Код АТХ: С09ВХ02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Скорость и степень абсорбции бисопролола и периндоприла после приема препарата Престилол® не имеет существенных отличий соответственно от скорости и степени абсорбции бисопролола и периндоприла после их приема по отдельности в виде монотерапии.

Связанный с бисопрололом

Абсорбция

Бисопролол почти полностью (> 90%) абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и в связи с низким метаболизмом первого прохождения через печень (приблизительно 10%) его биодоступность после перорального введения составляет приблизительно 90%.

Распределение

Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связывание бисопролола с белками крови составляет приблизительно 30%.

Биотрансформация и выведение

Выведение бисопролола из организма происходит двумя путями. 50% метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, которые затем выводятся через почки. Остальные 50% выводятся через почки в неизменном виде. Общий клиренс составляет приблизительно 15 л/ч. В результате того, что период полувыведения из плазмы равен 10–12 часам, действие препарата после введения один раз в сутки продолжается в течение 24 часов.

Особые категории пациентов

Бисопролол имеет линейную фармакокинетику, с возрастом она не меняется. Поскольку в выведении препарата в равной степени участвуют почки и печень, пациентам с нарушением функции печени или почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушением функции печени или почек не изучена. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (стадия III по NYHA) уровни бисопролола в плазме выше, а период полувыведения дольше, чем у здоровых добровольцев. При суточной дозе 10 мг максимальная концентрация в плазме в равновесном состоянии составляет 64 ± 21 нг/мл, а период полувыведения 17 ± 5 часов.

Связанный с периндоприлом

Абсорбция

При пероральном приеме периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час.

Распределение

Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, связывание в основном происходит с АПФ, но зависит от концентрации препарата.

Биотрансформация

Периндоприл является пролекарством. 27% принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3–4 часа после приема препарата.

Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а следовательно, и его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать один раз в сутки, перорально, утром перед завтраком.

Выведение

Периндоприлат выделяется с мочой, конечный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь стационарного состояния за 4 дня.

Линейность

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Особые категории пациентов

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприла составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы замедляется вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому подбора дозировки не требуется (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Фармакодинамика

Механизм действия

Связанный с бисопрололом

Бисопролол — это высокоселективный блокатор бета₁-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и значимым мембраностабилизирующим действием. Он демонстрирует низкое сродство к бета₂-рецепторам гладких мышц бронхов и сосудов, а также к бета₂-рецепторам, связанным с регуляцией метаболизма. Таким образом, в целом, от бисопролола не следует ожидать влияния на сопротивление дыхательных путей и метаболических эффектов, опосредуемых бета₂-рецепторами. Его селективность к бета₁-рецепторам отмечается также за пределами диапазона терапевтических доз.

Связанный с периндоприлом

Периндоприл - это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ). Преобразующий фермент или киназа — это экзопептидаза, которая позволяет превращать ангиотензин I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает распад сосудорасширяющего брадикинина до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению ангиотензина II в плазме, что ведет к повышению активности ренина в плазме (за счет ингибирования отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижению выделения альдостерона. Так как АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ

также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активизации системы простагландина). Возможно, что данный механизм способствует наступлению гипотензивного действия ингибиторов АПФ и частично вызывает некоторые из побочных эффектов (например, кашель).

Периндоприл действует через свой активный метаболит периндоприлат. Другие метаболиты не показали *in vitro* способности ингибировать действие АПФ.

Фармакодинамические свойства

Связанный с бисопрололом

Бисопролол не оказывает значимого отрицательного инотропного действия.

Максимальная выраженность эффектов бисопролола достигается через 3-4 часа после введения. Поскольку период полувыведения бисопролола составляет 10-12 часов, он действует в течение 24 часов.

Максимальное действие бисопролола в отношении снижения артериального давления обычно достигается через 2 недели.

При однократном введении пациентам с коронарной болезнью сердца без хронической сердечной недостаточности, бисопролол снижает ЧСС и ударный объем и, следовательно, сердечный выброс и потребление кислорода. При длительном введении первоначально повышенное периферическое сопротивление снижается. Предполагают, что механизмом, лежащим в основе антигипертензивного действия бета-блокаторов, является снижение активности ренина плазмы.

Бисопролол снижает симпатико-адренергический ответ, блокируя сердечные бета-адренорецепторы. Это приводит к снижению ЧСС и сократимости, вызывая уменьшение потребления кислорода миокардом, что является желаемым эффектом в случае стенокардии, связанной с основным заболеванием коронарной болезнью сердца.

Связанный с периндоприлом

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: слабой, средней и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно остается без изменений.

Сердечная недостаточность (Престилол 5 мг/5 мг и Престилол 10 мг/5 мг)

Периндоприл уменьшает работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку

Клиническая эффективность и безопасность

Связанный с бисопрололом

В исследование SIBIS II включили в общей сложности 2647 пациентов. 83% (n = 2202) имели класс III по классификации NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), а 17% (n = 445) — класс IV по классификации NYHA. Пациенты имели стабильную систолическую сердечную недостаточность с клиническими проявлениями (фракция выброса < 35% по данным эхокардиографии). Общая смертность снизилась с 17,3% до 11,8% (относительное снижение 34%). Наблюдалось уменьшение количества случаев внезапной смерти (3,6% в сравнении с 6,3%, относительное снижение 44%) и уменьшение количества эпизодов сердечной недостаточности, потребовавших госпитализации (12% в сравнении с 17,6%, относительное снижение 36%). Наконец, продемонстрировано значимое улучшение функционального статуса согласно классификации NYHA. В начале лечения и во время подбора дозы бисопролола наблюдались госпитализации вследствие брадикардии (0,53%), артериальной гипотензии (0,23%) и острой декомпенсации (4,97%), но они происходили не чаще, чем в группе плацебо (0%, 0,3% и 6,74%). Количество смертельных и инвалидизирующих инсультов за весь период исследования составило 20 в группе бисопролола и 15 в группе плацебо.

В исследовании SIBIS III изучили 1010 пациентов в возрасте ≥ 65 лет с хронической сердечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класса II или III по NYHA) и фракцией выброса левого желудочка $\leq 35\%$, которые до исследования не получали лечение ингибиторами АПФ, бета-блокаторами или блокаторами рецепторов ангиотензина. Пациенты получали лечение комбинацией бисопролола и эналаприла в течение 6–24 месяцев после первоначального 6-месячного лечения либо бисопрололом, либо эналаприлом. Отмечена тенденция к более высокой частоте случаев ухудшения хронической сердечной недостаточности в группе пациентов, у которых в качестве первоначального 6-месячного лечения использовали бисопролол. При анализе в выборке пациентов, получивших лечение по протоколу (выборка PP), не была доказана не меньшая эффективность схемы лечения с первоначальным использованием бисопролола в сравнении со схемой с первоначальным использованием эналаприла, хотя две стратегии начала лечения хронической сердечной недостаточности продемонстрировали сходную частоту достижения первичной комбинированной конечной точки, включающей случаи смерти и госпитализации к концу исследования (32,4% в группе с первоначальным использованием бисопролола в сравнении с 33,1% в группе с первоначальным использованием эналаприла, выборка PP). Исследование показало, что бисопролол также можно применять у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести.

Связанный с периндоприлом

Гипертензия

Периндоприл действует при артериальной гипертензии любой степени: слабой, средней и тяжелой; снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как в положении лежа на спине, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. Как следствие, увеличивается периферический кровоток, не влияя на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, в то время как СКФ обычно остается без изменений.

Максимальная антигипертензивная активность достигается через 4–6 часов после приема однократной дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов: эффект при минимальной концентрации препарата составляет приблизительно 87-100% от эффекта при максимальной концентрации.

Снижение артериального давления наступает быстро. У пациентов, восприимчивых к лечению, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием рикошетного эффекта.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Подтверждено, что у человека периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает отношение толщины меди к просвету сосуда.

Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком приводит к аддитивному синергизму. Комбинация ингибитора АПФ с тиазидным препаратом также снижает риск гипокалиемии, возникающей при приеме диуретиков.

Сердечная недостаточность (Престилол® 5 мг/5 мг и Престилол® 10 мг/5 мг)

Исследования пациентов с сердечной недостаточностью показали:

- снижение давление наполнения левого и правого желудочков;
- снижение общего сопротивления периферических сосудов;
- увеличение минутного сердечного выброса и улучшение сердечного индекса.

В сравнительных исследованиях первый прием 2,5 мг периндоприла аргинина пациентами с сердечной недостаточностью легкой или средней степени не вызвал значимого снижения артериального давления по сравнению с плацебо

Пациенты со стабильной коронарной болезнью сердца

Исследование EUROPA продолжалось 4 года, это было многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование с плацебо-контролем.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12 218) пациентов старше 18 лет прошли рандомизацию для приема периндоприла трет-бутиламина 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n = 6110) или плацебо (n = 6108).

У популяции исследования была установленная коронарная болезнь сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В целом, 90% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

Большинство пациентов получали исследуемый препарат дополнительно к традиционно принятой терапии, включая ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические препараты и бета-блокаторы.

Основным критерием эффективности был составной критерий, включающий сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией. Лечение периндоприла трет-бутиламином 8 мг (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) при приеме один раз в день приводило к абсолютному значимому снижению первичной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20%, ДИ 95% [9,4; 28,6]) – $p < 0,001$).

У пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, достигалось абсолютное снижение на 2,2%, что соответствует снижению относительного риска (СОР) на 22,4% (ДИ 95% [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) по первичной конечной точке по сравнению с плацебо.

При анализе подгруппы пациентов, получивших лечение бета-блокаторами в исследовании EUROPA, заданной в апостериорном анализе, показано, что добавление периндоприла к бета-блокаторам ($n = 3789$) приводило к значимому абсолютному снижению на 2,2% (снижение относительного риска на 24%, 95% ДИ [9,5; 36,4]) значения составного критерия, включающего сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией, в сравнении с лечением бета-блокаторами без периндоприла ($n = 3745$).

Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (исследование ONTARGET (продолжающееся исследование телмисартана в качестве монотерапии и в комбинации с рамиприлом с комплексной конечной точкой) и исследование VA NEPHRON-D (исследование нефропатии при сахарном диабете у пациентов Управления по делам ветеранов)) изучали применение комбинации ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET представляло собой исследование, проводившееся у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний либо сахарного диабета 2 типа, сопровождавшегося признаками ишемического поражения органов. Исследование VA NEPHRON-D — это исследование, проводившееся у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не было выявлено значимого положительного эффекта на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, но при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии в сравнении с монотерапией. Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также применимы к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

По этой причине ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует использовать в комбинации у пациентов с диабетической нефропатией. Исследование ALTITUDE (исследование алискирена при сахарном диабете 2 типа с использованием сердечно-сосудистых и почечных конечных точек) представляло собой исследование, целью которого было оценить пользу добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно ввиду повышенного риска нежелательных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов в количественном отношении наблюдалась чаще в группе алискирена в сравнении с группой плацебо, а сообщения о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях, представляющих интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), поступали чаще в отношении группы алискирена в сравнении с группой плацебо.

Дети и подростки

Данные о применении Престилола® среди детей и подростков отсутствуют. Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило отказ от обязательств по Престилолу® касаясь применения во всех подгруппах педиатрической популяции для лечения артериальной гипертензии, стабильной ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (информацию о применении у детей и подростков см. в разделе «Способ применения и дозы»).

Доклинические данные по безопасности

Связанный с бисопрололом

Данные, полученные в ходе доклинических стандартных фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности многократных доз, генотоксичности и канцерогенности указывают на отсутствие особой опасности бисопролола для человека.

В исследованиях репродуктивной токсичности бисопролол не влиял на фертильность или другие общие показатели размножения животных.

Как и другие бета-блокаторы, бисопролол в высоких дозах оказывал токсическое воздействие на организм матери (снижение приема пищи и снижение массы тела) и на эмбрион/плод (более высокая частота резорбций, уменьшение массы тела у потомства при рождении, замедление физического развития), но не оказывал тератогенного действия.

Связанный с периндоприлом

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (на крысах и обезьянах), органом-рецептором являются почки, нарушения носят обратимый характер.

Мутагенности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсикологии (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако, было показано, что ингибиторы АПФ, как класс оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок крыс.

Канцерогенности в исследованиях длительного приема на крысах и мышах отмечено не было.

Оценка риска для окружающей среды

Престилол содержит известные действующие вещества: бисопролол и периндоприл. Престилол назначают в качестве прямой замены терапии, проводимой с использованием бисопролола и периндоприла в виде отдельных препаратов, поэтому воздействие на окружающую среду не увеличивается.

Показания к применению

- для замены при лечении артериальной гипертензии, и/или стабильной коронарной болезни сердца (у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе), и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со снижением систолической функции левого желудочка у взрослых пациентов, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения бисопролола и периндоприла, вводимых в тех же дозах (для дозы 5 мг / 5 мг и 10 мг / 5 мг)

- для замены при лечении артериальной гипертензии, и/или стабильной коронарной болезни сердца (у пациентов с инфарктом миокарда и/или реваскуляризацией в анамнезе), у взрослых пациентов, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения бисопролола и периндоприла, вводимых в тех же дозах (для дозы 5 мг / 10 мг и 10 мг / 10 мг)

Способ применения и дозы

Способ приема

Престилол® следует принимать в виде однократной дозы один раз в сутки, утром перед завтраком.

Режим дозирования

Обычный режим дозирования — одна таблетка один раз в сутки.

Переход на фиксированную комбинацию можно осуществлять после достижения стабильного состояния пациента на протяжении как минимум 4 недель на фоне применения бисопролола и периндоприла в тех же дозах. Фиксированная комбинация не подходит для начальной терапии.

Пациентам, у которых достигнуто стабильное состояние на фоне применения бисопролола 2,5 мг и периндоприла 2,5 мг, следует принимать по полтаблетки 5 мг/5 мг, один раз в сутки.

При возникновении необходимости в изменении дозы следует выполнить подбор дозы с использованием отдельных компонентов.

Особые категории пациентов

Нарушение функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

Рекомендованная доза Престилола® 5 мг/5 мг для пациентов с нарушением функции почек должна подбираться в зависимости от клиренса креатинина, в соответствии с таблицей 1, которая приводится ниже.

Таблица 1. Корректировка дозы при нарушении функции почек

Клиренс креатинина (Кл_{кр}), мл/мин	Рекомендуемая суточная доза
Кл _{кр} ≥ 60	Одна таблетка Престилола® 5 мг/5 мг
30 < Кл _{кр} < 60	Полтаблетки Престилола® 5 мг/5 мг
Кл _{кр} < 30	Не подходит. Рекомендуется индивидуальный подбор дозы с использованием отдельных компонентов в виде монопрепаратов

Нарушение функции печени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

Пациентам с нарушением функции печени корректировки дозы не требуется.

Пожилые пациенты

Дозу Престилола® следует выбирать в соответствии с функцией почек.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность Престилола® у детей и подростков не установлены. Данные о применении в этой группе пациентов отсутствуют. Поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендуется.

Побочные действия

Наиболее распространенными нежелательными реакциями на бисопролол являются головная боль, головокружение, утяжеление сердечной недостаточности, артериальная гипотензия, холодные конечности, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, астения и утомляемость.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, выявленными в клинических исследованиях при приеме периндоприла, являются головная боль, головокружение, вертиго, парестезия, нарушения зрения, тиннитус, артериальная гипотензия, кашель, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, дисгевзия, диспепсия, сыпь, зуд, крампи и астения.

Наиболее часто встречаемые побочные реакции при применении ивабрадина (изменения световосприятия (фосфены) и брадикардия) носят дозозависимый характер и связаны с фармакологическим эффектом препарата.

Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (>1/10000), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

MedDRA Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редкие
	Панцитопения	-	Очень редкие
	Лейкопения	-	Очень редкие
	Нейтропения (см. раздел (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редкие
	Тромбоцитопения (см. раздел (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редкие
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	-	Очень редкие
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы (см. раздел «Особые указания» и «Лекарственные взаимодействия»)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения	-	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	Нечасто*
Психические расстройства	Изменение настроения	-	Нечасто
	Нарушение сна	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-

MedDRA Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	Ночные кошмарные сновидения, галлюцинации	Редкие	-
	Спутанность сознания	-	Очень редкие
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль**	Часто	Часто
	Головокружение**	Часто	Часто
	Вертиго	-	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Парестезия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Синкопе	Редкие	Нечасто*
Нарушения со стороны органов зрения	Нарушение зрения	-	Часто
	Уменьшение слезоотделения (следует учитывать, если пациент носит линзы)	Редкие	-
	Конъюнктивит	Очень редкие	-
Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта	Тиннитус	-	Часто
	Нарушения слуха	Редкие	-
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Брадикардия	Очень часто	-
	Утяжеление сердечной недостаточности	Часто	-
	Нарушения атриовентрикулярной проводимости	Нечасто	-
	Аритмия	-	Очень редкие
	Стенокардия	-	Очень редкие

MedDRA Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	Инфаркт миокарда, возможно возникший вторично на фоне выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел (см. раздел «Особые указания»))	-	Очень редкие
Сосудистые нарушения	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Часто	Часто
	Онемение или похолодание конечностей	Часто	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-
	Васкулит	-	Нечасто*
	Инсульт, возможно возникший вторично на фоне выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел (см. раздел «Особые указания»))	-	Очень редкие
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	Неасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редкие
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боли в животе	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Часто	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Сухость во рту	-	Нечасто
	Панкреатит	-	Очень редкие

MedDRA Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел (см. раздел «Особые указания»))	Редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	-	Часто
	Зуд	-	Часто
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел (см. раздел «Особые указания»))	-	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Реакции светочувствительности	-	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Гипергидроз	-	Нечасто
	Реакции гиперчувствительности (зуд, гиперемия, сыпь)	Редкие	-
	Обострение псориаза	-	Редкие*
	Эритема многоформная	-	Очень редкие
	Алоpecia	Очень редкие	-
	Бета-блокаторы могут спровоцировать развитие или ухудшить течение псориаза или индуцировать псориазоподобную сыпь	Очень редкие	-
	Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительных тканей	Крампи	Нечасто
	Мышечная слабость	Нечасто	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*
Нарушения со	Почечная недостаточность	-	Нечасто

MedDRA Класс систем органов	Нежелательные эффекты	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность	-	Очень редкие
Нарушения со стороны половой системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	-	Нечасто
	Нарушения потенции	Редкие	-
Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата	Астения	Часто	Часто
	Утомляемость	Часто	-
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферический отек	-	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто*
Лабораторные исследования	Повышенное содержание мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышенное содержание креатинина в крови	-	Нечасто*
	Повышение уровня ферментов печени	Редкие	Редкие
	Повышенное содержание билирубина в крови	-	Редкие
	Повышенное содержание триглицеридов	Редкие	-
	Пониженный гемоглобин и гематокрит (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редкие
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*

* Для нежелательных явлений, выявленных из спонтанных сообщений, частота подсчитана по результатам клинических исследований.

** Данные симптомы возникают главным образом в начале терапии. Они обычно имеют легкую выраженность и часто исчезают в течение 1–2 недель.

Противопоказания

- гиперчувствительность чувствительность к активным веществам или к одному из вспомогательных веществ
- острая сердечная недостаточность или в период декомпенсации сердечной недостаточности, требующей внутривенной инотропной терапии
- кардиогенный шок
- атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора)
- синдром слабости синусового узла
- синоатриальная блокада
- брадикардия с клиническими проявлениями
- артериальная гипотензия с клиническими проявлениями
- тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких
- тяжелые формы окклюзионного поражения периферических артерий или тяжелые формы болезни Рейно
- феохромоцитома, по поводу которой не проводилось лечение (см. раздел «Особые указания»)
- метаболический ацидоз
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- второй и третий триместр беременности (см. разделы «Особые указания» и «фертильность, беременность и кормление грудью»)
- комбинированный прием Престилола[®] с препаратами, содержащими алискирен, пациентами, страдающими сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Особые указания», «Лекарственные взаимодействия» и «Фармакодинамика»)

Лекарственные взаимодействия

В исследовании взаимодействия, проведенном с участием здоровых добровольцев, взаимодействий между бисопрололом и периндоприлом не выявили. Далее представлены данные об известных взаимодействиях отдельных действующих веществ с другими препаратами.

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Комбинированный прием противопоказан (см. раздел «Противопоказания»3)

Алискирен

Комбинированный прием Престилола® и алискирена противопоказан пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, поскольку повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Комбинированный прием не рекомендуется

Связанный с биспрололом

Антигипертензивные средства центрального действия, например клонидин и др. (метилдофа, моксонидин, рилменидин).

Совместное применение с антигипертензивными препаратами центрального действия может ухудшить сердечную недостаточность из-за уменьшения центрального симпатического тонуса (снижение ЧСС и сердечного выброса, вазодилатация). Резкая отмена, особенно перед снижением дозы бета-блокатора, может увеличить риск возникновения «рикошетной» артериальной гипертензии.

Антиаритмические препараты класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон).

Возможно усиление действия на атриовентрикулярную проводимость и усиление отрицательного инотропного действия.

Антагонисты кальция группы верапамила и, в меньшей степени, группы дилтиазема.

Отрицательное влияние на сократимость и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, получающим терапию бета-блокаторами, может привести к выраженной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

Связанный с периндоприлом

Алискирен

У пациентов (кроме пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью) повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Комбинированная терапия с ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов

Согласно данным клинического исследования, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) посредством комбинированного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного вещества, действующего на RAAS (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

В публикациях описано, что у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов соотносится с более высокой частотностью развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на RAAS. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельно взятыми случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин

Повышенный риск нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (ангиоотек).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид и т. д.), калий (соли)

Гиперкалиемия (потенциально с летальным исходом), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Комбинированный прием периндоприла с этими лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частое определение содержания калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности приводится ниже.

Литий

При комбинированном приеме лития и ингибиторов АПФ имелись случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности. Сочетание периндоприла и лития не рекомендуется, но если комбинированный прием необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Комбинированный прием, требующий особой осторожности

Связанный с бисопрололом и периндоприлом

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)

Эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению эффекта снижения уровня глюкозы в крови с риском наступления гипогликемии. Наступление таких явлений наиболее вероятно в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Комбинированный прием бисопролола с инсулином и пероральными противодиабетическими препаратами может усилить эффект снижения уровня

глюкозы в крови. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин ≥ 3 г/день

При приеме Престилола® в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (например, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС) может уменьшиться антигипертензивный эффект бисопролола и периндоприла.

Кроме того, комбинированное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышенному риску ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинированный прием этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Следует следить за адекватной гидратацией организма пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить мониторинг почечной функции.

Антигипертензивные и сосудорасширяющие препараты

Комбинированный прием с антигипертензивными средствами, вазодилататорами (например, нитроглицерином, другими нитратами и другими вазодилататорами) или другими препаратами, способными снижать артериальное давление (например, трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, фенотиазинами), может повысить риск гипотензивных эффектов периндоприла и бисопролола.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические препараты/анестезирующие препараты

Комбинированный прием ингибиторов АПФ с некоторыми анестетиками, трициклическими антидепрессантами и антипсихотическими препаратами может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Комбинированный прием бисопролола с анестетиками может вести к снижению рефлекторной тахикардии и повышению риска гипотензии.

Симпатомиметики

Бета-симпатомиметики (например, изопреналин, добутамин): комбинированный прием с бисопрололом может уменьшить действие обоих препаратов.

Симпатомиметики, активирующие как бета-, так и альфа-адренорецепторы (например, норадреналин, адреналин): комбинированный прием с бисопрололом может сделать более заметными вазоконстрикторные эффекты данных препаратов, опосредуемые альфа-адренорецепторами, что приводит к увеличению артериального давления и усилению перемежающейся хромоты. Считается, что такие взаимодействия более вероятны при приеме неселективных бета-блокаторов.

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Связанный с бисопрололом

Антагонисты кальция дигидропиридиновой группы, такие как фелодипин и амлодипин

Комбинированный прием может повысить риск развития гипотензии, невозможно также исключить увеличение риска дополнительного ухудшения сократительной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон)

Возможно усиление действия на атриовентрикулярную проводимость.

Парасимпатомиметические препараты

Комбинированный прием может увеличивать атриовентрикулярную проводимость и риск брадикардии.

Бета-блокаторы местного действия (например, глазные капли для лечения глаукомы)

Комбинированный прием может увеличить системные эффекты бисопролола.

Гликозиды наперстянки

Уменьшение ЧСС, увеличение атриовентрикулярной проводимости.

Связанный с периндоприлом

Баклофен

Повышение антигипертензивного эффекта. Следует выполнять мониторинг артериального давления и, при необходимости, коррекцию антигипертензивной дозы препарата.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК и/или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена прекращением приема диуретиков, повышением ОЦК или потреблением соли перед началом терапии периндоприлом в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, если предыдущее лечение диуретиками могло вызывать дефицит соли/понижение ОЦК, необходимо либо прекратить прием диуретика перед началом терапии ингибитором АПФ с возможным последующим введением калийнесберегающего диуретика, либо прием ингибитора АПФ необходимо начинать с низкой дозы с ее последующим увеличением.

При застойной сердечной недостаточности, в связи с которой проводилось лечение диуретиком, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного снижения дозы сопутствующего калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях в течение первых недель после начала терапии АПФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

При приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ:

При лечении сердечной недостаточности класса II–IV (по классификации NYHA) с фракцией выброса < 40 %, с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии, с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг калиемии и креатинемии.

Рацекодотрил: Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) являются причиной возникновения ангионевротического отека. Этот риск повышается при их использовании в сочетании с рацекадотрилом (препаратом, применяемым при острой диарее).

mTOR - ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):

пациенты, проходящие сочетанную терапию mTOR-ингибиторами, могут подвергаться повышенному риску возникновения ангионевротического отека.

Комбинации, на которые следует обратить внимание

Связанный с бисопрололом

Мефлохин

Повышенный риск брадикардии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (кроме ингибиторов моноаминоксидазы-B)

Увеличение гипотензивного эффекта бета-блокаторов, но также риск гипертензивного криза.

Связанный с периндоприлом

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

У пациентов, принимающих ингибитор АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV, обусловленного приемом глиптина.

Золото

Поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие гиперемиию лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию золотосодержащими препаратами (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Особые указания

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать снижение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, чаще она возникает у пациентов с дегидратацией (например, принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов, страдающих диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Побочные действия»). Гипотензия с клиническими проявлениями отмечалась у пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями, с сопутствующей почечной недостаточностью или при ее отсутствии. Вероятнее всего она может наступить у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, на которую указывает прием высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемия или нарушение функции почек. Пациентам с повышенным риском наступления гипотензии с клиническими проявлениями в начале терапии и во время коррекции дозы следует проводить тщательный мониторинг. Подобного подхода следует также придерживаться при лечении пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкая гипотензия может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития гипотензии, необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, провести внутривенную инфузию раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжить без каких-либо затруднений после того, как артериальное давление снова повысилось вследствие увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК).

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением, прием периндоприла может привести к дополнительному снижению системного артериального давления. Это ожидаемый эффект и обычно он не должен приводить к прекращению лечения. При появлении клинических проявлений гипотензии может потребоваться уменьшить дозу или постепенно отменить лечение с использованием отдельных компонентов.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл, были редкими (см. раздел «Побочные действия»). Эти реакции могут наступить в любой момент во время терапии. В таких случаях лечение Престилолом® следует незамедлительно прекратить. Лечение бета-блокатором необходимо продолжить. Необходимо

проводить соответствующий мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он обычно проходил без какого-либо лечения, хотя антигистаминные препараты помогали облегчить симптомы.

Ангионевротический отек, который затрагивает гортань, может быть смертельным. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно предпринять соответствующие меры. Неотложная помощь может включать назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.

Повышенный риск наступления ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ существует для пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Имеются редкие сообщения об ангионевротическом отеке, затрагивающем ЖКТ, у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. Эти пациенты жаловались на боли в животе (сопровождавшиеся или нет тошнотой и рвотой); в некоторых случаях этому не предшествовал ангиоотек лица, а уровень С1-эстеразы был в норме. Диагностика ангиоотека проводилась с помощью процедур, включавших компьютерную томографию живота, либо при ультразвуковом обследовании, либо во время хирургической операции; симптомы проходили после прекращения приема ингибитора АПФ. У пациентов с жалобами на боли в животе, принимающих ингибиторы АПФ, в дифференциальный диагноз следует включать ангионевротический отек, затрагивающий ЖКТ.

Сочетанное применение mTOR ингибиторов (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):

Пациенты, проходящие сочетанную терапию mTOR- ингибиторами (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут подвергаться повышенному риску возникновения ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка с нарушением функций дыхания или без них)

Печеночная недостаточность

В редких случаях применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел «Побочные действия»).

Раса

Ангионевротический отек при лечении ингибиторами АПФ чаще наступает у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас.

Как и у других ингибиторов АПФ, антигипертензивная эффективность периндоприла у пациентов негроидной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов негроидной расы чаще проходит на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

При терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи кашля. Характерен непродуктивный, стойкий кашель, который проходит с прекращением терапии. Кашель, вызванный приемом ингибитора АПФ, следует включать в дифференциальный диагноз кашля.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечались случаи повышенного содержания калия в сыворотке крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные явления, в частности обезвоживание, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов, вызывающих повышение калия в сыворотке (например, гепарина). Прием калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезную аритмию, иногда с летальным исходом. Если одновременное назначение периндоприла и вышеуказанных препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью с частым определением содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Сочетание с препаратами лития

В целом, комбинированный прием периндоприла и лития не рекомендуется (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Сочетание с калийсберегающими препаратами, калиевыми добавками и калийсодержащими заменителями соли

В целом, комбинированный прием периндоприла с калийсберегающими препаратами, калиевыми добавками и калийсодержащими заменителями соли не рекомендуется (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

Имеются свидетельства того, что комбинированный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). По этой причине двойная блокада RAAS путем

комбинированного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Фармакодинамика»).

Если терапия путем двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста, при этом у пациента требуется часто и тщательно контролировать функцию почек, электролиты и артериальное давление.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Сочетание с антагонистам кальция, антиаритмическими препаратами класса I и антигипертензивными препаратами центрального действия

В целом, комбинированный прием бисопролола с антагонистами кальция групп верапамила и дилтиазема, антиаритмическими препаратами класса I и антигипертензивными препаратами центрального действия не рекомендуется (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Прекращение лечения

Следует избегать резкой отмены бета-блокаторов, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к преходящему ухудшению функции сердца. Дозу следует снижать постепенно с использованием отдельных компонентов, в идеальном случае в течение двух недель с одновременным переводом на другую терапию при необходимости.

Брадикардия

Если во время лечения частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое падает ниже 50–55 уд./мин и у пациента развиваются симптомы, связанные с брадикардией, дозу Престилола® следует скорректировать, уменьшив ее с использованием отдельных компонентов, подобрав надлежащую дозу бисопролола.

Атриовентрикулярная блокада первой степени

Учитывая отрицательное дромотропное действие бета-блокаторов, у пациентов с атриовентрикулярной блокадой первой степени бета-блокаторы следует применять с осторожностью.

Стеноз аорты и митрального клапана /гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл должен с особой осторожностью назначаться пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, связанной, например, со аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией.

Стенокардия Принцметала

Бета-блокаторы могут увеличить количество и длительность приступов стенокардии у пациентов со стенокардией Принцметала. При нарушении легкой степени возможно использование селективных блокаторов бета₁-адренорецепторов, но только в комбинации с вазодилататорами.

Нарушение функции почек

В случае нарушения почечной функции суточная доза Престилола® должна корректироваться в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»). Частью стандартного наблюдения за такими пациентами является регулярный контроль уровня калия и креатинина (см. раздел «Побочные действия»).

У пациентов с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями возникновение гипотензии в начале терапии ингибиторами АПФ может вести к некоторому дополнительному ухудшению функции почек. Имеются сообщения о наступлении в этой ситуации острой почечной недостаточности, которая обычно носит обратимый характер.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АПФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которые были обратимыми при прекращении терапии. Это наиболее вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. Если у пациента также присутствует реноваскулярная гипертензия, существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с назначением низких доз и тщательной титрацией дозы. Поскольку прием диуретиков может быть фактором, способствующим развитию вышеописанных состояний, в первые недели лечения необходимо отменить диуретики и постоянно контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого нарушения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно оно носило незначительный и преходящий характер, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Вероятность возникновения таких нарушений наиболее высока у пациентов с существующим нарушением функции почек. В этом случае может потребоваться уменьшение дозы и/или прекращение приема диуретика и/или периндоприла.

Трансплантация почки

Опыт назначения периндоприла аргинина пациентам с недавно проведенной трансплантацией почки *отсутствует*.

Пациенты, проходящие гемодиализ

У некоторых пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопоточных мембран и одновременно получающих один из ингибиторов АПФ, были отмечены случаи развития анафилактоидных реакций. Для таких пациентов следует рассмотреть возможность использования мембран другого типа или назначения антигипертензивного препарата другого класса.

Анафилактоидные реакции при проведении процедур афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ на фоне процедур афереза ЛПНП с помощью декстрансульфатной абсорбции, отмечались случаи развития угрожающих жизни анафилактикоидных реакций. Избегать этих реакций удавалось путем временной отмены ингибитора АПФ каждый раз перед проведением афереза.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Анафилактикоидные реакции возникали у некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У некоторых пациентов этих реакций удавалось избегать путем временной отмены ингибитора АПФ, но они вновь наступали в случае неосторожного приема препарата.

Как и другие бета-блокаторы, бисопролол может повышать чувствительность к аллергенам и увеличивать степень тяжести анафилактических реакций. Лечение адреналином не всегда обеспечивает требуемый терапевтический эффект.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией печени и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения возникает редко. Периндоприл следует с крайней осторожностью назначать пациентам с коллагенозно-сосудистыми заболеваниями, пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, пациентам, проходящим лечение аллопуринолом или прокаинамидом, либо при сочетании вышеупомянутых факторов, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В ряде случаев интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам, рекомендуется проводить периодический мониторинг с подсчетом лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (например, боли в горле, повышенная температура).

Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей)

При бронхиальной астме и других хронических обструктивных легочных заболеваниях, при которых может возникнуть симптомы бронхоспазма, препарат следует назначать совместно с бронхорасширяющей терапией. При применении бета-блокаторов у пациентов с бронхиальной астмой в редких случаях может повыситься сопротивление дыхательных путей, в связи с чем может потребоваться увеличить дозу бета₂-агониста.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом с выраженными колебаниями значений глюкозы крови Престилол® следует использовать с осторожностью. Бета-блокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Строгий пост

У пациентов, соблюдающих строгий пост, препарат следует применять с осторожностью.

Окклюзионное поражение периферических артерий

При применении бета-блокаторов, особенно в начале терапии, возможно усиление симптомов.

Анестезия

У пациентов, которым выполняется общая анестезия, бета-блокаторы снижают частоту аритмий и ишемии миокарда во время индукции и интубации в послеоперационный период. В нестоящее время рекомендуется продолжать лечение бета-блокаторами в периоперационный период. Анестезиологу следует сообщить о применении бета-блокаторов, поскольку возможны взаимодействия с другими препаратами, приводящие к брадиаритмиям, ослаблению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекторной способности к компенсации кровопотери. Если перед операцией считается необходимым отменить бета-блокатор, это следует делать постепенно и отмена должна быть завершена за 48 часов до анестезии.

При обширном хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, периндоприл может блокировать выработку ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Рекомендуется прекратить лечение за день до операции. При наступлении гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, требуется объем-восполняющая терапия.

Псориаз

Пациентам с псориазом или с анамнезом псориаза бета-блокаторы следует назначать только после тщательной оценки соотношения риска и пользы.

Феохромоцитомы

У пациентов с известной феохромоцитомой или подозрением на это заболевание бисопролол следует всегда назначать в комбинации с блокатором альфа-рецепторов.

Тиреотоксикоз

Лечение бисопрололом может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

Беременность

Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, профиль безопасности которого при беременности был установлен. Как только факт беременности подтвердился, прием ингибитора АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения (см. разделы «Противопоказания» и «Фертильность, беременность и кормление грудью»).

Сердечная недостаточность

Опыт лечения бисопрололом сердечной недостаточности у пациентов со следующим нарушениями отсутствует:

- инсулинозависимый сахарный диабет (тип I);
- тяжелое нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- рестриктивная кардиомиопатия;
- врожденные пороки сердца;
- гемодинамически значимые органические клапанные пороки;
- инфаркт миокарда, произошедший в течение предшествующих 3 месяцев.

Фертильность, Беременность и кормление грудью

Беременность

Учитывая имеющиеся данные по отдельным компонентам использование Престилола® не рекомендовано в первом триместре и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Связанный с бисопрололом

Бисопролол обладает фармакологическими эффектами, способными отрицательно влиять на течение беременности и/или состояние плода/новорожденного (уменьшение плацентарного кровотока, которое может приводить к замедлению роста, внутриутробной смерти, выкидышу или преждевременным родам; у плода/новорожденного могут развиваться нежелательные эффекты, например гипогликемия и брадикардия). Если лечение бета-адреноблокаторами необходимо, то предпочтение следует отдать селективным бета₁-адреноблокаторам.

Бисопролол следует применять во время беременности лишь тогда, когда в этом есть настоятельная необходимость. В случаях, когда применение бисопролола считается необходимым, необходим регулярный контроль маточно-плацентарного кровотока и роста плода. При обнаружении неблагоприятного воздействия на течение беременности или на плод необходимо рассмотреть вопрос о лечении альтернативными препаратами. За новорожденным необходимо тщательное наблюдение.

В течение первых 3 дней следует ожидать возникновения таких симптомов, как гипогликемия и брадикардия.

Связанный с периндоприлом

Эпидемиологические свидетельства в отношении риска тератогенности при приеме ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не были убедительными, тем не менее, небольшого увеличения риска исключить нельзя. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается абсолютно необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное гипотензивное лечение, профиль безопасности которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности у человека оказывает токсическое воздействие на плод (пониженная функция почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»). Если прием ингибиторов АПФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Если мать во время беременности принимала ингибиторы АПФ, то младенец должен находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии (см. также разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Кормление грудью

Престилол не рекомендуется применять во время кормления грудью.

Способность биспролола проникать в женское грудное молоко не установлена.

Поэтому во время лечения биспрололом кормить грудью не рекомендуется.

Информация о приеме периндоприла в период грудного кормления отсутствует, поэтому назначение периндоприла не рекомендуется. При грудном кормлении, особенно новорожденных или недоношенных детей, следует отдавать предпочтение альтернативным методам лечения с установленным благоприятным профилем безопасности.

Фертильность

Клинические данные о влиянии Престилола® на репродуктивную функцию отсутствуют.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Престилол® не оказывает прямого влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами, но у некоторых пациентов, особенно в начале лечения, или после изменения лекарственной терапии, или при одновременной приеме алкоголя, возможно развитие индивидуальных реакций, связанных с низким артериальным давлением.

В результате, способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть нарушена.

Передозировка

Информация о передозировке Престилолом® у людей отсутствует.

Связанный с биспрололом

Симптомы

В целом, признаками, которые с наибольшей вероятностью можно ожидать при передозировке бета-блокаторами, являются брадикардия, гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. К настоящему времени описано несколько случаев передозировки (максимальная доза: 2000 мг) биспрололом у пациентов с артериальной гипертензией и/или коронарной болезнью сердца; у пациентов наблюдалось брадикардия и/или

гипотензия, все пациенты выздоровели. Существует широкая межиндивидуальная вариабельность в чувствительности к однократной высокой дозе бисопролола, а пациенты с сердечной недостаточностью, вероятно, обладают очень высокой чувствительностью.

Лечение

При возникновении передозировки лечение бисопрололом следует прекратить и провести поддерживающее и симптоматическое лечение. Ограниченные данные указывают на то, что бисопролол трудно поддается диализу. На основании ожидаемого фармакологического действия и рекомендаций по другим бета-блокаторам необходимо рассмотреть возможность следующих общих мер (при наличии клинических показаний).

Брадикардия. Требуется внутривенное введение атропина. При недостаточной эффективности можно с осторожностью ввести изопrenalин или другое средство с положительным хронотропным действием. В некоторых ситуациях может потребоваться трансвенозная имплантация кардиостимулятора.

Гипотензия. Требуется внутривенное введение жидкостей и введение вазопрессоров. Может быть полезным внутривенное введение глюкагона.

Атриовентрикулярная блокада (второй или третьей степени). Требуется тщательный мониторинг состояния пациента, а также инфузионное лечение изопrenalином или трансвенозная имплантация кардиостимулятора.

Острое утяжеление сердечной недостаточности. Требуется внутривенное введение диуретиков, введение инотропных средств, вазодилататоров.

Бронхоспазм. Требуется бронхорасширяющая терапия, например изопrenalин, бета₂-симпатомиметики и/или аминофиллин.

Гипогликемия. Требуется внутривенное введение глюкозы.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в тубы полипропиленовые, снабженные пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей около 2 г силикагеля.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

Les Laboratoires Servier, Франция



Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по продукции, а также за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

e-mail: kazadinfo@servier.com