ЛП-№(000569)-(РГ-RU) от 15.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бисопролол + периндоприл.
Престилол, 5 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Престилол, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).

Престилол, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Престилол, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Престилол, 5 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с разделительной риской, с гравировкой «5/5» на одной стороне и гравировкой «» на другой стороне.
Таблетку можно разделить на равные половины.

Престилол, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с разделительной риской, с гравировкой «5/10» на одной стороне и гравировкой «» на другой стороне.
Таблетку можно разделить на равные половины.

Престилол, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с гравировкой «10/5» на одной стороне и с гравировкой «» на другой стороне.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Престилол, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с гравировкой «10/10» на одной стороне и с гравировкой «» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение артериальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
По 1 таблетке 1 раз в сутки.
Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла следует принимать ½ таблетки препарата Престилол 5 мг + 5 мг один раз в день.
Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла следует принимать ½ таблетки препарата Престилол 5 мг + 10 мг один раз в день.

Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
Препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек.
Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.4. и 5.2.)
Пациентам с нарушением функции почек препарат Престилол назначается с учетом значений клиренса креатинина (Cl_{CR}), как указано в Таблице 1.
Таблица 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованная доза			
	Таблетка 5 мг + 5 мг	Таблетка 5 мг + 10 мг	Таблетка 10 мг + 5 мг	Таблетка 10 мг + 10 мг
$Cl_{CR} \geq 60$	Одна таблетка Престилол 5 мг + 5 мг	½ таблетки Престилол 5 мг + 10 мг	Одна таблетка Престилол 10 мг + 5 мг	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
$30 < Cl_{CR} < 60$	½ таблетки Престилол 5 мг + 5 мг	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
$Cl_{CR} < 30$	Не следует принимать. Рекомендуется	Не следует принимать. Рекомендуется	Не следует принимать. Рекомендуется	Не следует принимать. Рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

	индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.4. и 5.2.)

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети
Безопасность и эффективность применения препарата Престилол у детей и подростков не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения
Внутрь, 1 раз в сутки утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов
- Кардиогенный шок
- Атриовентрикулярная (AV) блокада 2 или 3 степени (без электрокардиостимулятора)
- Синдром слабости синусного узла
- Синоатриальная блокада
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) до начала терапии
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.)
- Тяжелые формы бронхиальной астмы
- Выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно
- Нелеченая феохромоцитома (см. раздел 4.4.)
- Метаболический ацидоз
- Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел 4.4.)
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Беременность и период грудного вскармливания (см. разделы 4.4. и 4.6.)
- Коллапс
- Совместное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функций почек (СКФ<60мл/мин/1,73м² площади поверхности тела) (см. разделы 5.1. и 4.5.)
- **совместное** применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.)
- Совместное применение с комбинацией валсартан+сакубитрил. Престилол нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан+сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5.)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

• Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациенты с повышенным риском развития выраженной артериальной гипотензии, гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), нестабильная стенокардия, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек в анамнезе, пациенты негроидной расы, факторы риска развития гиперкалиемии, одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими соли калия, с препаратами лития, одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен у пациентов без сахарного диабета или нарушений функции почек, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов без диабетической нефропатии, одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса или гипотензивными препаратами центрального действия, резкое прекращение терапии, брадикардия, AV блокада I степени, митральный стеноз, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, стенокардия Принцметала, нарушение функции почек, двусторонний стеноз почечных артерий, нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия, терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), пациенты после трансплантации почки, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (риск развития анафилактоидных реакций), пациенты при проведении процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), пациенты во время десенсибилизирующего лечения, сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких, нетяжелые формы бронхиальной астмы, бронхоспазм (в анамнезе), строгая диета, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия (риск развития чрезмерного снижения АД), псориаз, феохромоцитома, гипертиреоз, выраженные нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, инфаркт миокарда, перенесенный в последние 3 месяца, аллергические реакции (в анамнезе), врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (единичные случаи развития гемолитической анемии), системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.).

К препарату Престилол применимы все особые указания и меры предосторожности, относящиеся к каждому компоненту.

Бисопролол

Прекращение терапии и «синдром отмены»

Не следует резко прерывать лечение бисопрололом или менять рекомендательную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС (отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема бета-адреноблокаторов). Если прекращение лечения необходимо, то дозу бисопролола следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Заболевания, при которых необходимо с осторожностью применять препарат

Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (выраженного снижения концентрации глюкозы в крови), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Наблюдались случаи спазма коронарных сосудов. Несмотря на высокую бета-1-селективность бисопролола, при его назначении пациентам со стенокардией Принцметала нельзя полностью исключить развитие приступов стенокардии);
- нарушение периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т. ч. в анамнезе).

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью до тех пор, пока состояние пациента не стабилизовалось.

На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50-55 уд/мин следует уменьшить дозу или прекратить прием бисопролола.

Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может вызывать удлинение интервала PQ на ЭКГ. Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени.

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличить частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета1-адреноблокаторы (включая бисопролол) при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарных диабетом 1 типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Дыхательная система

Несмотря на то, что селективные бета$_1$-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких ХОБЛ и нетяжелыми формами бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета$_2$-адреномиметиков.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

У пациентов с ХОБЛ бисопролол, назначаемый в комплексной терапии с целью лечения сердечной недостаточности, следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).

Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия

При необходимости проведения хирургических вмешательств следует предупредить врача – анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшения рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии).

Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т. к. блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации трахеи). В случае необходимости прерывания лечения бисопрололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 48 часов до операции.

Феохромоцитома

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол может быть назначен только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.

Тиреотоксикоз

При гиперфункции щитовидной железы бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) могут маскировать тахикардию и уменьшить выраженность симптомов тиреотоксикоза. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.

Реакции повышенной чувствительности

Бета-адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций / реакций гиперчувствительности из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

Псориаз

При решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

Периндоприл

Выраженная артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Выраженная артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, например, на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, при гемодиализе, диарее или рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы 4.5. и 4.8.). Выраженная артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. Пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Подобный подход применяется и к пациентам с ИБС или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует перевести в положение лежа и при необходимости провести внутривенное вливание 9 мг/мл (0,9%) раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата. Как правило, прием препарата может быть продолжен после восполнения ОЦК и повышения АД.

У некоторых пациентов с ХСН, имеющих нормальное или пониженное АД, может произойти дополнительное снижение АД в результате действия периндоприла. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При развитии симптомов артериальной гипотензии может потребоваться снижение дозы или постепенная отмена препарата, или применение его отдельных компонентов в виде монотерапии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8.). Указанные явления могут развиться в любой момент лечения. В таких случаях следует немедленно прекратить лечение препаратом Престилол. Терапия бета-адреноблокаторами должна быть продолжена. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. В тех случаях, когда отек затрагивает только лицо и губы, состояние обычно разрешается без лечения, хотя для облегчения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе подкожное введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов. Если у пациента в анамнезе есть указание на ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибитором АПФ, то риск развития ангионевротического отека на фоне приема ингибитора АПФ может быть повышенным (см. раздел 4.3.).

В редких случаях у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, было описано развитие ангионевротического отека кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Комбинация валсартан+сакубитрил

В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано одновременное применение периндоприла с комбинацией валсартан+сакубитрил (см. раздел 4.3.). Применение комбинации валсартан+сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема комбинации валсартан+сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.). При совместном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами NEP (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может повышаться риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, сопровождающегося или не сопровождающегося нарушением функции дыхания) (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) пациентам, уже принимающим ингибитор АПФ.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых развилась желтуха или значимое повышение активности ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением (см. раздел 4.8.).

Этнические различия

У пациентов негроидной расы ингибиторы АПФ вызывают ангионевротический отек чаще, чем у пациентов, которые являются представителями других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, у представителей негроидной расы периндоприл может быть менее эффективным в снижении АД, чем у представителей других рас, что может быть связано с более высокой распространенностью низкорениновых состояний у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ может возникнуть кашель. Характерно, что кашель является сухим, упорным и разрешается после прекращения терапии. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получающих ингибиторы АПФ, включая периндоприл, наблюдалось повышение концентрации калия в сыворотке крови. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно клинически незначим. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз) и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли/пищевых добавок. Риску также подвергаются пациенты, принимающие другие препараты, способствующие повышению уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация триметоприма и сульфаметоксазола) и особенно антагонисты альдостерона или АРА II. Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли/пищевых добавок, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению концентрации калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным, нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при этом следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если одновременное применение указанных выше средств необходимо, их следует применять с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препараты лития

Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Есть данные, свидетельствующие о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС путем одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским контролем и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в крови и АД.

Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, периндоприл следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, например, при стенозе аортального клапана или при гипертрофической кардиомиопатии.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек ежедневная доза препарата Престилол подбирается в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел 4.2.). Для этих пациентов частью обычной терапевтической практики является стандартный контроль концентрации калия и креатинина в крови (см. раздел 4.8.).

У пациентов с клинически выраженными симптомами сердечной недостаточности артериальная гипотензия в результате начала лечения ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось об острой почечной недостаточности, которая обычно носила обратимый характер.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Этот эффект чаще наблюдался у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Лечение у таких пациентов следует начинать с низких доз под пристальным наблюдением врача и с осторожным титрованием дозы. Поскольку лечение диуретиками может вносить свой вклад в развитие описанных выше явлений, диуретики следует временно отменить и проводить мониторинг почечной функции в течение первых недель терапии. У некоторых пациентов с артериальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

гипертензией без признаков поражения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и преходящее, особенно при одновременном назначении периндоприла и диуретика. Более вероятно развитие таких явлений у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или периндоприла.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Трансплантация почки

Опыт лечения периндоприлом аргинином пациентов с ранее пересаженной почкой отсутствует.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, проходящих гемодиализ с применением высокопроточных мембран, которые получали ингибитор АПФ, были отмечены случаи развития анафилактоидных реакций. Таким пациентам следует назначать гипотензивный препарат другого класса или использовать диализную мембрану другого типа.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с применением декстран сульфата редко наблюдалось развитие угрожающих жизни анафилактоидных реакций. Эти реакции удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции. Такие реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения реакции могли развиться вновь. Как и в случае с другими бета-адреноблокаторами, бисопролол может повышать как чувствительность к аллергенам, так и степень тяжести анафилактических реакций. Лечение эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, были описаны случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии нарушения функции почек в анамнезе. У некоторых таких пациентов развивались тяжелые инфекции, в ряде случаев не поддающиеся интенсивной терапии антибиотиками. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Беременность

Планирующим беременность следует назначить альтернативное гипотензивное средство с установленным профилем безопасности для применения во время беременности, за исключением случаев, когда терапия ингибиторами АПФ признается необходимой. При выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию (см. разделы 4.3. и 4.6.).

Вспомогательные вещества

Содержание натрия в лекарственном препарате Престилол менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие между бисопрололом и периндоприлом не наблюдалось в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Ниже представлена информация о взаимодействиях с другими препаратами

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека: Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Прием комбинации валсартан + сакубитрил возможен не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Прием периндоприла возможен не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.4). (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может повышать риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию: несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих Престилол, может развиться гиперкалиемия.

Некоторые лекарственные препараты и классы препаратов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты(такие как циклоспорин или такролимус), триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение препарата Престилол с вышеуказанными лекарственными препаратами не рекомендуется. Если показано совместное применение, их следует применять с осторожностью и при частом контроле уровня калия в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.):

Алискирен: совместное применение препарата Престилол и алискирена противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек, поскольку существует риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральные методы лечения: Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Совместное применение не рекомендовано:

<u>В связи с бисопрололом:</u>

Гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин): совместное применение гипотензивных средств центрального действия может привести к ухудшению течения сердечной недостаточности за счет снижения центрального симпатического тонуса (снижение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, расширение сосудов). Резкое прекращение терапии, особенно до предшествующего снижения дозы бета-адреноблокатора, может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): одновременное применение может влиять на атриовентрикулярную проводимость, а также усиливать отрицательный инотропный эффект.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил и, в меньшей степени, дилтиазем): Отрицательное влияние на сократительную способность и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

Финголимод: финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Совместное применение финголимода и бисопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимода и препарата Престилол требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного применения финголимода и препарата Престилол).

<u>В связи с периндоприлом:</u>

Алискирен: у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, также возрастает риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Сочетанная терапия ингибиторами АПФ и АРА II:

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).
В литературе были описаны случаи, когда у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина было связано с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, с помощью комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.
Эстрамустин: есть риск увеличения частоты развития таких нежелательных явлений, как ангионевротический отек.
Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия: может развиться гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Совместное применение периндоприла и указанных выше лекарственных препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.4.). В случае, если одновременное применение необходимо, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности описана далее по тексту.
Препараты лития: при совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ было описано обратимое повышение концентрации лития в крови и связанные с этим токсические эффекты. Применение периндоприла совместно с препаратами лития не рекомендовано, но, если применение такой комбинации признано необходимым, требуется тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови.
Совместное применение, требующее особой осторожности:
<u>В связи с бисопрололом и периндоприлом:</u>
Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для перорального применения): на основании эпидемиологических исследований можно предположить, что применение ингибиторов АПФ одновременно с гипогликемическими средствами (инсулины, гипогликемические средства для перорального применения) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Развитие данного феномена, по-видимому, более вероятно в первые недели комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. Совместное применение бисопролола с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами может вызывать усиление гипогликемического эффекта. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.
Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥ 3 г/сутки): при совместном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффектабисопролола и периндоприла.
Кроме того, совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, а также увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты должны получать адекватное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.

Гипотензивные и сосудорасширяющие средства: одновременное применение гипотензивных и сосудорасширяющих средств (таких как нитроглицерин, другие нитраты или другие сосудорасширяющие средства) или других лекарственных препаратов, которые обладают способностью снижать АД (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), может усиливать антигипертензивные эффекты периндоприла и бисопролола.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ с некоторыми анестетиками, трициклическими антидепрессантами и антипсихотическими средствами может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Одновременное применение бисопролола и анестетиков может привести к уменьшению рефлекторной тахикардии и увеличению риска артериальной гипотензии.

Симпатомиметики: одновременное применение бисопролола и бета-симпатомиметиков (таких как добутамин) может привести к снижению эффекта обоих препаратов.

Симпатомиметики, которые активируют как бета- так и альфа-адренорецепторы (например, норадреналин, адреналин): комбинация с бисопрололом может выявить опосредованные альфа-адренорецепторами сосудосуживающие эффекты этих препаратов, что может привести к повышению артериального давления и усилению перемежающейся хромоты. Такие взаимодействия более характерны для неселективных бета-адреноблокаторов.

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

<u>В связи с бисопрололом:</u>

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин: одновременное применение может увеличивать риск гипотензии, а также не исключено дальнейшее ухудшение насосной функции желудочков сердца у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон): возможно усиление влияния на атриовентрикулярную проводимость.

Парасимпатомиметики: совместное применение может снижать атриовентрикулярную проводимость и повышать риск развития брадикардии.

Бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, назначаемые для лечения глаукомы): при совместном применении возможно усиление системных эффектов бисопролола.

Препараты наперстянки: снижение частоты сердечных сокращений, замедление атриовентрикулярной проводимости.

<u>В связи с периндоприлом:</u>

Баклофен: усиление антигипертензивного эффекта. Следует тщательно контролировать уровень АД и при необходимости скорректировать дозу гипотензивного препарата.

Калийнесберегающие диуретики: у пациентов, получающих диуретики, и особенно у лиц со сниженным объемом циркулирующей крови и/или солей, может наблюдаться чрезмерное снижение АД в начале терапии ингибитором АПФ. Вероятность возникновения гипотензивных эффектов может быть снижена путем прекращения терапии диуретиками, восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК) или увеличения потребления солей до начала терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать снижение объема циркулирующей крови/солей, необходимо или отменить диуретик перед началом лечения ингибитором АПФ (в этом случае калийнесберегающий диуретик позднее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

может быть назначен вновь), или начать терапию ингибитором АПФ в низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.
У пациентов с ХСН, получающих лечение диуретиками, начинать лечение ингибитором АПФ следует с очень низких доз и, по возможности, после снижения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.
Во всех случаях в течение нескольких первых недель терапии ингибитором АПФ требуется контроль функции почек (уровня креатинина).
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): при приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и ингибиторов АПФ в низких дозах: при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II – IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса <40%, и ранее проводившейся терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками, есть риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом) особенно при несоблюдении предписанных рекомендаций относительно данной комбинации препаратов.
Перед началом комбинированной терапии следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в процессе лечения.
Сочетания лекарственных средств, требующие внимания:
<u>В связи с бисопрололом:</u>
Мефлохин: повышение риска развития брадикардии.
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (за исключением ингибиторов МАО типа В): усиление антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов, но также существует риск гипертонического криза.
Алкалоиды спорыньи: негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.
Фармакокинетические взаимодействия: рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола. Обычно коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бисопролола с индукторами изоферментов микросомального окисления печени.
Возможно увеличение концентрации бисопролола в плазме крови при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ее снижение при одновременном применении с индукторами CYP3A4. Бисопролол может увеличить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 и, возможно, CYP2D6.
В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, дигоксином и циметидином. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.
<u>В связи с периндоприлом:</u>
Препараты золота: у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат) одновременно с ингибитором АПФ, включая периндоприл, было описано развитие в редких случаях нитритоидных реакций (приливы крови к лицу, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

<u>Беременность</u>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Учитывая влияние отдельных компонентов данной комбинации, препарат Престилол противопоказан при беременности.

Бисопролол

Бисопролол обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказать негативное влияние на течение беременности и/или состояние плода/новорожденного (снижение плацентарного кровотока, сопровождающееся задержкой роста плода, внутриутробной гибелью плода, прерыванием беременности или преждевременными родами, а также нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия) у плода или новорожденного). Если необходима терапия бета-адреноблокаторами, то в данной ситуации предпочтение следует отдавать бета$_1$-адреноблокаторам. Бисопролол не следует применять во время беременности, если для этого нет абсолютных показаний. Если лечение бисопрололом признано необходимым, следует проводить мониторинг маточно-плацентарного кровотока и роста плода. Если появляется неблагоприятное влияние на течение беременности или развитие плода, следует рассмотреть альтернативные варианты лечения. За новорожденным должен быть установлен тщательный мониторинг.

Появления симптомов гипогликемии и брадикардии обычно можно ожидать в течение первых 3 дней жизни.

Периндоприл

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако нельзя исключить небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода. Пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативное гипотензивное средство с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При установлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию.

Известно, что терапия ингибитором АПФ во втором и третьем триместрах беременности может оказывать фетотоксическое действие на плод у человека (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и приводить к развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки функции почек и состояния костей черепа плода.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Препарат Престилол противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяется ли бисопролол с грудным молоком у человека. Вследствие отсутствия информации относительно применения периндоприла в период грудного вскармливания, его прием противопоказан. В период грудного вскармливания рекомендуется применять другие препараты, с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата Престилол на репродуктивную функцию отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Препарат Престилол не оказывает прямого влияния на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами, но у некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением, особенно в начале лечения или при замене препарата, а также при приеме с алкоголем.
В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме бисопролола включают головную боль, головокружение, ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальную гипотензию, ощущение похолодания конечностей, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, запор, астению и повышенную утомляемость.
Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, о которых сообщалось в клинических исследованиях, включают головную боль, головокружение, вертиго, парестезию, нарушения зрения, шум в ушах, артериальную гипотензию, кашель, одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, запор, дисгевзию, диспепсию, кожный зуд, кожную сыпь, мышечные спазмы и астению.
Для обозначения частоты нежелательных явлений, о которых сообщалось во время клинических исследований и/или в пострегистрационный период при раздельном приеме бисопролола или периндоприла, используется следующая классификация:

Очень часто (≥ 1/10 случаев)
Часто (≥ 1/100, < 1/10)
Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100)
Редко (≥ 1/10000, < 1/1000)
Очень редко (< 1/10000)
Частота неизвестна (частота не может быть установлена, исходя из доступных данных).

Табличное резюме нежелательных реакций

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
Инфекции и инвазии	Ринит	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Панцитопения	-	Очень редко
	Лейкопения	-	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-	-	Очень редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
	ФДГ)		
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко
Нарушения со метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата	-	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	Нечасто*
Психические нарушения	Нарушения настроения	-	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	Нечасто
	Ночные кошмары, галлюцинации	Редко	-
	Спутанность сознания	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль**	Часто	Часто
	Головокружение**	Часто	Часто
	Вертиго	-	Часто
	Дисгевзия	-	Часто
	Парестезия	-	Часто
	Сонливость	-	Нечасто*
	Обморок	Редко	Нечасто*
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	-	Часто
	Сниженное слезоотделение (учитывать у пациентов, использующих контактные линзы)	Редко	-
	Конъюнктивит	Очень редко	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	-	Часто
	Нарушения слуха	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
	Брадикардия	Очень часто	-
	Ухудшение течения сердечной недостаточности	Часто	-
	Нарушение AV проводимости	Нечасто	-
	Аритмия	-	Очень редко
	Стенокардия	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Снижение АД и эффекты, связанные с этим	Часто	Часто
	Ощущение похолодания или онемения конечностей	Часто	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко*
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
	Рвота	Часто	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто
	Панкреатит	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4.)	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	-	Часто
	Кожный зуд	-	Часто
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	-	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Гипергидроз	-	Нечасто
	Реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, кожная сыпь и ангионевротический отёк)	Редко	-
	Усугубление течения псориаза	-	Редко*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Алопеция	Очень редко	-
	Бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи	Очень редко	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Нечасто	Часто
	Мышечная слабость	Нечасто	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия / Олигурия		Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Редко	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Редко	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	Редко
	Повышение концентрации триглицеридов	Редко	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко*
Травмы, интоксикации и	Падения	-	Нечасто*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Классы и системы органов MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Бисопролол	**Периндоприл**
осложнения процедур			

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.
**Обычно симптомы наблюдались в начале терапии. Они обычно были выражены в легкой степени и часто проходили в течение 1-2 недель.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Тел.: +7 800 550 99 03
Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
http://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5
АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»
Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82
Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
http://pharm.am

Республика Беларусь
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Тел.: +375 (17) 231-85-14
Факс: +375 (17) 252-53-58
Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rceth@rceth.by, rcpl@rceth.by
http://www.rceth.by

Республика Казахстан
010000, г. Нур-Султан, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +7 (7172) 78-99-11
Эл. почта: farm@dari.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

4.9 Передозировка

Данные по передозировке у человека препаратом Престилол отсутствуют.

Бисопролол

Симптомы

Наиболее частыми признаками, развития которых можно ожидать при передозировке бета-адреноблокаторами, являются брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. До настоящего времени было описано лишь несколько случаев передозировки бисопролола (максимальная доза: 2000 мг), которые имели место у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС, с развитием брадикардии и/или артериальной гипотензии. У всех описанных пациентов наступило выздоровление. Степень индивидуальной чувствительности к бисопрололу при однократном приеме высокой дозы варьирует в широких пределах, и, вероятно, пациенты с сердечной недостаточностью являются более чувствительными.

Лечение

В случае передозировки лечение следует прекратить и проводить поддерживающую симптоматическую терапию. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что бисопролол плохо выводится при диализе. На основании ожидаемых фармакологических эффектов и рекомендаций для других бета-адреноблокаторов следует рассмотреть возможность принятия следующих мер:

Брадикардия: внутривенное введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться трансвенозная установка электрокардиостимулятора.

Выраженная артериальная гипотензия: следует провести внутривенное введение жидкостей и сосудосуживающих препаратов. Может быть эффективным внутривенное введение глюкагона.

AV блокада (2 или 3 степени): требуется тщательный мониторинг состояния пациента и трансвенозная установка электрокардиостимулятора.

Острое ухудшение течения сердечной недостаточности: внутривенное введение диуретиков, инотропных средств, сосудорасширяющих средств.

Бронхоспазм: введение бронхолитиков, таких как бета$_2$-симпатомиметики и/или аминофиллин.

Гипогликемия: внутривенное введение глюкозы.

Периндоприл

Симптомы

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенная инфузия раствора хлорида натрия в концентрации 9 мг/мл (0,9%). При выраженной артериальной гипотензии пациента следует уложить в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости может быть внутривенно введен ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровотока с помощью гемодиализа (см. раздел 4.4.). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:
Гипотензивное средство комбинированное (β_1-адреноблокатор селективный + АПФ ингибитор).

Код АТХ: C09BX02

Механизм действия

Бисопролол

Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета$_1$-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Он проявляет лишь незначительное сродство к бета$_2$-адренорецепторам гладких мышц бронхов и сосудов, а также к бета$_2$-адренорецепторам, участвующим в метаболической регуляции. Таким образом, бисопролол в целом не оказывает влияния на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которых участвуют бета$_2$-адренорецепторы. Избирательное действие бисопролола на бета$_1$-адренорецепторы сохраняется и за пределами диапазона терапевтических доз.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), или киназа II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

Бисопролол

Бисопролол не оказывает значимых отрицательных инотропных эффектов.

Максимальное действие отмечается через 3-4 часа после приема препарата. Поскольку период полувыведения составляет 10-12 часов, бисопролол действует в течение 24 часов. Максимальный антигипертензивный эффект бисопролола обычно достигается через 2 недели.

При однократном приеме пациентами с ишемической болезнью сердца (ИБС) без хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и ударный объем, что ведет к снижению сердечного выброса и потребления кислорода. При постоянном применении исходно повышенное периферическое сосудистое сопротивление снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривают как один из механизмов действия, лежащих в основе антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов.

Бисопролол уменьшает симпато-адренергическую реакцию, блокируя бета-адренорецепторы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

сердца. Это ведет к урежению ЧСС и сократимости миокарда, в результате чего уменьшается потребность миокарда в кислороде, что является требуемым эффектом при стенокардии, связанной с ИБС.

Периндоприл

Артериальная гипертензия

Периндоприл является средством для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.

Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при этом обычно не изменяется.

Клиническая эффективность и безопасность

Бисопролол

В исследовании с участием пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA, имеющих фракцию выброса <35% по данным эхокардиографии, было показано снижение общей смертности с 17,3% до 11,8%. Наблюдалось уменьшение случаев внезапной смерти и сокращение числа эпизодов, связанных с сердечной недостаточностью, требующих госпитализации. В итоге было показано значительное улучшение функционального статуса ХСН по классификации NYHA.

Периндоприл

Артериальная гипертензия:

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение, как минимум, 24 часов: наблюдаются остаточные эффекты, которые составляют примерно 87-100% от максимальных эффектов. Снижение АД происходит быстро. У пациентов, реагирующих на лечение, нормализация АД достигается в пределах месяца и сохраняется без развития тахифилаксии.

Прекращение терапии не вызывает эффекта «рикошета».

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие. Он способствует восстановлению эластичности крупных артерий и уменьшению соотношения толщина стенки:просвет для мелких артерий.

Вспомогательная терапия тиазидными диуретиками вызывает синергию по типу суммирования эффектов. Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также снижает риск развития гипокалиемии, связанный с лечением диуретиком.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца:

Эффективность применения периндоприла у пациентов старше 18 лет со стабильной ИБС без клинических симптомов ХСН изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90 % участников исследования ранее перенесли инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации. Большинство пациентов получали лекарственные препараты на основе стандартной терапии, включая ингибиторы агрегации тромбоцитов, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. Основным критерием эффективности была составная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией.

Терапия периндоприлом терт-бутиламином в дозе 8 мг/сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1,9 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

(снижение относительного риска - 20%). У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2,2% (снижение относительного риска – 22,4%) по сравнению с группой плацебо. При добавлении периндоприла пациентам, получавшим бета-адреноблокатор, наблюдалось значительное снижение абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией - на 2,2% (снижение относительного риска - 24%) по сравнению с терапией бета-адреноблокаторами без добавления периндоприла.
Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):
Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и антагониста рецептора ангиотензина II (АРА II).
Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.
Данные исследований не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией.
Принимая во внимания схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.
Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.
Имеются данные клинического исследования по изучению влияния добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети
Данные по безопасности и эффективности применения препарата Престилол у детей отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойства

Скорость и степень всасывания бисопролола и периндоприла в составе препарата Престилол не имеет существенных отличий от фармакокинетики бисопролола и периндоприла при их приеме по отдельности в виде монотерапии.

Бисопролол

Абсорбция
Бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ввиду незначительного метаболизма при первом прохождении через печень (приблизительно 10%), его биодоступность после приема внутрь составляет примерно 90%.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

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

Биотрансформация

Бисопролол выводится из организма двумя путями. 50% подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, которые затем выводятся почками. Оставшиеся 50% выводятся почками в неизмененной форме. Общий клиренс составляет приблизительно 15 л/ч.

Элиминация

Период полувыведения из плазмы крови составляет 10-12 часов, что обеспечивает сохранение эффекта в течение 24 часов после приема один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний клиренс креатинина [КК] 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением $C_{max,}$ AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{1/2}$ бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не отмечается.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени отмечается высокая вариабельность и значительное замедление элиминации по сравнению со здоровыми людьми ($T_{1/2}$ бисопролола составляет от 8,3 до 21,7 часов). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный период полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64±21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; период полувыведения составляет 17±5 часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

Периндоприл

Абсорбция

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

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом, с АПФ, составляет 20% и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл представляет собой пролекарство. 27% от общего количества, принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного периндоприлата, периндоприл образует пять неактивных метаболитов. Концентрация периндоприлата в плазме крови достигает максимума в течение 3-4 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Прием пищи снижает скорость преобразования периндоприла в периндоприлат и, следовательно, его биодоступность, поэтому периндоприла аргинин следует принимать внутрь один раз в день утром до еды.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками, и конечный период полувыведения свободной фракции составляет приблизительно 17 часов, в результате равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Линейность

Было показано, что зависимость между дозой периндоприла и концентрацией его в плазме крови имеет линейный характер.

Особые группы пациентов

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. При почечной недостаточности желательно корректировать дозу в зависимости от степени нарушения функции почек (клиренс креатинина). Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла у пациентов с циррозом печени носит измененный характер: печеночный клиренс исходной молекулы снижен в два раза. Тем не менее количество образующегося периндоприлата не уменьшается, и, следовательно, коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая
кальция карбонат
крахмал прежелатинизированный
карбоксиметилкрахмал натрия
натрия кроскармеллоза
кремний коллоидный безводный
магния стеарат

Пленочная оболочка:
глицерол
гипромеллоза
макрогол 6000
магния стеарат
титана диоксид (Е171)
краситель железа оксид желтый (Е172)
краситель железа оксид красный (Е172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена и пробкой, содержащей осушитель (силикагель).
По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена и пробкой, содержащей осушитель (силикагель).
По 3 флакона по 30 таблеток с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

"Лаборатории Сервье"
92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
АО "Сервье"
Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9
Тел.: +7 (495) 937-07-00
Факс: +7 (495) 937-07-01
Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан
ТОО "Сервье Казахстан"
Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г
Тел.: +7 (727) 386-76-62
Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь
Представительство
УАО "Les Laboratoires Servier" (Французская Республика) в Республике Беларусь
Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303
Тел.: +375 (17) 306-54-55/56
Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения
Представительство "Лаборатории Сервье"
Адрес: 0002, г. Ереван, улица Амиряна, 15, магазин 100, Кентрон
Тел.: (+374 10) 50-50-74
Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО(ЫХ) УДОСТОВЕРЕНИЯ(Й)

ЛП-№(000569)-(РГ-RU)
ЛП-№(000569)-(ГП-AM)
ЛП-№000569-ГП-BY
ЛП-№000569-ГП-KZ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.01.2024 № 62
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0031)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации: 14 февраля 2022
В Республике Армения: 10 января 2023
В Республике Беларусь: 28 сентября 2022
В Республике Казахстан: 10 марта 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Престилол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».