

## **Состав**

*действующие вещества:* bisoprolol fumarate / perindopril arginine;

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг 1 таблетка содержит 5 мг бисопролола фумарата (что соответствует 4,24 мг бисопролола) и 10 мг периндоприла аргинина (что соответствует 6,790 мг периндоприла)

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), кальция карбонат, крахмал кукурузный (кукурузный), натрия крахмала (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат (Е 470b), натрия кроскармеллоза;

пленочная оболочка: глицерин (Е 422), гипромеллоза (Е 464), макрогол 6000, магния стеарат (Е 470b), титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг розово-бежевого цвета, продолговатой формы таблетка, покрытая оболочкой, с насечкой и с тиснением "" с одной стороны и «5/10» - с другой. Таблетка подлежит разделению на две части.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ, другие комбинации. Код АТХ C09B X02.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

#### *Бисопролол*

Бисопролол - это высокоселективный блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторов, не имеет внутренней симпатомиметической и выраженной мембраностабилизирующей активности. Он имеет низкое сродство с  $\beta_2$ -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также с  $\beta_2$ -рецепторами, отвечающими за регуляцию метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не должен влиять на резистентность дыхательных путей и  $\beta_2$ -опосредованные метаболические эффекты. Его  $\beta_1$ -селективность распространяется за пределы терапевтического дозирования.

## *Периндоприл*

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ (АПФ)). Преобразовательный фермент, или киназа - это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающее ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилататора брадикинина до неактивного гептапептид. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет ингибирования отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной калликреин-кининовой систем (и, таким образом, также приводит к активации системы простагландинов). Этот механизм действия приводит к снижению артериального давления ингибиторами АПФ и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например кашля). Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлата. Другие метаболиты не демонстрируют активности в подавлении АПФ *in vitro*.

### Фармакодинамические эффекты

#### *Бисопролол*

Бисопролол не оказывает выраженного отрицательного инотропного эффекта. Максимальный эффект бисопролола достигается через 3-4 часа после применения. Благодаря периода полувыведения, который составляет 10-12 часов, бисопролол сохраняет терапевтический эффект в течение 24 часов. Максимальный антигипертензивный эффект бисопролола достигается обычно через две недели применения. При однократном применении у пациентов с ишемической болезнью сердца без хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений и ударный объем и, таким образом, уменьшает сердечный выброс и потребление кислорода. При длительном применении снижается изначально повышенная периферическая резистентность. Снижение активности ренина плазмы, вероятно, вызывает антигипертензивный эффект  $\beta$ -блокаторов. Бисопролол снижает симпатoadренергичну реакцию, блокируя  $\beta$ -адренорецепторы сердца, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений и сократительной способности. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению потребления кислорода миокардом, что необходимо при лечении стенокардии при ишемической болезни сердца.

#### *Периндоприл*

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии (мягкой, умеренной и тяжелой) снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается у пациента как в положении лежа, так и в положении стоя. Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В результате увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений. Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно не меняется. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после приема однократной дозы и сохраняется не менее 24 часов: остаточный эффект составляет около 87-100% пикового эффекта. Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии. Прекращение лечения не сопровождается эффектом отмены. Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка. Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда для малых артерий. Периндоприл уменьшает работу сердца путем уменьшения пред- и постнагрузки на сердце: уменьшает давление наполнения левого и правого желудочков, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс и улучшает сердечный индекс (по данным исследований).

## **Фармакокинетика**

Скорость и степень всасывания бисопролола и периндоприла в составе препарата ПРЕСТИЛОЛ® существенно не отличаются от скорости и степени всасывания бисопролола и периндоприла при их применении отдельно в качестве монотерапии.

### Бисопролол

*Абсорбция.* Бисопролол почти полностью (> 90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Эффект первого прохождения через печень выражен незначительно (примерно 10%), что обуславливает высокую биодоступность (около 90%) после перорального применения.

*Распределение.* Объем распределения составляет 3,5 л / кг. Связывание бисопролола с белками плазмы составляет около 30%.

*Метаболизм и выведение.* Бисопролол выводится из организма двумя путями. 50% метаболизируется в печени до неактивных метаболитов, которые затем

выводятся почками, а остальные 50% выводятся почками в неизмененном виде. Общий клиренс составляет примерно 15 л / ч. Период полувыведения из плазмы составляет 10-12 часов, что приводит к 24-часовой эффект после приема один раз в день.

*Особые группы пациентов.* Кинетика бисопролола является линейной и не зависит от возраста. Поскольку вывод бисопролола из организма осуществляется равной степени почками и печенью, больным с нарушением функции печени или почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Фармакокинетика у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с нарушением функции печени или почек не изучалась. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III функциональный класс по NYHA) уровне бисопролола в плазме крови выше и период полувыведения длиннее по сравнению со здоровыми добровольцами. При суточной дозе 10 мг максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии составляет  $64 \pm 21$  нг / мл, а период полувыведения -  $17 \pm 5$  часов.

### Периндоприл

*Абсорбция.* После приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается через 1 час. Период полувыведения периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

*Распределение.* Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л / кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном из ангиотензин-превращающего фермента, и является дозозависимым.

*Метаболизм.* Периндоприл относится к пролекарства. В кровоток попадает 27% принятой дозы периндоприла в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата, периндоприл образует еще 5 неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа. Поскольку прием пищи уменьшает преобразования периндоприла на периндоприлата, а следовательно, уменьшается и его биодоступность, периндоприла аргинин рекомендуется принимать внутрь в однократной дозе утром перед едой.

*Вывод.* Периндоприлат выводится с мочой, период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Состояние равновесия достигается через 4 суток.

*Линейность.* Существует линейный взаимосвязь между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Особые группы пациентов. Вывод периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью. Рекомендуется подбирать дозу для пациентов с почечной недостаточностью с учетом степени почечной недостаточности (КК). Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл / мин. Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени печеночный клиренс основной молекулы уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата, не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

## **Показания**

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг и ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг / 10 мг показаны для лечения артериальной гипертензии и / или стабильной ишемической болезни сердца (при наличии инфаркта миокарда в анамнезе и / или реваскуляризации) у взрослых пациентов, которым необходима терапия бисопрололом и периндоприлом в дозах, имеющих в фиксированной комбинации.

## **Противопоказания**

- Чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ или к любым другим ингибиторам АПФ
- Острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, что требует внутривенной инотропной терапии
- Кардиогенный шок
- Блокада II или III степени (без искусственного водителя ритма)
- Синдром слабости синусового узла;
- Синоатриальная блокада
- Симптоматическая брадикардия
- Симптоматическая артериальная гипотензия
- Тяжелая форма бронхиальной астмы или тяжелое течение хронического обструктивного заболевания легких;
- Тяжелая форма облитерирующих заболеваний периферических артерий или тяжелая форма синдрома Рейно
- Нелеченная феохромоцитома (см. Раздел «Особенности применения»);
- Метаболический ацидоз,
- Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ (см. Раздел «Особенности применения»);
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек
- Беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);

- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин / 1,73м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» )
- Одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)
- Экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- Значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

В исследовании взаимодействия, проведенном с участием здоровых добровольцев, взаимодействия между бисопрололом и периндоприлом не обнаружено. Информацию о взаимодействии с другими лекарственными средствами каждой из действующих веществ приведены далее.

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию. Некоторые лекарственные средства (терапевтические классы лекарственных средств) могут повышать риск возникновения гиперкалиемии, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гепарин, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус , триметоприм. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

*Алискирен.* Одновременное применение препарата ПРЕСТИЛОЛ® и алискиреном у пациентов, больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек, противопоказано, поскольку повышается риск гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*Экстракорпоральные методы лечения.* Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием

определенных мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например полиакрилонитриловых) и аферез липопротеидов низкой плотности с применением декстрана сульфата противопоказаны из-за повышенного риска развития анафилактикоидных реакций тяжелой степени ( см. раздел «Противопоказания»). В случае необходимости проведения такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных средств.

*Сакубитрил / валсартан.* Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизину и АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

#### Одновременное применение не рекомендуется

#### Взаимодействия, связанные с бисопрололом

Антигипертензивные препараты центрального действия, такие как клонидин и другие (например метилдопа, моксонидин, рилменидин). Одновременное применение с антигипертензивными препаратами центрального действия может привести к ухудшению течения сердечной недостаточности вследствие снижения центрального симпатического тонуса (уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, вазодилатация). Внезапная отмена терапии  $\beta$ -блокаторами, в частности без предварительного снижения дозы, может повысить риск возникновения рикошетной гипертензии.

Антиаритмические препараты I класса (например хинидин, дизопирамид; лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропафенон). Возможно потенцирование влияния на время AV проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта.

Антагонисты кальция группы верапамила и в меньшей степени - дилтиазема. Негативное влияние на сократительную способность миокарда и AV-проводимость. Введение верапамила пациентам, которые применяют  $\beta$ -блокаторы, может привести к значительной артериальной гипотензии и AV блокады.

#### Взаимодействия, связанные с периндоприлом

*Алискирен.* В любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, повышается риск гиперкалиемии, ухудшение функции почек и кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина. Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения побочных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). В публикациях сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или у больных сахарным диабетом с поражением органов-мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина сопровождалась повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного лекарственного средства, влияет на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях и под тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин.* Существует риск увеличения побочных реакций, в частности возникновение ангионевротического отека (ангиоэдемы).

*Бисептол (триметоприм / сульфаметоксазол).* У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол, возможно повышение риска развития гиперкалиемии (см. Раздел «Особенности применения»).

*Калийсберегающие диуретики (например триамтерен, амилорид), соли калия.* Возникновение гиперкалиемии (возможно, летальной), особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Вышеупомянутые препараты не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Однако, если одновременное назначение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый мониторинг калия в сыворотке крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. ниже.

*Литий.* Сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и увеличение его токсичности при одновременном применении с ингибиторами АПФ. Одновременно применять периндоприл с литием не

рекомендуется. Однако, если такая комбинация обоснована, следует тщательно контролировать уровень концентрации лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

### Одновременное применение, что требует особого внимания

#### Взаимодействия, связанные с бисопрололом и периндоприлом

*Противодиабетические средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства).* Результаты эпидемиологических исследований предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Наиболее вероятно этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и при наличии почечной недостаточности. Одновременное применение бисопролола с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами может привести к усилению сахароснижающего эффекта. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин в дозе  $\geq 3$  г / сут.* При одновременном применении ПРЕСТИЛОЛ® с НПВС (такими как ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы циклооксигеназы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) возможно уменьшение антигипертензивного эффекта бисопролола и периндоприла. Кроме того, одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС повышает риск ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повысить уровень калия в крови, особенно у пациентов с предварительно установленным нарушением функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. У пациентов необходимо восстановить водный баланс и рассмотреть вопрос о контроле функции почек после начала комбинированной терапии и при дальнейшем лечении.

#### *Антигипертензивные лекарственные средства и вазодилататоры.*

Одновременное применение с антигипертензивными лекарственными средствами, вазодилататорами (например нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами) или с другими препаратами, которые могут снижать артериальное давление (например трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, фенотиазинами), может повысить риск гипотензивного эффекта периндоприла и бисопролола.

*Трициклические антидепрессанты / антипсихотические средства / анестетики.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и некоторых

анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Одновременное применение бисопролола с анестетиками может привести к ослабленной рефлекторной тахикардии и повышению риска артериальной гипотензии.

*Симпатомиметики.*  $\beta$ -симпатомиметики (например изопреналин, добутамин): одновременное применение с бисопрололом может уменьшить эффекты обоих препаратов. Симпатомиметики, которые активируют  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (например норэпинефрин, эпинефрин): комбинация с бисопрололом может раскрыть опосредованные через  $\alpha$ -адренорецепторы сосудосуживающие эффекты этих препаратов, приведет к повышению артериального давления и обострение перемежающейся хромоты. Такие взаимодействия более вероятны с неселективными  $\beta$ -блокаторами. Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

#### Взаимодействия, связанные с бисопрололом

*Антагонисты кальция дигидропиридинового типа, такие как фелодипин и амлодипин.* Одновременное применение может повысить риск возникновения артериальной гипотензии; не исключается повышение риска дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью.

*Антиаритмические препараты III класса (например амиодарон).* Возможно усиление влияния на время AV проводимости.

*Парасимпатомиметични препараты.* Одновременное применение может увеличивать время AV проводимости и риск брадикардии.

*$\beta$ -блокаторы местного действия (например глазные капли для лечения глаукомы).* Одновременное применение может усиливать системные эффекты бисопролола.

*Гликозиды наперстянки.* Уменьшение частоты сердечных сокращений, увеличение времени AV-проводимости.

#### Взаимодействия, связанные с периндоприлом

*Баклофен.* Усиливает антигипертензивный эффект. Необходимо контролировать артериальное давление и при необходимости провести коррекцию дозы.

*Диуретики.* У пациентов, принимающих диуретики, и особенно в случае нарушения водно-электролитного обмена, возможно чрезмерное снижение

артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается в случае отмены диуретика, повышение объема циркулирующей крови или потребления соли до начала терапии, которую следует начинать с низких доз с постепенным увеличением доз периндоприла. При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен диуретик мог вызвать недостаточность воды / электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или лечение ингибитором АПФ должно начинаться с низких доз с постепенным увеличением дозы. При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика применения ингибитора АПФ следует начинать с низкой дозы, вероятно, после снижения дозы сопутствующего диуретика. Во всех случаях необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

*Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).* Одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в день с низкими дозами ингибиторов АПФ в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по NYHA и фракцией выброса <40%, которые предварительно лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

*Рацекадотрил.* Известно, что ингибиторы АПФ (например периндоприл) могут привести к развитию ангионевротического отека. Этот риск может возрасти при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используется для лечения острой диареи).

*Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус).* У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение, что требует внимания

Взаимодействия, связанные с бисопрололом

*Мефлохин.* Повышение риска развития брадикардии.

*Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО-В). Усиление гипотензивного эффекта  $\beta$ -блокаторов и риск развития гипертонического криза.*

#### Взаимодействия, связанные с периндоприлом

*Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин). У пациентов, которым суждено комбинацию глиптину и ингибитора АПФ возможно повышение риска возникновения ангиоэдемы вследствие того, что глиптин снижает активность дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV).*

*Золото. Одновременное применение ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат) редко может вызвать реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (симптомы: покраснение лица (приливы), тошнота, рвота и гипотензия).*

### **Особенности применения**

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются лекарственного средства ПРЕСТИЛОЛ®.

*Артериальная гипотензия. Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия наблюдается редко у пациентов с неосложненной гипертензией и более вероятна у пациентов с гиповолемией, например у тех, кто принимает диуретики, придерживается диеты с ограничением количества соли, у пациентов на диализе, у пациентов с диареей или рвотой или у пациентов с тяжелой ренинозалежной гипертензией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическая артериальная гипотензия более вероятна у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Возникновение симптоматической артериальной гипотензии наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые принимают большие дозы петлевых диуретиков, имеют гипонатриемию или почечную недостаточность функционального характера. Пациентам с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии и на этапе подбора дозы необходимо тщательное наблюдение врача. Эти предостережения касаются также пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и при необходимости ввести внутривенно раствор хлорида натрия 9 мг / мл (0,9%). Транзиторная гипотензия*

не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата, который обычно можно применять без каких-либо препятствий после восстановления объема циркулирующей крови и повышение артериального давления. У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением периндоприл может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Такой эффект является ожидаемым и обычно не требует прекращения лечения. Если артериальная гипотензия симптоматической может возникнуть необходимость снижения дозы или постепенной отмены лечения с применением отдельных компонентов.

*Гиперчувствительность / ангионевротический отек.* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, включая периндоприл, сообщалось о редких случаях развития ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо немедленно прекратить применение препарата ПРЕСТИЛОЛ®. Терапию  $\beta$ -блокаторами следует продолжать.

Необходимо установить надлежащий надзор за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. В тех случаях, когда отек распространялся только на лицо и губы, состояние пациента обычно улучшалось без лечения, однако назначение антигистаминных препаратов может быть полезным для уменьшения симптомов. Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, что может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо срочно провести неотложную терапию, которая может включать введение адреналина и / или поддержания проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов. Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, который не был связан с терапией ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). У пациентов во время лечения ингибиторами АПФ сообщалось о редких случаях возникновения интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов наблюдался боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях не наблюдалось предыдущего ангионевротического отека лица и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы было установлено во время компьютерной томографии или ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. При проведении дифференциального диагноза абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо

учитывать возможность возникновения интестинальной ангиоэдемы. Одновременное применение ингибиторов mTOR (например сиролимуса, эверолимуса, темсиролимусу): у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, возможно увеличение риска развития ангионевротического отека (в частности отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрилу / валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом / вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрилу) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом) у пациентов, которые применяют периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза / риск.

*Нарушение функции печени.* Редко прием ингибиторов АПФ был связан с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и переходит в скоротечный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм возникновения этого синдрома неизвестен. Пациенты, у которых на фоне приема ингибиторов АПФ развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское обследование и лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Расовые особенности.* Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективно снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы с гипертензией, чем у пациентов других рас, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

*Кашель.* Сообщалось о возникновении кашля во время приема ингибиторов АПФ. Этот кашель является непродуктивным, стойким и прекращается после отмены препарата. Кашель, спровоцированный ингибитором АПФ, должен быть частью дифференциального диагноза кашля.

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, включая периндоприл, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, нарушение функции почек, возраст > 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием; или прием других препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке крови (в частности гепарина, ко-тримоксазола, также известного как триметоприм / сульфаметоксазол). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальный аритмии. Если одновременное применение периндоприла и любой из вышеупомянутых веществ считается целесообразным, такое применение требует осторожности и частого мониторинга уровня калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Комбинации с литием.* Одновременное применение лития и периндоприла обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Комбинации с калийсберегающими препаратами, пищевыми добавками, содержащими калий или заменителями соли с калием. Одновременное применение периндоприла с калийсберегающими препаратами или пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителями соли с калием обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС).* Существуют данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому применение двойной блокады РААС вследствие одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если же терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимым, то ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня

электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять одновременно ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Комбинации с антагонистами кальция, антиаритмическими препаратами I класса и антигипертензивными средствами центрального действия. Одновременное применение бисопролола с антагонистами кальция типа верапамил или дилтиазем, с антиаритмическими препаратами I класса и антигипертензивными средствами центрального действия обычно не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Прекращения лечения. Необходимо избегать резкой отмены лечения  $\beta$ -блокаторами, особенно пациентам с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к транзиторного ухудшения функции сердца. Дозировка следует снижать постепенно, с применением отдельных компонентов, желательно в течение двух недель и при необходимости начать заместительную терапию.

Брадикардия. Если во время лечения ЧСС в состоянии покоя снижается до  $< 50$ - $55$  уд / мин и у пациента наблюдаются симптомы, указывающие на наличие брадикардии дозу препарата ПРЕСТИЛОЛ® следует снизить с применением отдельных компонентов препарата. Бисопролол нужно применять в соответствующей дозе.

*Блокада I степени.* Учитывая негативную дромотропное действие  $\beta$ -блокаторов, следует назначать их с осторожностью пациентам с AV-блокадой I степени.

*Стеноз аортального и митрального клапанов / гипертрофическая кардиомиопатия.* Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выхода из левого желудочка (аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия).

*Стенокардия Принцметала.* Применение  $\beta$ -блокаторов может увеличить количество и продолжительность приступов у больных стенокардией Принцметала. Применение селективных блокаторов  $\beta_1$ -адренорецепторов возможно при легких формах заболевания и только в комбинации с вазодилататорами.

*Нарушение функции почек.* В случае нарушения функции почек суточная доза ПРЕСТИЛОЛ® должно базироваться на КК (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Обычное медицинское наблюдение таких пациентов должно включать

контроль уровня креатинина и калия (см. Раздел «Побочные реакции»). У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью гипотензия, возникающая в начале лечения ингибиторами АПФ, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось об острой почечной недостаточности, которая, как правило, является обратимой. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки при применении ингибиторов АПФ наблюдалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, обычно возвращались к норме после прекращения лечения. Это более характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов следует начинать под тщательным наблюдением врача, с маленьких доз и с осторожной титрацией доз. Учитывая вышесказанное, диуретики могут способствовать возникновению артериальной гипотензии, поэтому их нужно отменить и проводить мониторинг функции почек в первые недели лечения ПРЕСТИЛОЛ®. У некоторых пациентов с гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярная заболеваний, отмечалось незначительное временное повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении периндоприла с диуретиком. Возникновение такого состояния более вероятно у пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью. Возможно снижение дозы и / или отмена диуретика и / или периндоприла.

*Реноваскулярная гипертензия.* У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ повышается риск возникновения артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. Раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть благоприятным фактором. Снижение функции почек может сопровождаться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

*Трансплантация почки.* Нет опыта применения периндоприла аргинина пациентам с недавно перенесенной трансплантацией почки.

*Пациенты, находящиеся на гемодиализе.* У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных мембран и принимали одновременно ингибиторы АПФ, наблюдались анафилактоидные реакции. Для таких пациентов необходимо принять решение об использовании другого типа диализных мембран или иного класса антигипертензивных препаратов.

*Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).* Сообщалось о редких случаях возникновения опасных для

жизни анафилактических реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрансульфатом. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого афереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

*Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии.* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации (например, препаратами, содержащими пчелиный яд) могут возникать анафилактоидные реакции. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибиторов АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном возобновлении лечения. Как и другие  $\beta$ -блокаторы, бисопролол может усиливать как чувствительность к аллергенам так и увеличивать тяжесть анафилактических реакций. В таких случаях лечение эпинефрином не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия.* Среди пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении / агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропении возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно при наличии нарушения функции почек. В некоторых из таких пациентов отмечался развитие серьезных инфекционных заболеваний, в нескольких случаях - резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови, также пациенты должны знать, что о любое проявление инфекционного заболевания (в частности боль в горле, повышение температуры тела) необходимо сообщать врачу.

*Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивные заболевания дыхательных путей).* При бронхиальной астме или других хронических обструктивных заболеваниях легких, могут вызвать симптомы бронхоспазма, показана сопутствующая терапия бронходилататорами. В некоторых случаях на фоне приема  $\beta$ -блокаторов пациенты с бронхиальной астмой из-за повышения тонуса дыхательных путей могут потребовать более высоких доз  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

*Пациенты с сахарным диабетом.* Следует с осторожностью применять ПРЕСТИЛОЛ® больным сахарным диабетом со значительным колебанием уровня глюкозы в крови. Симптомы гипогликемии могут быть замаскированы на фоне приема  $\beta$ -блокаторов.

*Строгая диета.* Следует с осторожностью применять пациентам, которые придерживаются строгой диеты.

*Окклюзионное заболевания периферических артерий.* При применении  $\beta$ -блокаторов возможно обострение симптомов, особенно в начале лечения.

*Анестезия.* У пациентов, которым применяют общую анестезию, бета-блокада снижает частоту аритмии и ишемии миокарда во время индукции, интубации и послеоперационного периода. Рекомендуется, чтобы поддержка бета-блокады продолжалась в течение ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ периода. Анестезиолога необходимо предупредить о бета-блокаде в связи с потенциальной взаимодействием с другими лекарственными средствами, которая может привести к брадиаритмии, ослабление рефлекторной тахикардии и снижение рефлекторной способности компенсировать потерю крови. Если представляется необходимым прекратить лечение  $\beta$ -блокаторами перед оперативным вмешательством, это следует делать постепенно и завершить примерно за 48 часов до анестезии. Если пациенту планируется хирургическое вмешательство или нужна анестезия средствами, вызывающими гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за один день до хирургического вмешательства. Если гипотензия уже возникла и вызвана именно этим механизмом, коррекция возможна путем увеличения объема циркулирующей крови.

*Псориаз.* Пациентам с псориазом или псориазом в анамнезе рекомендуется назначать  $\beta$ -блокаторы только после тщательной оценки соотношения польза / риск.

*Феохромоцитома.* При наличии феохромоцитомы или подозрении на нее бисопролол следует всегда назначать в комбинации с  $\alpha$ -адренорецепторов.

*Тиреотоксикоз.* Прием бисопролола может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

*Первичный альдостеронизм.* Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые действуют путем подавления ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять данный препарат не рекомендуется.

*Сердечная недостаточность.* Есть терапевтического опыта лечения бисопрололом сердечной недостаточности у пациентов с такими заболеваниями и состояниями: инсулинозависимый сахарный диабет (I типа), тяжелые

нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные болезни сердца, гемодинамически значимые органические пороки клапанов сердца, инфаркт миокарда с последние 3 месяца.

### Вспомогательные вещества

Уровень натрия: ПРЕСТИЛОЛ® содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетку, то есть почти «свободный от натрия».

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

ПРЕСТИЛОЛ® не имеет прямого влияния на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Однако у некоторых пациентов при приеме лекарственного средства могут возникать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при изменении лечения, а также в сочетании с алкоголем. Как следствие, способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами может быть нарушена.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Применение препарата ПРЕСТИЛОЛ® противопоказано в период беременности.

*Кормления грудью.* Применение препарата ПРЕСТИЛОЛ® не рекомендуется в период кормления грудью. В случае необходимости лечения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

*Фертильность.* Клинические данные о влиянии на фертильность при применении препарата ПРЕСТИЛОЛ® отсутствуют.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

Обычная дозировка составляет одну таблетку один раз в день, утром перед едой. Состояние пациентов должно быть стабилизированным при применении эквивалентных доз бисопролола и периндоприла в течение не менее 4 недель. Фиксированная комбинация не предусмотрена для начальной терапии.

Пациентам, стабилизированные применением 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла рекомендуется полтаблетки 5 мг / 5 мг один раз в день.

Пациентам, стабилизированные применением 2,5 мг бисопролола 5 мг периндоприла рекомендуется полтаблетки 5 мг / 10 мг один раз в день.

При необходимости изменения дозировки следует провести индивидуальный подбор доз каждого из компонентов препарата.

Таблетки ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 5 мг и ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг имеют насечку для деления на две части.

### *Особые группы пациентов*

#### Нарушение функции почек (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»)

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 5 мг не приемлем для применения пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл / мин). Для таких пациентов рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов. Для пациентов с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 30-60 мл / мин) рекомендуемая доза периндоприла составляет 2,5 мг в день. Поэтому применяют полтаблетки препарата ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 5 мг один раз в день. ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 5 мг можно применять пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг и ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг / 5 мг пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин рекомендуемая суточная доза ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг составляет полтаблетки, а ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг / 5 мг - одну таблетку . ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг и ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг / 5 мг не приемлемы для применения у пациентов с клиренсом креатинина ниже 60 мл / мин (почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени). Для таких пациентов рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов.

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг / 10 мг не приемлем для применения пациентам с почечной недостаточностью. Для таких пациентов рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из компонентов.

#### Нарушение функции печени (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»)

Пациенты с нарушением функции печени не нуждаются подбора дозы.

### Пациенты пожилого возраста

Применение препарата ПРЕСТИЛОЛ® возможно с учетом функции почек.

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата ПРЕСТИЛОЛ® детям (в возрасте до 18 лет) не установлено. Данные отсутствуют. Поэтому применять препарат детям (в возрасте до 18 лет) противопоказано.

## **Передозировка**

Данные о передозировке препаратом ПРЕСТИЛОЛ® отсутствуют.

### Бисопролол

*Симптомы.* Как правило, наиболее частыми проявлениями передозировки  $\beta$ -блокаторами является брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. В настоящее время известно несколько случаев передозировки бисопрололом (максимальная доза - 2000 мг) у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и / или ишемической болезнью сердца с развитием брадикардии и / или гипотензии; все пациенты выздоровели. Существует широкая вариабельность индивидуальной чувствительности к однократной высокой дозы бисопролола; пациенты с сердечной недостаточностью, вероятно, являются очень чувствительными.

*Лечение.* При передозировке лечение бисопрололом следует прекратить и провести поддерживающую и симптоматическую терапию. Ограниченное количество данных указывает на то, что бисопролол трудно поддается диализу. Учитывая ожидаемые фармакологические действия и рекомендации для других  $\beta$ -блокаторов следует рассмотреть нижеследующие общие меры, которые клинически обоснованными.

*Брадикардия.* Ввести атропин внутривенно. Если ответная реакция на введение препарата недостаточна, осторожно ввести изопреналин или другое средство с положительными хронотропными свойствами. В некоторых случаях может потребоваться трансвенозное введение искусственного водителя ритма.

*Артериальная гипотензия.* Введение жидкостей и сосудосуживающих препаратов. Введение глюкагона может быть полезным.

*Блокада (II или III степени).* Следует тщательно контролировать состояние пациентов и инфузионно ввести изопреналин или применить трансвенозное введение кардиостимулятора.

*Острое ухудшение сердечной недостаточности.* Ввести внутривенно диуретики, инотропные препараты или вазодилататоры.

*Бронхоспазм.* Провести бронходилататорными терапию, например ввести изопреналин,  $\beta_2$ -симпатомиметики и / или аминофиллин.

*Гипогликемия. Ввести глюкозу.*

## Периндоприл

*Симптомы.* Информация о передозировке периндоприла ограничена. Симптомами передозировки ингибиторов АПФ артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, palpitation, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

*Лечение.* При передозировке рекомендуется введение раствора хлорида натрия 9 мг / мл (0,9%). В случае возникновения гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение с приподнятыми ногами. Если возможно, следует рассмотреть целесообразность проведения инфузии с ангиотензина II и / или введения катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). В случае возникновения устойчивой к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. Необходимо проводить постоянный мониторинг основных показателей жизнедеятельности, концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались при применении бисопролола, являются: головная боль, головокружение, ухудшение сердечной недостаточности, гипотензия, ощущение холода в конечностях, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, астения и усталость.

Наиболее частыми побочными реакциями, которые наблюдались во время клинических исследований с применением периндоприла, являются: головная боль, головокружение, парестезии, нарушения зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, запор, нарушение вкуса (дисгевзия), диспепсия, сыпь, зуд, мышечные судороги и астения.

Во время клинических исследований и / или постмаркетинговых наблюдений с бисопрололом или периндоприлом, которые применялись отдельно, сообщалось о нижеприведенные побочные реакции, которые классифицируются по классам систем органов MedDRA и по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$ ,  $<1/100$ ) редко ( $> 1/10000$ ,  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть определена по имеющейся информации).

*Инфекции и инвазии.* Ринит: бисопролол - редко, периндоприл - очень редко.

*Со стороны системы крови и лимфатической системы.* Эозинофилия периндоприла - нечасто \*; агранулоцитоз периндоприла - очень редко; панцитопения периндоприла - очень редко; лейкопения периндоприла - очень редко; нейтропения периндоприла - очень редко; тромбоцитопения периндоприла - очень редко; гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом Г-6-ФД: периндоприл - очень редко.

*Со стороны метаболизма и обмена веществ.* Гипогликемия периндоприла - нечасто \*; гиперкалиемия, обратная при отмене действующего вещества: периндоприл - нечасто \*; гипонатриемия периндоприла - нечасто \*.

*Со стороны психики.* Изменения настроения: периндоприл - нечасто; нарушения сна: бисопролол - нечасто, периндоприл - нечасто; депрессия: бисопролол - нечасто; кошмарные сновидения, галлюцинации: бисопролол - редко; спутанность сознания: периндоприл - очень редко.

*Со стороны нервной системы.* Головная боль \*\*: бисопролол - часто, периндоприл - часто; головокружение \*\*: бисопролол - часто, периндоприл - часто; вертиго периндоприла - часто; нарушение вкуса (дисгевзия): периндоприл - часто; парестезии периндоприла - часто; сонливость периндоприла - нечасто \*; обморок: бисопролол - редко, периндоприл - нечасто \*.

*Со стороны органов зрения.* Нарушение зрения: периндоприл - часто; снижение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз): бисопролол - редко; конъюнктивит: бисопролол - очень редко.

*Со стороны органов слуха и равновесия.* Звон в ушах: периндоприл - часто; расстройства слуха: бисопролол - редко.

*Со стороны сердца.* Пальпитация периндоприла - нечасто \*; тахикардия периндоприла - нечасто \*; брадикардия: бисопролол - очень часто; ухудшение сердечной недостаточности: бисопролол - часто; нарушение АВ проводимости: бисопролол - нечасто; аритмия: периндоприл - очень редко; стенокардия периндоприла - очень редко; инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска: периндоприл - очень редко.

*Со стороны сосудистой системы.* Гипотензия и связанные с ней симптомы: бисопролол - часто, периндоприл - часто; ощущение холода или онемения конечностей бисопролол - часто; ортостатическая гипотензия: бисопролол - нечасто; васкулит периндоприла - нечасто \*; инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого

риска: периндоприл - очень редко; феномен Рейно периндоприла - частота неизвестна.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения.*

Кашель: периндоприл - часто; одышка периндоприла - часто; бронхоспазм: бисопролол - нечасто, периндоприл - нечасто; эозинофильная пневмония: периндоприл - очень редко.

*Со стороны пищеварительной системы.* Боль в животе: бисопролол - часто, периндоприл - часто; запор: бисопролол - часто, периндоприл - часто; диарея: бисопролол - часто, периндоприл - часто; тошнота: бисопролол - часто, периндоприл - часто; рвоты: бисопролол - часто, периндоприл - часто; диспепсия: периндоприл - часто; сухость во рту: периндоприл - нечасто; панкреатит периндоприл - очень редко.

*Со стороны пищеварительной системы.* Цитолитический или холестатический гепатит: бисопролол - редко, периндоприл - очень редко.

*Со стороны кожи и подкожной ткани.* Сыпь периндоприла - часто; зуд периндоприла - часто; ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани: периндоприл - нечасто; крапивница периндоприла - нечасто; фотосенсибилизация периндоприла - нечасто \*; пемфигоид периндоприла - нечасто \*; гипергидроз периндоприла - нечасто; реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь): бисопролол - редко; усиление симптомов псориаза: периндоприл - редко \*; мультиформная эритема периндоприла - очень редко; алоpecia: бисопролол - очень редко;  $\beta$ -блокаторы могут вызывать или обострять псориаз, провоцировать псориатические высыпания: бисопролол - очень редко.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.* Мышечные судороги: бисопролол - нечасто, периндоприл - часто; мышечная слабость: бисопролол - нечасто; артралгия периндоприла - нечасто \*; миалгия периндоприла - нечасто \*.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей.* Почечная недостаточность: периндоприл - нечасто; острая почечная недостаточность периндоприла - очень редко.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.* Эректильная дисфункция: периндоприл - нечасто; нарушение потенции: бисопролол - редко.

*Общие расстройства.* Астения: бисопролол - часто, периндоприл - часто; утомляемость: бисопролол - часто; боль в грудной клетке: периндоприл - нечасто \*; недомогания: периндоприл - нечасто \*; периферический отек периндоприла -

нечасто \*; гипертермия периндоприла - нечасто \*.

*Исследование.* Повышение уровня мочевины в крови: периндоприл - нечасто \*; повышение уровня креатинина в крови: периндоприл - нечасто \*; повышение уровня печеночных ферментов: бисопролол - редко, периндоприл - редко; повышение уровня билирубина в крови: периндоприл - редко; повышение уровня триглицеридов: бисопролол - редко; снижение гемоглобина и снижение гематокрита периндоприла - очень редко.

Повреждения, отравления и осложнения приема. Падение периндоприла - нечасто \*.

Частота проявлений побочных реакций, выявленных с помощью спонтанных сообщений, рассчитанная по данным клинических исследований.

\*\* - Данные симптомы наблюдаются особенно в начале лечения. В целом они слабо выражены и часто исчезают в течение 1-2 недель.

При применении других ингибиторов АПФ сообщалось о случаях возникновения синдрома неадекватной секреции АДГ (СНАДГ). Поэтому можно расценивать СНАДГ как вероятное осложнение, связанное с применением ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, с частотой возникновения очень редко.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции. Сообщать о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важно. Это позволит продолжать мониторинг соотношения польза / риск лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему сообщений.

### **Срок годности**

30 месяцев.

### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг / 10 мг; по 30 таблеток в контейнере для таблеток; по 1 контейнера для таблеток в коробке из картона упаковочного.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Лаборатории Сервье Индастри.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

905 рут де Саран, 45520 Жиди, Франция.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).