

**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ПРЕСТИЛОЛ® (PRESTILOL®)**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Престилол®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** Бисопролол +  
Периндоприл

**Лекарственная форма:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**Для дозировки 5 мг+5 мг:**

*Ядро*

*Действующие вещества:* бисопролола фумарат 5 мг (что соответствует 4,24 мг бисопролола), периндоприла аргинин 5 мг (что соответствует 3,39 мг периндоприла).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 40 мг, кальция карбонат 41,238 мг, крахмал прежелатинизированный 23,782 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 1,8 мг, натрия кроскармеллоза 1,8 мг, кремний коллоидный безводный 0,48 мг, магния стеарат 0,90 мг.

*Пленочная оболочка*

Глицерол 0,18144 мг, гипромеллоза 3,015936 мг, макрогол 6000 0,192576 мг, магния стеарат 0,18144 мг, титана диоксид 0,499746 мг, краситель железа оксид желтый 0,06048 мг, краситель железа оксид красный 0,020382 мг.

**Для дозировки 5 мг+ 10 мг:**

*Ядро*

*Действующие вещества:* бисопролола фумарат 5 мг (что соответствует 4,24 мг бисопролола), периндоприла аргинин 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 60 мг, кальция карбонат 61,857 мг, крахмал прежелатинизированный 35,673 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 1,8 мг, натрия кроскармеллоза 3,6 мг, кремний коллоидный безводный 0,72 мг, магния стеарат 1,35 мг.

*Пленочная оболочка*

Глицерол 0,27216 мг, гипромеллоза 4,523904 мг, макрогол 6000 0,288864 мг, магния стеарат 0,27216 мг, титана диоксид 0,749619 мг, краситель железа оксид желтый 0,09072 мг, краситель железа оксид красный 0,030573 мг.

**Для дозировки 10 мг + 5 мг:***Ядро*

*Действующие вещества:* бисопролола фумарат 10 мг (что соответствует 8,49 мг бисопролола), периндоприла аргинин 5 мг (что соответствует 3,39 мг периндоприла).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 60 мг, кальция карбонат 61,857 мг, крахмал прежелатинизированный 35,673 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,6 мг, натрия кроскармеллоза 1,8 мг, кремний коллоидный безводный 0,72 мг, магния стеарат 1,35 мг.

*Пленочная оболочка*

Глицерол 0,27216 мг, гипромеллоза 4,523904 мг, макрогол 6000 0,288864 мг, магния стеарат 0,27216 мг, титана диоксид 0,749619 мг, краситель железа оксид желтый 0,09072 мг, краситель железа оксид красный 0,030573 мг.

**Для дозировки 10 мг + 10 мг:***Ядро*


*Действующие вещества:* бисопролола фумарат 10 мг (что соответствует 8,49 мг бисопролола), периндоприла аргинин 10 мг (что соответствует 6,79 мг периндоприла).

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 80 мг, кальция карбонат 82,476 мг, крахмал прежелатинизированный 47,564 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,6 мг, натрия кроскармеллоза 3,6 мг, кремний коллоидный безводный 0,96 мг, магния старят 1,8 мг.


*Пленочная оболочка*

Глицерол 0,36288 мг, гипромеллоза 6,031872 мг, макрогол 6000 0,385152 мг, магния стеарат 0,36288 мг, титана диоксид 0,999492 мг, краситель железа оксид желтый 0,12096 мг, краситель железа оксид красный 0,040764 мг.


**Описание***Таблетки по 5 мг+5 мг:*

продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с разделительной риской, с гравировкой «5/5» на одной стороне и гравировкой «» на другой стороне.


*Таблетки по 5 мг+10 мг:*

продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, с разделительной риской, с гравировкой «5/10» на одной стороне и гравировкой «» на другой стороне.

*Таблетки по 10 мг+5 мг:*

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

*Таблетки по 10 мг+10 мг:*

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

**Фармакотерапевтическая группа**

Гипотензивное средство комбинированное ( $\beta_1$ -адреноблокатор селективный + АПФ ингибитор).

**Код АТХ:** C09BX02

**Фармакологическое действие****Фармакодинамика***Механизм действия***Бисопролол**

Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Он проявляет лишь незначительное сродство к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам гладких мышц бронхов и сосудов, а также к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам, участвующим в метаболической регуляции. Таким образом, бисопролол в целом не оказывает влияния на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которых участвуют бета<sub>2</sub>-адренорецепторы. Избирательное действие бисопролола на бета<sub>1</sub>-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 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 тертбутиламином в дозе 8 мг/сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1,9 % (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.

#### *Пациенты детского возраста:*

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

#### ***Фармакокинетика***

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**

##### Всасывание

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

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

##### Метаболизм и выведение

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

Фармакокинетика бисопролола носит линейный характер и не зависит от возраста.

Поскольку выведение происходит через почки и печень в равной степени, коррекция дозы для пациентов с нарушениями функции печени или почечной недостаточностью не требуется. Фармакокинетика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями функции печени или почек не изучалась. У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA концентрация бисопролола в плазме крови выше, и период полувыведения имеет большую продолжительность, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых добровольцев. Максимальная концентрация в

плазме крови в равновесной фазе составляет  $64 \pm 21$  нг/мл при приеме суточной дозы 10 мг, а период полувыведения составляет  $17 \pm 5$  часов.

## **Периндоприл**

### Всасывание

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.

### Метаболизм

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. 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.

### Выведение

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 желательнее 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 «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

### **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.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата (см. раздел «Состав»)
- 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)
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.)
- Тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких
- Выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно
- Нелеченая феохромоцитома (см. раздел «Особые указания»)
- Метаболический ацидоз
- Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Беременность и период грудного вскармливания (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)
- Коллапс

- Возраст до 18 лет
- Одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функций почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»)

### **С осторожностью**

Пациенты с повышенным риском развития выраженной артериальной гипотензии, гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), коронарная недостаточность, ангионевротический отек в анамнезе, пациенты негроидной расы, факторы риска развития гиперкалиемии, комбинация с препаратами лития, одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами, содержащими соли калия, блокаторами рецепторов ангиотензина, одновременное применение с алискирен-содержащими препаратами, комбинация с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса или гипотензивными препаратами центрального действия, резкое прекращение терапии, брадикардия, АВ блокада I степени, митральный стеноз, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, стенокардия Принцметала, нарушение функции почек (СКФ < 90 мл/мин), реноваскулярная гипертензия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки (риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности), 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, нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия, бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей), сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, строгая диета, окклюзионные заболевания периферических артерий, хирургическое вмешательство/общая анестезия (риск развития чрезмерного снижения АД), псориаз, феохромоцитомы, гипертиреоз, тяжелые нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, инфаркт миокарда, перенесенный в последние 3 месяца, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (единичные случаи

развития гемолитической анемии), заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), депрессия (в том числе в анамнезе).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Репродуктивная функция:*

Клинические данные о влиянии препарата Престилол® на репродуктивную функцию отсутствуют.

#### *Беременность:*

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<sub>1</sub>-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 «Противопоказания» и «Особые указания»).

*Период грудного вскармливания:*

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.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи.

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 с нарушениями функции почек (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).*

Пациентам с нарушением функции почек препарат Престилол® назначается с учетом значений клиренса креатинина, как указано в таблице.

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 Престилола® 5 мг+5 мг	½ таблетки Престилола® 5 мг+10 мг	Одна таблетка Престилола® 10 мг+5 мг	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
$30 < Cl_{CR} < 60$	½ таблетки Престилола® 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 индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	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.

Пациенты с нарушениями функции печени (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

#### Пожилые пациенты

Препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек.

#### Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Престилол® у детей и подростков не установлена. Соответствующие данные отсутствуют. Поэтому назначение препарата детям и подросткам не рекомендовано.

#### Побочное действие

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, 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 ( $\geq 1/10$  случаев)

Часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )

Редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )

Очень редко ( $< 1/10000$ )

Частота неизвестна (частота не может быть установлена, исходя из доступных данных)

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринит	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
	Панцитопения	-	Очень редко
	Лейкопения	-	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)	-	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными	-	Нечасто*

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	препаратами»)		
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата	-	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	Нечасто*
Психические нарушения	Нарушения настроения	-	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто	Нечасто
	Депрессия	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	Шум в ушах	-	Часто
	Нарушения слуха	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	Нечасто*
	Брадикардия	Очень часто	-
	Ухудшение течения сердечной недостаточности	Часто	-
	Нарушение AV	Нечасто	-

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	проводимости		
	Аритмия	-	Очень редко
	Стенокардия	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	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*
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Часто	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Сухость слизистой оболочки	-	Нечасто



Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	полости рта		
	Панкреатит	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожная сыпь	-	Часто
	Кожный зуд	-	Часто
	Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особые указания»)	-	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	-	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Гипергидроз	-	Нечасто
	Реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, кожная сыпь)	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	-

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
Нарушения со стороны костно-мышечной системы 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	-	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нарушение потенции	Редко	-
	Эректильная дисфункция	-	Нечасто
Общие нарушения и осложнения в месте введения	Астения	Часто	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто*
Лабораторные показатели и результаты других обследований	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Редко	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	Редко
	Повышение концентрации триглицеридов	Редко	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко*
Травмы,	Падения	-	Нечасто*

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
интоксикации и осложнения манипуляций			

\* 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.

### **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 изопrenalин или другое средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться трансвенозная установка искусственного водителя ритма.

*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 инфузия изопrenalина или трансвенозная установка искусственного водителя ритма.

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

*Бронхоспазм:* введение бронхолитиков, таких как изопrenalин, бета<sub>2</sub>-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 «Особые указания»). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

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

*Лекарственные препараты, вызывающие гиперкалиемию:* Некоторые лекарственные препараты и классы препаратов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинации этих препаратов увеличивают риск развития гиперкалиемии.

**Одновременный прием противопоказан (см. раздел «Противопоказания»):**

*Алискирен:* Одновременный прием препарата Престилол® и алискирена противопоказан пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек, поскольку существует риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

**Одновременный прием не рекомендован:****В связи с бисопрололом:**

*Гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин):* одновременный прием 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):* совместное 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.

**В связи с периндоприлом:**

*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.

***Одновременное лечение ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина:***

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и

снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

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 развиваться гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Одновременное применение периндоприла и указанных выше лекарственных препаратов не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). 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 одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ было описано обратимое повышение концентрации лития в крови и связанные с этим токсические эффекты. Применение периндоприла одновременно с препаратами лития не рекомендовано, но если применение такой комбинации признано необходимым, требуется тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови.

### **Одновременный прием требует особой осторожности:**

В связи с бисопрололом и периндоприлом:

*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. Одновременный прием 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  $\geq 3$  г/сутки):* Прием препарата Престилол® одновременно с НПВП (т.е. ацетилсалициловой кислотой в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторов циклооксигеназы-2 и неселективных НПВП) может привести к ослаблению гипотензивного действия бисопролола и периндоприла.

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

*Гипотензивные и сосудорасширяющие средства:* Одновременный прием 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:* Одновременный прием ингибиторов АПФ с некоторыми анестетиками, трициклическими антидепрессантами и антипсихотическими средствами может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Одновременный прием бисопролола и анестетиков может привести к уменьшению рефлекторной тахикардии и увеличению риска артериальной гипотензии.

*Симпатомиметики:* Одновременный прием бисопролола и бета-симпатомиметиков (таких как изопреналин, добутамин) может привести к снижению эффекта обоих препаратов.

Симпатомиметики, которые активируют как бета- так и альфа-адренорецепторы (например, норадrenalин, 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.

В связи с бисопрололом:

*Блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин:*

Одновременный прием 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:* Одновременный прием может снижать атриовентрикулярную проводимость и повышать риск развития брадикардии.

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

*Препараты наперстянки:* Снижение частоты сердечных сокращений, замедление атриовентрикулярной проводимости.

В связи с периндоприлом:

*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 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 калийсберегающего 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.

*Рацекадотрил:*

Сообщалось о развитии ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ (таких как периндоприл). Риск развития ангионевротического отека может возрасти при одновременном применении рацекадотрила (противодиарейное средство).

*Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):*

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR, может повышаться риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

### **Сочетания лекарственных средств, требующие внимания:**

В связи с бисопрололом

*Мефлохин:* Повышение риска развития брадикардии.

*Ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) (за исключением ингибиторов MAO типа B):*

Усиление антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов, но также существует риск гипертонического криза.

В связи с периндоприлом

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):* Повышение риска развития ангионевротического отека ввиду снижения активности дипептидил-пептидазы IV (ДПП-IV) под действием глиптина у пациентов, получающих лечение ингибитором АПФ.

*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).

### **Особые указания**

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

#### ***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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Побочное действие»). 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 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 уложить 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 «Побочное действие»). Указанные явления могут развиваться 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 «Противопоказания»).

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.

#### ***Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):***

У пациентов, одновременно получающих терапию ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), может повышаться риск развития ангионевротического отека (в том числе отека дыхательных путей или языка с/без

нарушениями функции дыхания) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

### ***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 получить соответствующее медицинское наблюдение (см. раздел «Побочное действие»).

### ***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. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции печени, 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). 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. Если

одновременный прием указанных выше средств необходим, 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### ***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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### ***Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы***

Есть данные, свидетельствующие о том, что совместное 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 совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» и «Фармакодинамика»). 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.

#### ***Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, антиаритмические средства I класса и гипотензивные средства центрального действия***

Одновременное применение бисопролола и блокаторов кальциевых каналов, таких как верапамил или дилтиазем, антиаритмических средств I класса и гипотензивных средств центрального действия не рекомендовано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### ***Отмена препарата***

Следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами, особенно у пациентов с ИБС, поскольку это может привести к временному ухудшению сердечной деятельности. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты,

предпочтительно в течение 2 недель и параллельно с началом замещающего лечения (при необходимости).

### ***Брадикардия***

Если во время лечения ЧСС в состоянии покоя урежается до 50-55 ударов в минуту и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, следует начать снижение дозы препарата Престилол<sup>®</sup>, используя отдельные компоненты с приемлемой дозой бисопролола.

### ***AV блокада 1 степени:***

Учитывая отрицательный дромотропный эффект, назначать бета-адреноблокаторы пациентам с AV блокадой 1 степени следует с осторожностью.

### ***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.

### ***Стенокардия Принцметала:***

Бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность эпизодов стенокардии у пациентов со стенокардией Принцметала. Применение селективных бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов возможно при легкой степени заболевания и только в сочетании с сосудорасширяющими средствами.

### ***Почечная недостаточность:***

В случае почечной недостаточности ежедневная доза препарата Престилол<sup>®</sup> подбирается в зависимости от клиренса креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Для этих пациентов частью обычной терапевтической практики является стандартный контроль концентрации калия и креатинина в крови (см. раздел «Побочное действие»).

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 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.

#### ***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 развиваться 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).

#### ***Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивное заболевание дыхательных путей)***

При бронхиальной астме и других хронических обструктивных болезнях легких следует проводить сопутствующее лечение бронходилататорами. Иногда при применении бета-адреноблокаторов у пациентов с бронхиальной астмой может повышаться сопротивление дыхательных путей, таким образом, может потребоваться повышение дозы бета<sub>2</sub>-адреномиметиков.

#### ***Пациенты с сахарным диабетом***

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат Престилол<sup>®</sup> пациентам с сахарным диабетом, у которых имеют место значительные колебания уровня глюкозы в крови. Симптомы гипогликемии могут маскироваться эффектами бета-адреноблокаторов.

#### ***Строгая диета***

Рекомендуется соблюдать осторожность при терапии пациентов, соблюдающих строгую диету/пост.

#### ***Окклюзионные заболевания периферических артерий***

При приеме бета-адреноблокаторов может отмечаться ухудшение симптомов, особенно на начальных этапах лечения.

#### ***Анестезия***

У пациентов, которым выполняется общая анестезия, бета-адреноблокаторы снижают частоту аритмий и ишемии миокарда во время вводной фазы наркоза и интубации, а также в послеоперационном периоде. В настоящее время рекомендуется продолжать терапию бета-адреноблокаторами в периоперационном периоде. Анестезиолог должен быть проинформирован о применении бета-адреноблокаторов пациентом ввиду возможных лекарственных взаимодействий, приводящих к брадиаритмиям, ослаблению рефлекторной



тахикардии и снижению рефлекторной способности компенсировать эффекты, связанные с кровопотерей. Если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокатором, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии.

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

### ***Псориаз***

Пациентам с псориазом или имеющим псориаз в анамнезе бета-адреноблокаторы можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков.

### ***Феохромоцитомы***

Пациентам, с подтвержденной или подозреваемой феохромоцитомой, бисопролол всегда следует назначать только в комбинации с блокатором альфа-адренорецепторов.

### ***Гипертиреоз***

Симптомы гипертиреоза могут маскироваться на фоне лечения бисопрололом.

### ***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 «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

### ***Сердечная недостаточность***

Опыт применения бисопролола для лечения сердечной недостаточности у пациентов со следующими заболеваниями и состояниями отсутствует:

- сахарный диабет 1 типа,
- тяжелые нарушения функции почек,
- тяжелые нарушения функции печени,
- рестриктивная кардиомиопатия,
- врожденные пороки сердца,
- гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца,

- инфаркт миокарда, перенесенный в последние 3 месяца.

### **Депрессия**

Рекомендуется прекратить терапию препаратом Престилол® при развитии депрессии.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами**

Препарат Престилол® не оказывает прямого влияния на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами, но у некоторых пациентов могут развиваться 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.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг+10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг.

По 29 или 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена и крышкой, содержащей осушитель (силикагель).

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена и крышкой, содержащей осушитель (силикагель).

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по применению в количестве, соответствующем количеству флаконов, в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

---

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

«Лаборатории Сервье», Франция

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция

**Производитель**

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

**По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»**

115054, Россия, г. Москва, Павелецкая пл. д. 2, стр. 3

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно может указываться логотип компании «Лаборатории Сервье», а также технический код в тексте инструкции.*

Руководитель проектов по регистрации ЛС



Лавренчук Р.А.