

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Престилол, 5 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Престилол, 5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Престилол, 10 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Престилол, 10 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Белсенді заттар: бисопролол + периндоприл.

Престилол, 5 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әрбір таблетка құрамында 5 мг бисопролол фумараты (4,24 мг бисопрололға сәйкес келеді) және 5 мг периндоприл аргинині (3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді) бар.

Престилол, 5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әрбір таблетка құрамында 5 мг бисопролол фумараты (4,24 мг бисопрололға сәйкес келеді) және 10 мг периндоприл аргинині (6,790 мг периндоприлге сәйкес келеді) бар.

Престилол, 10 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әрбір таблетка құрамында 10 мг бисопролол фумараты (8,49 мг бисопрололға сәйкес келеді) және 5 мг периндоприл аргинині (3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді) бар.

Престилол, 10 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әрбір таблетка құрамында 10 мг бисопролол фумараты (8,49 мг бисопрололға сәйкес келеді) және 10 мг периндоприл аргинині (6,790 мг периндоприлге сәйкес келеді) бар.
Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1-бөлімде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Престилол, 5 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

ұзынша пішінді екі жақ беті дөңес, бөлу сызығы, бір жағында «5/5» өрнегі және басқа жағында «» өрнегі бар, қызғылт сары-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.
Таблетканы тең жартыға бөлуге болады.

Престилол, 5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

ұзынша пішінді екі жақ беті дөңес, бөлу сызығы, бір жағында «5/10» өрнегі және басқа жағында «» өрнегі бар, қызғылт сары-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.
Таблетканы тең жартыға бөлуге болады.

Престилол, 10 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

дөңгелек пішінді екі жақ беті дөңес, бір жағында «10/5» өрнегі және басқа жағында «» өрнегі бар, қызғылт сары-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Престилол, 10 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

ұзынша пішінді екі жақ беті дөңес, бір жағында «10/10» өрнегі және басқа жағында «» өрнегі бар, қызғылт сары-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Тиісті дозаларда бисопрололмен және периндоприлмен ем көрсетілген ересек пациенттерде артериялық гипертензияны және/немесе жүректің тұрақты ишемиялық ауруын және/немесе сол жақ қарыншаның систолалық функциясы төмендеген тұрақты созылмалы жүрек жеткіліксіздігін емдеуде.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

1 таблеткадан тәулігіне 1 рет.

2,5 мг бисопролол және 2,5 мг периндоприлді қабылдаған пациенттерге күніне бір рет престилол 5 мг + 5 мг препаратының ½ таблеткасын қабылдау керек.

2,5 мг бисопролол және 5 мг периндоприлді қабылдаған пациенттерге Престилол препаратының ½ таблеткасын күніне бір рет 5 мг + 10 мг қабылдау керек.

Пациенттердің ерекше топтары

Егде жастағы пациенттер

Препаратты бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге арналған ұсынымдарға сәйкес тағайындау керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз)

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерге Престилол препараты 1-кестеде көрсетілгендей креатинин клиренсінің (Cl_{CR}) мәндерін ескере отырып тағайындалады.

1-кесте.

Креатинин клиренсі (мл/мин)	Ұсынылатын доза			
	Таблетка 5 мг + 5 мг	Таблетка 5 мг + 10 мг	Таблетка 10 мг + 5 мг	Таблетка 10 мг + 10 мг
$Cl_{CR} \geq 60$	5 мг + 5 мг бір Престилол таблеткасы	5 мг + 10 мг Престилол таблеткасының ½	10 мг + 5 мг бір Престилол таблеткасы	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.
$30 < Cl_{CR} < 60$	5 мг + 5 мг Престилол таблеткасының ½	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.
$Cl_{CR} < 30$	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.	Қабылдауға болмайды. Жеке компоненттердің дозаларын жеке таңдау ұсынылады.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер (4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз)

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерге дозаны түзету талап етілмейді.

Балалар

Престилол препаратын балалар мен жасөспірімдерде қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Тәулігіне 1 рет таңертең, тамақ ішер алдында, бір стакан су іше отырып, ішке қабылдайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Әсер етуші заттарға, АӨФ басқа тежегіштеріне немесе 6.1-бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- Жүректің жедел жеткіліксіздігі немесе инотропты препараттарды вена ішіне енгізу қажет болған кезде жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсация эпизодтары
- Кардиогенді шок
- 2 немесе 3 дәрежелі атриовентрикулярлық (AV) блокада (электрокардиостимуляторсыз)
- Синустық түйіннің әлсіздік синдромы
- Синатриальді блокада
- Ем басталғанға дейін айқын білінетін брадикардия (ЖЖЖ минутына 60 соққыдан аз)
- Ауыр артериялық гипотензия (систолалық артериялық қысым 100 мм сын.бағ. аз)
- Бронх демікпесінің ауыр түрлері
- Шеткері артериялық қанайналымының айқын бұзылулары немесе Рейно синдромының ауыр түрлері
- Емделмеген феохромоцитома (4.4-бөлімді қараңыз.)
- Метаболизмдік ацидоз
- Анамнезінде АӨФ басқа тежегіштерін қабылдау аясында ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) (4.4-бөлімді қараңыз.)
- Тұқым қуалайтын немесе идиопатиялық ангионевроздық ісіну
- Жүктілік және бала емізу кезеңі (4.4 және 4.6 бөлімдерін қараңыз)
- Коллапс
- Қант диабеті бар немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде құрамында алискирен бар препараттармен бірге қолдану (ШСЖ<60мл/мин/1,73м² дене беткейінің ауданы) (5.1 және 4.5 бөлімдерді қараңыз)
- диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларын антагонистермен (АРА II) **бірге қолдану** (4.4-бөлімді қараңыз)
- Валсартан+сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану. Престилолды валсартан+сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан бұрын қабылдауға болмайды (4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).
- Қанның теріс зарядталған беткейлермен жанасуына әкелетін экстракорпоралдық ем (4.5-бөлімді қараңыз)
- Бүйрек артерияларының айқын екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы (4.4-бөлімді қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Сақтықпен

Айқын артериялық гипотензияның даму қаупі жоғары пациенттер, гиповолемия және гипонатриемия (тұзсыз диета және/немесе диуретиктермен алдында жүргізілген ем, диализ, құсу, диарея салдарынан), тұрақты емес стенокардия, цереброваскулярлық аурулар, реноваскулярлық гипертензия, бастапқы гиперальдостеронизм, анамнездегі ангионевроздық ісіну, қара нәсілді пациенттер, гиперкалиемияның даму қаупінің факторлары, калий сақтайтын диуретиктермен, құрамында калий тұздары бар препараттармен, литий препараттарымен бір мезгілде қолдану, қант

диабеті жоқ немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде алискирен мен құрамында алискирен бар препараттарды бір мезгілде қолдану, диабеттік нефропатиясы жоқ пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерін (АРА II) бір мезгілде қолдану, кальций өзекшелерінің "баяу" блокаторларымен бір уақытта қолдану, аритмияға қарсы I класты дәрілері немесе орталықтан әсер ететін гипотензивті препараттар, емді күрт тоқтату, брадикардия, I дәрежелі AV блокадасы, митральді стеноз, аортальді стеноз, гипертрофиялық кардиомиопатия, Принцметал стенокардиясы, бүйрек функциясының бұзылуы, бүйрек артерияларының екі жақты стенозы, нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия, иммуносупрессорлармен, аллопуринолмен, прокаинамидпен (нейтропенияның, агранулоцитоздың даму қаупі) емдеу, бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттер, жоғары ағымды жарғақшаларды пайдаланылған гемодиализ (анафилактоидты реакциялардың даму қаупі), тығыздығы төмен липопротеиндердің (ТТЛП) аферезі емшарасын жүргізу кезіндегі пациенттер, десенсибилизациялайтын емдеу кезіндегі пациенттер, 1 типті қант диабеті және қандағы глюкоза концентрациясының айтарлықтай ауытқулары бар 2 типті қант диабеті, өкпенің созылмалы обструктивті ауруының ауыр түрлері, бронх демікпесінің ауыр түрлері, бронх түйілуі (анамнезінде), қатаң диета, жеңіл және орташа дәрежедегі шеткері артериялық қанайналымының бұзылуы, ауқымды хирургиялық араласымдар және жалпы анестезия (шамадан тыс АҚ төмендеуінің даму қаупі), псориаз, феохромоцитома, гипертиреоз, бауыр функциясының айқын бұзылуы, рестриктивті кардиомиопатия, туа біткен жүрек ақауы немесе айқын гемодинамикалық бұзылулары бар жүрек клапанының ақауы, соңғы 3 айда өткерген миокард инфарктісі, аллергиялық реакциялар (анамнезде), туа біткен глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы (гемолиздік анемияның жекелеген даму жағдайлары), дәнекер тіннің жүйелік аурулары (жүйелі қызыл жегі, склеродермия және т. б.).

Престилол препаратына әрбір компонентке қатысты барлық айрықша нұсқаулар мен сақтық шаралары қолданылады.

Бисопролол

Емді уақытша тоқтату және "тоқтату синдромы"

Бисопрололмен емдеуді күрт уақытша тоқтатуға немесе дәрігермен алдын ала кеңесінсіз ұсынылған дозасын өзгертуге болмайды, өйткені бұл жүрек қызметінің уақытша нашарлауына әкелуі мүмкін. Емдеуді кенеттен, әсіресе ЖИА бар пациенттерде уақытша тоқтатуға болмайды (стенокардия ұстамаларының ауырлауы, миокард инфарктісінің дамуы және бета-адреноблокаторларды қабылдауды кенеттен тоқтатқан ЖИА бар пациенттерде қарыншалық аритмиялардың пайда болуы байқалған). Егер емдеуді тоқтату қажет болса, бисопролол дозасын біртіндеп төмендету керек. Стенокардия едәуір ауырлаған немесе жедел коронарлық синдром дамыған жағдайда бисопролол қабылдауды уақытша жалғастыру керек.

Препаратты сақтықпен қолдану қажет аурулар

Бисопрололды мынадай жағдайларда сақтықпен қолдану керек:

- ӨСОА-ның ауыр түрлері және бронх демікпесінің ауыр емес түрлері;
- қандағы глюкоза концентрациясының айтарлықтай ауытқуы бар қант диабеті: бисопролол тахикардия, жүректің қағуы немесе қатты терлеу сияқты гипогликемия симптомдарын (қандағы глюкоза концентрациясының айқын төмендеуі) бүркемелеуі мүмкін;
- қатаң диета;
- десенсибилизациялайтын ем жүргізу;
- I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада;
- - вазоспастикалық стенокардия (Принцметал стенокардиясы) Коронарлық тамырлардың түйілу жағдайлары байқалды. Бисопрололдың жоғары бета-1 селективтілігіне қарамастан, оны Принцметал стенокардиясымен ауыратын пациенттерге тағайындаған кезде стенокардия шабуылдарының дамуын толығымен жоққа шығаруға болмайды);

- жеңіл және орташа дәрежедегі шеткері артериялық қан айналымының бұзылуында (емнің басында симптомдардың күшеюі туындауы мүмкін);
- псориаз (оның ішінде анамнезінде).

Жүрек-қантамыр жүйесі аурулары

Бета-адреноблокаторларды пациенттің жағдайы тұрақтанғанға дейін декомпенсацияланған созылмалы жүрек жеткіліксіздігі кезінде қолдануға болмайды.

Бисопрололды қолданудың бастапқы кезеңдерінде пациенттер тұрақты бақылауды қажет етеді.

Бета-адреноблокаторлар брадикардияны туындатуы мүмкін. Тыныштықта ЖЖЖ минутына 50-55 соққыдан аз сирегенде дозаны азайту немесе бисопрололды қабылдауды тоқтату керек.

Басқа бета-адреноблокаторлар сияқты, бисопролол ЭКГ-да PQ аралығын ұзартуы мүмкін. Бисопрололды I дәрежелі атриовентрикулярлық блокадасы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Селективті емес бета-адреноблокаторлар альфа-рецепторлар арқылы коронарлық артерияның вазоконстрикциясы салдарынан вазоспастикалық стенокардиясы (Принцметал стенокардиясы) бар пациенттерде ангинозды ұстамалардың жиілігі мен ұзақтығын арттыруы мүмкін. Вазоспастикалық стенокардия кезінде кардиоселективті бета 1-адреноблокаторларды (бисопрололды қоса) сақтықпен қолдану керек.

Қазіргі уақытта I типті қант диабетімен, бүйрек және/немесе бауыр функциясының айқын бұзылуымен, рестриктивті кардиомиопатиямен, туа біткен жүрек ақауларымен немесе айқын гемодинамикалық бұзылулары бар жүрек клапанының ақауымен үйлесімде СЖЖ бар пациенттерде бисопрололды қолдануға қатысты деректер жеткіліксіз. Сондай-ақ осы уақытқа дейін соңғы 3 ай ішінде миокард инфарктісі бар СЖЖ бар пациенттерге қатысты жеткілікті деректер алынған жоқ.

Тыныс алу жүйесі

Селективті бета₁-адреноблокаторлар селективті емес бета-адреноблокаторларға қарағанда тыныс алу жүйесінің қызметіне аз дәрежеде әсер етуіне қарамастан, өкпенің созылмалы обструктивті ауруына және бронх демікпесінің ауыр емес түрлеріне шалдыққан пациенттерге бисопрололды аса сақтықпен және оны қолданудың ықтимал артықшылықтары әлеуетті қауіптен асып кеткен жағдайда ғана тағайындау керек. Бронх демікпесі немесе ӨСОА кезінде бронходилатациялайтын дәрілерді бір уақытта қолдану көрсетілген. Бронх демікпесі бар пациенттерде тыныс алу жолдарының резистенттілігінің жоғарылауы мүмкін, бұл бета₂-адреномиметиктердің анағұрлым жоғары дозасын талап етеді.

Жүрек жеткіліксіздігін емдеу мақсатында кешенді емде тағайындалатын ӨСОА-мен ауыратын пациенттерде бисопрололды ең аз ықтимал дозадан бастаған жөн, ал пациенттерде жаңа симптомдардың (мысалы, енгігу, дене жүктемелеріне төзбеушілік, жөтел) пайда болуын мұқият бақылаған жөн.

Ауқымды хирургиялық араласымдар және жалпы анестезия

Хирургиялық араласымдар жүргізу қажет болған жағдайда анестезиолог – дәрігерге пациенттің бета-адреноблокаторларды (ауыр брадиаритмиялардың дамуымен дәрілік өзара әрекеттесу қаупі, рефлекторлық тахикардияның және артериялық гипотензияның төмендеуі) қабылдайтыны туралы ескерту керек.

Периоперациялық кезеңде бисопрололды қабылдауды айқын қажеттіліксіз тоқтатпау ұсынылады (себебі бета-адренорецепторлардың блокадасы кіріспе наркоз және кеңірдектің интубациясы кезінде аритмия және миокард ишемиясының пайда болу қаупін азайтады). Хирургиялық араласым алдында бисопрололмен емдеуді тоқтату қажет болған жағдайда, препаратты операциядан кемінде 48 сағат бұрын тоқтату керек. *Феохромоцитом*

Феохромоцитомасы бар пациенттерде бисопролол альфа-адреноблокаторларды қолдану аясында ғана тағайындалуы мүмкін.

Тиротоксикоз

Қалқанша безінің гиперфункциясы кезінде бета-адреноблокаторлар (бисопрололды қоса) тахикардияны бұркемелеп, тиреотоксикоз симптомдарының айқындылығын төмендетуі мүмкін.

Препаратты күрт тоқтату ауру симптомдарының өршуіне және тиреоидты криздің дамуына әкелуі мүмкін.

Жоғары сезімталдық реакциялары

Бета-адреноблокаторлар, бисопрололды қоса, аллергияларға сезімталдықты және бета-адреноблокаторлардың әсерінен адренергиялық компенсаторлық реттеудің әлсіреуіне байланысты анафилаксиялық реакциялар / аса жоғары сезімталдық реакцияларының ауырлығын арттыруы мүмкін. Бета-адреноблокаторларды қабылдау аясында эпинефриннің (адреналиннің) әдеттегі емдік дозаларын қолдану әрқашан қалаған клиникалық әсерге қол жеткізуге әкелмейді. Анамнезде аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары бар немесе десенсибилизация курсынан өтетін пациенттерге бисопрололды тағайындау кезінде сақ болу қажет.

Псориаз

Псориазбен ауыратын пациенттерде бисопрололды қолдану туралы мәселені шешу кезінде препаратты қолданудың болжамды пайдасын және псориаз ағымының асқыну қаупін мұқият салыстыру керек.

Жанаспалы линзалар

Жанаспалы линзаларды пайдаланатын пациенттер бета-адреноблокаторларды қолдану аясында көз жасы сұйықтығының өнімі төмендеуі мүмкін екенін ескеруі тиіс.

Периндоприл

Айқын артериялық гипотензия

АӨФ тежегіштері АҚ күрт төмендеуіне әкелуі мүмкін. Ауыр артериялық гипотензия артериялық гипертензияның ағымы асқынбаған пациенттерде сирек дамиды. АҚ шамадан тыс төмендеу қаупі АҚК төмендеген пациенттерде, мысалы, диуретиктермен емдеу аясында, қатаң тұзсыз диета сақталған кезде, гемодиализ, диарея немесе құсу кезінде, сондай-ақ ренин белсенділігі жоғары артериялық гипертензияның ауыр дәрежесі бар пациенттерде жоғары (4.5 және 4.8-бөлімдерді қараңыз). Айқын артериялық гипотензия жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық көріністері бар, сондай-ақ бүйрек жеткіліксіздігі жоқ пациенттерде байқалуы мүмкін. Бұл қауіп "ілімектік" диуретиктерді, гипонатриемияны немесе бүйректің функционалдық жеткіліксіздігін қабылдауға реакция ретінде ауыр дәрежедегі жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде анағұрлым ықтимал. Емді бастау және дозаны түзету кезеңінде симптоматикалық артериялық гипотензияның даму қаупі жоғары пациенттер мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс. Осындай тәсіл ЖИА немесе цереброваскулярлық ауруы бар пациенттерге де қолданылады, оларда АҚ шамадан тыс төмендеуі миокард инфарктісінің дамуына немесе ми қанайналымының жедел бұзылуына әкелуі мүмкін.

Артериялық гипотензияның дамуы кезінде пациентті жатқан қалпына ауыстыру және қажет болған жағдайда, натрий хлоридінің 9 мг/мл (0,9%) ерітіндісін вена ішіне құю жүргізу керек. Өтпелі артериялық гипотензия препаратты одан әрі қабылдауға қарсы көрсетілім болып табылмайды. Әдетте, препаратты қабылдау АҚК-ны толықтырғаннан және АҚ-ны арттырғаннан кейін жалғасуы мүмкін.

АҚ қалыпты немесе төмен ЖСЖ бар кейбір пациенттерде периндоприлдің әсері нәтижесінде АҚ қосымша төмендеуі орын алуы мүмкін. Бұл әсер болжамды және әдетте емді тоқтатуды қажет етпейді. Артериялық гипотензия симптомдарының дамуы кезінде дозаны төмендету немесе препаратты біртіндеп тоқтату немесе монотерапия түрінде оның жекелеген компоненттерін қолдану қажет болуы мүмкін.

Аса жоғары сезімталдық / ангионевроздық ісіну

Периндоприлді қоса, АӨФ тежегіштерімен ем қабылдаған пациенттерде беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтардың, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінудің сирек жағдайлары хабарланды (4.8-бөлімді қараңыз.). Бұл құбылыстар емдеудің кез келген сәтінде дамуы мүмкін. Мұндай жағдайларда Престилол препаратымен емдеуді дереу тоқтату керек. Бета-адреноблокаторлармен емдеуді жалғастыру керек. Пациент ісіну белгілері толығымен жойылғанша бақылауда болуы керек. Ісіну тек бет пен ерінге әсер ететін

жағдайларда, жағдай әдетте емделусіз басылады, дегенмен симптомдарды жеңілдету үшін антигистаминдік дәрілер қолданылуы мүмкін.

Көмейдің ісінуімен бірге жүретін ангионевроздық ісіну өлімге әкелуі мүмкін. Тілдің, дауыстық қатпарлардың немесе көмейдің ісінуі тыныс алу жолдарының обструкциясына әкелуі мүмкін. Мұндай симптомдар пайда болған кезде шұғыл ем, оның ішінде эпинефринді (адреналинді) тері астына енгізу және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету талап етіледі. Пациент симптомдар толық және тұрақты жоғалып кеткенше медициналық қадағалауда болуы тиіс. Егер пациентте анамнезінде АӨФ тежегішімен емдеумен байланысты емес ангионевроздық ісіну көрсетілсе, онда АӨФ тежегішін қабылдау аясында ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғарылауы мүмкін (4.3-бөлімді қараңыз.).

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерімен ем қабылдаған пациенттерде ішектің ангионевроздық ісінудің дамуы сипатталған. Бұл ретте пациенттерде іштің ауыруы оқшауланған симптом ретінде немесе жүрек айнуымен және құсумен үйлесімде, кейбір жағдайларда беттің алдыңғы ангионевроздық ісінусіз және эстеразаның С-1 қалыпты деңгейінде байқалды. Диагноз құрсақ қуысының компьютерлік томографиясы, ультрадыбыстық зерттеу немесе хирургиялық араласым арқылы жасалады. АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатқаннан кейін симптомдар жойылды. Сондықтан, АӨФ тежегіштерін алатын іш аумағындағы ауыруы бар пациенттерде дифференциациялық диагностика жүргізу кезінде ішектің ангионевроздық ісінудің даму мүмкіндігін ескеру қажет.

Валсартан+сакубитрил біріктірілімі

Ангионевроздық ісінудің даму қаупінің жоғары болуына байланысты периндоприлді валсартан+сакубитрил біріктірілімімен бір мезгілде қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз.). Валсартан+сакубитрил біріктірілімін периндоприлдің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте қолдануға болмайды. Периндоприлді валсартан+сакубитрил біріктірілімін соңғы қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте қолдануға болмайды (4.3 және 4.5 бөлімдерді қараңыз). АӨФ тежегіштерін NEP тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрилмен), mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолданғанда ангионевроздық ісінудің даму қаупі артуы мүмкін (мысалы, тыныс алу жолдарының немесе тілдің ісінуі, онымен қатар жүретін немесе қатар жүрмейтін тыныс алу функциясының бұзылуы) (4.5-бөлімін қараңыз). Рацекадотрил, mTOR тежегіштерін (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндерді (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) АӨФ тежегіштерін қабылдаған пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында фульминантты бауыр некрозына көшумен, кейде өліммен аяқталатын холестаздық сарғаю синдромы байқалады. Бұл синдромның даму механизмі түсініксіз. Сарғаю дамыған немесе бауыр ферменттері белсенділігінің елеулі жоғарылаған АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттер АӨФ тежегішін қабылдауды тоқтатуы және тиісті медициналық бақылауда болуы тиіс (4.8-бөлімді қараңыз).

Этникалық айырмашылықтар

Негроидты нәсілді пациенттерде АӨФ тежегіштері басқа нәсілдердің өкілдері болып табылатын пациенттерге қарағанда ангионевроздық ісінуді жиі туындатады.

Басқа АӨФ тежегіштері сияқты, периндоприл негроидты нәсіл өкілдері басқа нәсілдердің өкілдеріне қарағанда АҚ төмендетуде аз тиімді болуы мүмкін, бұл артериялық гипертензиясы бар негроидты нәсілді пациенттерде төмен тамырлы жағдайлардың жоғары таралуына байланысты болуы мүмкін.

Жөтел

АӨФ тежегіштерін қолданғанда жөтел пайда болуы мүмкін. Жөтел құрғақ, басылмайтын және емді тоқтатқаннан кейін басылады. Мұны жөтелдің дифференциациялық диагнозын жасау кезінде ескеру керек.

Гиперкалиемия

Периндоприлді қоса, АӨФ тежегіштерін қабылдайтын кейбір пациенттерде қан сарысуындағы калий концентрациясының жоғарылауы байқалды. АӨФ тежегіштері гиперкалиемияны тудыруы мүмкін, өйткені олар альдостеронның бөлінуін тежейді. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде бұл әсер әдетте клиникалық тұрғыдан аз болады. Гиперкалиемия дамуының қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігін, бүйрек функциясының нашарлауын, 70 жастан үлкен жасты, қант диабетін, кейбір қатарлас жай-күйлерді (дегидратация, жүрек қызметінің жедел декомпенсациясы, метаболизмдік ацидоз) және калий сақтайтын диуретиктерді (мысалы, спиронолактон, эплеренон, триамтерен немесе амилорид сияқты), калий препараттары немесе құрамында калий бар ас тұзы/тағамдық қоспаларды алмастырғыштарды қатар қолдануды қамтиды. Қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауына ықпал ететін басқа препараттарды (мысалы, гепарин, котримоксазол (триметоприм мен сульфаметоксазолдың бекітілген біріктірілімі) және әсіресе альдостерон немесе АРА II антагонистерін қабылдайтын пациенттер де қауіпке ұшырайды. Калий препараттарын, калий сақтайтын диуретиктерді немесе құрамында калий бар тұз/тағамдық қоспаларды алмастырғыштарды, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қолдану қан сарысуындағы калий концентрациясының едәуір жоғарылауына әкелуі мүмкін. Гиперкалиемия жүрек ырғағының ауыр, кейде өлімге әкелуі мүмкін. Калий сақтайтын диуретиктер мен АРА II АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолданылуы керек, қан сарысуындағы калий деңгейін және бүйрек қызметін бақылау керек. Егер жоғарыда көрсетілген құралдарды бір мезгілде қолдану қажет болса, оларды қан сарысуындағы калий мөлшерін тұрақты бақылау аясында сақтықпен қолдану керек ("Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі" бөлімін қараңыз).

Литий препараттары

Периндоприл мен литий препараттарын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Калий сақтайтын диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағамдық қоспалар

Периндоприл мен калий сақтайтын диуретиктерді, сондай-ақ калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзы алмастырғыштарын және тағамдық қоспаларды бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5-бөлімді қараңыз).

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II немесе алискирен рецепторларының блокаторларын бір мезгілде қолдану артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қауіпін арттыратынын көрсететін деректер бар. Осылайша, АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді бір мезгілде қолдану арқылы РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1-бөлімдерді қараңыз). Егер қосарлы блокада емі өте қажет деп танылса, оны тек қатаң медициналық бақылауда және бүйрек функциясының, қандағы электролиттердің және АҚ тұрақты бақылауында жүргізу керек.

АӨФ тежегіштерін диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының блокаторларымен бірге қолдануға болмайды.

Митральді стеноз / аортальді стеноз / гипертрофиялық кардиомиопатия

Басқа АӨФ тежегіштеріндегідей, периндоприлді митральді клапан стенозы және сол жақ қарыншаның шығу жолының обструкциясы бар пациенттерге, мысалы, аортальді клапан стенозы кезінде немесе гипертрофиялық кардиомиопатия кезінде сақтықпен тағайындау керек.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған жағдайда Престилол препаратының күнделікті дозасы креатинин клиренсіне байланысты таңдалады (4.2-бөлімді қараңыз). Бұл пациенттер үшін қандағы калий мен креатинин концентрациясын стандартты бақылау әдеттегі емдік практиканың бір бөлігі болып табылады (4.8-бөлімді қараңыз).

Жүрек жеткіліксіздігінің клиникалық айқын симптомдары бар пациенттерде АӨФ тежегіштерімен емдеуді бастау нәтижесінде артериялық гипотензия бүйрек функциясының одан әрі нашарлауына әкелуі мүмкін. Жедел бүйрек жеткіліксіздігі туралы хабарланды, ол әдетте қайтымды болды.

АӨФ тежегіштерімен ем қабылдаған бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар кейбір пациенттерде әдетте ем тоқтатылғанда өтетін қан сарысуындағы мочеви́на мен креатинин деңгейінің жоғарылауы байқалды. Бұл әсер бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде жиі байқалды. Реноваскулярлық гипертензияның қосымша болуы мұндай пациенттерде ауыр артериялық гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупінің жоғарылауын туындатады. Мұндай пациенттерде емдеуді дәрігердің мұқият қадағалауымен және дозаны абайлап титрлей отырып, төмен дозалардан бастаған жөн. Диуретиктермен емдеу жоғарыда сипатталған құбылыстардың дамуына өз үлесін қосуы мүмкін болғандықтан, диуретиктерді уақытша тоқтатып, емнің алғашқы апталарында бүйрек функциясына мониторинг жүргізу керек. Бүйрек тамырларының зақымдану белгілерінсіз артериялық гипертензиясы бар кейбір пациенттерде қан сарысуындағы мочеви́на мен креатинин концентрациясының жоғарылауы, әдетте, шамалы және өтпелі, әсіресе периндоприл мен диуретикті бір мезгілде тағайындағанда байқалды. Анамнезінде бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде мұндай құбылыстардың дамуы анағұрлым ықтимал. Дозаны төмендету және/немесе диуретикті және / немесе периндоприлді тоқтату қажет болуы мүмкін.

Реноваскулярлық гипертензия

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе АӨФ тежегіштерімен ем аясында жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде артериялық гипотензияның және бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады (4.3-бөлімді қараңыз). Диуретиктерді қолдану қосымша қауіп факторы болуы мүмкін. Бүйрек функциясының нашарлауы қан сарысуындағы креатинин концентрациясының шамалы өзгеруімен, тіпті бүйрек артериясының біржақты стенозы бар пациенттерде де байқалуы мүмкін.

Бүйрек трансплантациясы

Бұрын трансплантацияланған бүйрегі бар пациенттерде периндоприл аргининімен емдеу тәжірибесі жоқ.

Гемодиализдегі пациенттер

АӨФ тежегішін алған жоғары ағымды жарғақшаларды қолдана отырып гемодиализден өтетін пациенттерде анафилактоидты реакциялардың даму жағдайлары байқалды. Мұндай пациенттерге басқа кластағы гипотензивті препаратты тағайындау немесе басқа типтегі диализді жарғақшаны пайдалану керек.

Тығыздығы төмен липопротеиндердің аферезін жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

АӨФ тежегіштерін алатын пациенттерде декстран сульфатын қолдана отырып, ТТЛП аферез емшарасын жүргізу кезінде өмірге қауіп төндіретін анафилактоидты реакциялардың дамуы сирек байқалды. Бұл реакцияларды аферездің әрбір емінің алдында АӨФ тежегішімен емдеуді уақытша тоқтату жолымен болдырмауға болады.

Десенсибилизация кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Десенсибилизациялайтын ем кезінде АӨФ тежегіштерін (мысалы, жарғаққанаттылар жәндіктерінің уымен) алатын пациенттерде анафилактоидты реакциялар байқалды. Мұндай реакцияларды АӨФ тежегішін уақытша тоқтату жолымен болдырмауға болады, бірақ емдеуді кездейсоқ қайта бастаған кезде реакциялар қайтадан дамуы мүмкін. Басқа бета-адреноблокаторлар сияқты, биспролол аллергияларға сезімталдықты да, анафилаксиялық реакциялардың ауырлық дәрежесін де арттыруы мүмкін. Эпинефринмен (адреналин) емдеу әрдайым күтілетін емдік әсер бермейді.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия жағдайлары сипатталған. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және басқа да ауырлататын факторлар болмаған кезде нейтропения сирек дамиды. Периндоприлді иммунодепрессанттар, аллопуринол немесе прокаинамид қабылдайтын дәнекер тіннің жүйелі аурулары бар пациенттерде немесе осы қауіп факторлары үйлескен кезде, әсіресе анамнезде бүйрек функциясының бұзылуы болған кезде ерекше сақтықпен қолданған жөн. Мұндай пациенттердің кейбіреулерінде ауыр инфекциялар пайда болды, кейбір жағдайларда антибиотиктермен қарқынды

ем мүмкін емес. Периндоприлді осындай пациенттерге тағайындаған кезде қандағы лейкоциттердің құрамына мерзімді бақылау жүргізу және пациенттерге дәрігерге инфекциялық аурулардың кез келген белгілері (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба) туралы хабарлау қажеттігі туралы нұсқау беру ұсынылады.

Анестезия

Ауқымды операциялар жүргізу немесе артериялық гипотензияны туындататын анестезияға арналған дәрілерді қолдану жоспарланған пациенттерде периндоприлді қолдану рениннің компенсаторлық босап шығуы аясында ангиотензин II түзілуін бөгеуі мүмкін. Емдеуді операциядан бір тәулік бұрын тоқтату керек. Көрсетілген тетік бойынша артериялық гипотензия дамыған кезде АҚК-ны толықтыру жолымен АҚ қолдау керек.

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттер, әдетте, әсері РААЖ тежелуіне негізделген гипертензияға қарсы препараттарға сезімтал емес. Осылайша, мұндай пациенттерде осы дәрілік препаратты қолдану ұсынылмайды.

Жүктілік

АӨФ тежегіштерімен емдеу қажет деп танылған жағдайларды қоспағанда, жүктілікті жоспарлаушыларға жүктілік кезінде қолдану үшін қауіпсіздік бейіні белгіленген баламалы гипотензивті дәріні тағайындау керек. Жүктілік анықталған кезде АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтатып, қажет болса, баламалы гипотензиялық ем тағайындау керек (4.3 және 4.6 бөлімдерді қараңыз).

Қосымша заттар

Престилол дәрілік препаратының құрамындағы натрийдің мөлшері бір таблеткаға 1 ммольден аз (23 мг) натрий бар, яғни шын мәнінде құрамында натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде бисопролол мен периндоприл арасындағы өзара әрекеттесу байқалмады. Төменде басқа препараттармен өзара әрекеттесу туралы ақпарат берілген *Ангиневроздық ісінудің даму қаупін арттыратын дәрілік препараттар*: АӨФ тежегіштерін валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдануға болмайды, себебі бұл ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттырады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). Валсартан + сакубитрил біріктірілімін периндоприлдің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте қабылдауға болмайды. Периндоприлді қабылдау валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте емес мүмкін (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

АӨФ тежегіштерін ракекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолдану ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттыруы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Гиперкалиемияны тудыратын дәрілік препараттар: қан сарысуындағы калий деңгейі әдетте қалыпты шектерде қалса да, Престилол қабылдаған кейбір пациенттерде гиперкалиемия дамуы мүмкін.

Кейбір дәрілік препараттар мен препараттардың сыныптары гиперкалиемияның даму қаупін арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий сақтайтын диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен, АРА II, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП), гепариндер, иммуносупрессанттар (мысалы, циклоспорин немесе такролимус), триметоприм және ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), өйткені триметоприм калий сақтайтын диуретик сияқты амилорид ретінде әрекет ететіні белгілі. Осы препараттардың біріктірілімі гиперкалиемияның даму қаупін арттырады. Сондықтан Престилол препаратын жоғарыда аталған

дәрілік препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды. Егер бірге қолдану көрсетілсе, оларды сақтықпен және қан сарысуындағы калий деңгейін жиі бақылауда қолдану керек.

Бірге қолдануға болмайды (4.3-бөлімін қараңыз):

Алискирен: Престилол және алискирен препаратын бірге қолдану қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге қарсы көрсетілген, өйткені гиперкалиемияның даму, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамыр аурушандығы мен өлім-жітім жиілігінің арту қаупі бар.

Экстракорпоралдық емдеу әдістері: Диализ немесе гемофльтрация сияқты кейбір жоғары ағынды жарғақшаларды (мысалы, полиакрилонитрилді жарғақшалар) және декстран сульфатын қолдана отырып, төмен тығыздықтағы липопротеиндердің аферезі сияқты теріс зарядталған беткейлермен қанның жанасуына әкелетін экстракорпоралды емдеу ауыр анафилактоидты реакциялардың пайда болу қаупінің жоғарылауына байланысты қарсы көрсетілімді болып табылады (4.3-бөлімді қараңыз). Егер мұндай емдеу қажет болса, диализдік жарғақшаның басқа түрін пайдалану немесе гипертензияға қарсы препараттардың басқа класын қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Бірге қолдану ұсынылмайды:

Бисопрололға байланысты:

Клонидин және басқалар сияқты орталық әсер ететін гипотензивті дәрілер (мысалы, метилдопа, моксонидин, рилменидин): орталықтан әсер ететін гипотензивті дәрілерді бірге қолдану орталық симпатикалық тонустың төмендеуі есебінен жүрек жеткіліксіздігі ағымының нашарлауына әкелуі мүмкін (жүрек соғу жиілігінің және жүректік лықсудың төмендеуі, қантамырлардың кеңеюі). Емді күрт тоқтату, әсіресе бета-адреноблокатор дозасының төмендеуіне дейін, "рикошеттік" артериялық гипертензияның даму қаупін арттыруы мүмкін.

I класының аритмияға қарсы дәрілері (мысалы, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): бірге қолдану атриовентрикулярлық өткізгіштікке әсер етуі мүмкін, сонымен қатар теріс инотропты әсерді күшейтеді.

"Баяу" кальций өзекшелерінің блокаторлары (верапамил және аз дәрежеде дилтиазем): Жиырылу қабілеті мен атриовентрикулярлық өткізгіштікке теріс әсер етеді. Бета-адреноблокаторлар алатын пациенттерге верапамилді вена ішіне енгізу айқын артериялық гипотензияға және атриовентрикулярлық блокадаға әкелуі мүмкін.

Финголимод: финголимод бета-адреноблокаторлардың теріс хронотропты әсерін күшейтіп, айқын брадикардияға әкелуі мүмкін. Финголимод пен бисопрололды бірге қолдану ұсынылмайды. Финголимодты және Престилол препаратын бір мезгілде қолдану қажет болған жағдайда пациенттің жай-күйін мұқият бақылау талап етіледі. Стационар жағдайында біріктірілген емді бастау және тиісті мониторингті жүзеге асыру ұсынылады (жүрек жиырылуының жиілігіне ұзақ уақыт бақылау, ең болмағанда, финголимодты және Престилол препаратын бір мезгілде бірінші қолданғаннан кейін келесі күні таңертеңге дейін көрсетілген).

Периндоприлге байланысты:

Алискирен: қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы, жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан жағымсыз құбылыстардың даму жиілігінің жоғарылауы және жүрек-қантамыр ауруларынан болатын өлім қаупі артады.

АӨФ тежегіштерімен және АРА II біріктірілген ем:

Клиникалық зерттеулердің деректері АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын (АРА II) немесе алискиренді біріктіріп қолдану жолымен ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы РААЖ-ға әсер ететін бір ғана препаратты қолданумен салыстырғанда артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының төмендеуі (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса алғанда) сияқты жағымсыз құбылыстардың жоғары даму жиілігімен байланысты екенін көрсетті (4.3, 4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Әдебиеттерде атеросклерозы, жүрек жеткіліксіздігі немесе нысана-ағзалары зақымданған қант диабеті расталған пациенттерде АӨФ тежегіші мен ангиотензин рецепторлары блокаторын бір мезгілде қолдану РААЖ әсер ететін бір ғана препаратты қолданумен салыстырғанда артериялық

гипотензияның, естен танудың, гиперкалиемияның жоғары даму жиілігімен және бүйрек функциясының нашарлауымен (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) байланысты болған кездегі жағдайлар сипатталған. Қосарлы блокада (мысалы, АӨФ тежегіші мен ангиотензин II рецепторларының антагонисі біріктірілімі арқылы) бүйрек функциясының, калий деңгейінің және артериялық қысымның мұқият мониторингімен бірлі-жарым жағдайлармен шектелуі тиіс.

Эстрамустин: ангионевроздық ісіну сияқты жағымсыз құбылыстардың даму жиілігінің жоғарылау қаупі бар.

Калий сақтайтын диуретиктер (мысалы, триамтерен, амилорид), калий тұздары: гиперкалиемия (мүмкін өліммен аяқталуы мүмкін), әсіресе бүйрек жеткіліксіздігімен (гиперкалиемиямен байланысты қосымша әсерлер) дамуы мүмкін. Периндоприлді және жоғарыда көрсетілген дәрілік препараттарды бірге қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Егер бір мезгілде қолдану қажет болған жағдайда, оларды сақтық шараларын сақтай отырып және қан сарысуындағы калий мөлшерін тұрақты бақылай отырып қолдану керек. Жүрек жеткіліксіздігінде спиронолактонды қолдану туралы ақпарат бұдан әрі мәтін бойынша сипатталған.

Литий препараттары: литий препараттары мен АӨФ тежегіштерін бірге қолданғанда қандағы литий концентрациясының қайтымды жоғарылауы және осыған байланысты уытты әсерлер сипатталған. Периндоприлді литий препараттарымен бірге қолдану ұсынылмайды, бірақ егер мұндай комбинацияны қолдану қажет деп танылса, қан сарысуындағы литий концентрациясын мұқият бақылау қажет.

Ерекше сақтықты талап ететін бірге қолдану:

Бисопролол мен периндоприлге байланысты:

Гипогликемиялық дәрілер (инсулиндер, пероральді қолдануға арналған гипогликемиялық дәрілер): эпидемиологиялық зерттеулер негізінде АӨФ тежегіштерін гипогликемиялық дәрілермен (инсулиндер, пероральді қолдануға арналған гипогликемиялық дәрілер) бір мезгілде қолдану гипогликемияның даму қаупі бар гипогликемиялық әсерді күшейтуі мүмкін деп болжауға болады. Бұл құбылыстың дамуы біріктірілген емнің алғашқы апталарында, сондай-ақ бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде орын алуы мүмкін. Бисопрололды инсулинмен және пероральді гипогликемиялық дәрілермен бірге қолдану гипогликемиялық әсердің күшеюін туындатуы мүмкін. Бета-адренорецепторлардың блокадасы гипогликемия симптомдарын бүркемелеуі мүмкін.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік препараттар (тәулігіне ≥ 3 г дозада ацетилсалицил қышқылын қоса): АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін (қабынуға қарсы әсері бар дозада ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) бірге қолданған кезде бисопролол мен периндоприлдің гипертензияға қарсы әсерінің әлсіреуі мүмкін.

Бұдан басқа, АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін бірге қолдану бүйрек функциясының нашарлау қаупінің жоғарылауына, соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігінің даму мүмкіндігіне, сондай-ақ қан сарысуындағы калий мөлшерінің артуына, әсіресе бүйрек функциясы бастапқы төмендеген пациенттерде әкелуі мүмкін. Мұндай біріктірілімді, әсіресе егде жастағы пациенттерге сақтықпен тағайындау керек. Пациенттер сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін алуы тиіс, біріктірілген емнің басында да, емдеу процесінде де бүйрек функциясын бақылау ұсынылады.

Гипотензивті және тамыр кеңейтетін дәрілер: гипотензивті және тамыр кеңейтетін дәрілерді (нитроглицерин, басқа нитраттар немесе басқа тамыр кеңейтетін дәрілер сияқты) немесе АҚ төмендететін басқа препараттарды (мысалы, трициклді антидепрессанттар, барбитураттар, фенотиазиндер) бір мезгілде қолдану периндоприл мен бисопрололдың гипертензияға қарсы әсерін күшейтуі мүмкін.

Трициклді антидепрессанттар/психозға қарсы дәрілер/ жалпы анестезия: АӨФ тежегіштерін кейбір анестетиктермен, трициклді антидепрессанттармен және психозға қарсы дәрілермен бір мезгілде қолдану артериялық қысымның қосымша төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Бисопролол мен анестетиктерді бір мезгілде қолдану рефлекторлық тахикардияның төмендеуіне және артериялық гипотензия қаупінің артуына әкелуі мүмкін.

Симпатомиметиктер: бисопролол мен бета-симпатомиметиктерді (мысалы, добутамин) бірге қолдану екі препараттың да әсерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Бета және альфа-адренорецепторларды белсендіретін симпатомиметиктер (мысалы, норэпинефрин, эпинефрин): бисопрололмен біріктіру осы препараттардың альфа-адренорецепторлармен делдал болған вазоконстрикторлық әсерін анықтай алады, бұл артериялық қысымның жоғарылауына және мезгіл-мезгіл ақсақтықтың жоғарылауына әкелуі мүмкін. Мұндай өзара әрекеттесулер селективті емес бета-блокаторларға тән.

Симпатомиметиктер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін төмендетуі мүмкін.

Бисопрололға байланысты:

Фелодипин және амлодипин сияқты дигидропиридин қатарындағы "баяу" кальций өзекшелерінің блокаторлары: бір мезгілде қолдану гипотензия қаупін арттыруы мүмкін, сондай-ақ жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде жүрек қарыншаларының сорғы функциясының одан әрі нашарлауы жоққа шығарылмайды.

III класының аритмияға қарсы дәрілері (мысалы, амиодарон): атриовентрикулярлық өткізгіштікке әсер етуі мүмкін.

Парасимпатомиметиктер: бірге қолдану атриовентрикулярлық өткізгіштікті төмендетуі және брадикардияның даму қаупін арттыруы мүмкін.

Жергілікті әсер ететін бета-адреноблокаторлар (мысалы, глаукоманы емдеуге тағайындалатын көзге тамызатын дәрілер): бірге қолданған кезде бисопрололдың жүйелік әсерінің күшеюі мүмкін.

Оймақгүл препараттары: жүректің жиырылу жиілігінің төмендеуі, атриовентрикулярлық өткізгіштіктің баяулауы.

Периндоприлге байланысты:

Баклофен: гипертензияға қарсы әсердің жоғарылауы. АҚ деңгейін мұқият бақылап, қажет болған жағдайда гипотензивті препараттың дозасын түзету керек.

Калий сақтайтын диуретиктер: диуретиктер алатын пациенттерде, әсіресе айналымдағы қан және/немесе тұз көлемі төмен адамдарда АӨФ тежегішімен емнің басында АҚ шамадан тыс төмендеуі байқалуы мүмкін. Гипотензивті әсерлердің пайда болу ықтималдығы диуретиктермен емдеуді тоқтату, айналымдағы қан көлемін толықтыру (АҚК) немесе периндоприлмен емдеу басталғанға дейін тұзды тұтынуды арттыру, сондай-ақ периндоприлді біртіндеп ұлғайта отырып, төмен дозада тағайындау арқылы төмендеуі мүмкін.

Артериялық гипертензия кезінде, диуретиктермен алдыңғы ем айналымдағы қан/тұз көлемінің төмендеуіне әкелуі мүмкін болған кезде, АӨФ тежегішімен емдеуді бастар алдында диуретикті тоқтату (бұл жағдайда калийді сақтайтын диуретик кейіннен қайтадан тағайындалуы мүмкін) немесе АӨФ тежегішімен емді төмен дозада, кейіннен оны біртіндеп арттыра отырып бастау қажет. Диуретиктермен ем қабылдайтын СЖЖ бар пациенттерде АӨФ тежегішімен емдеуді өте төмен дозалардан және мүмкіндігінше бір мезгілде қолданылатын калий сақтайтын диуретиктің дозасын төмендеткеннен кейін бастаған жөн.

Барлық жағдайларда АӨФ тежегішімен емнің алғашқы бірнеше аптасы ішінде бүйрек функциясын (креатинин деңгейін) бақылау талап етіледі.

Калий сақтайтын диуретиктер (эплеренон, спиронолактон): эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг-ға дейінгі дозаларда және төмен дозаларда АӨФ тежегіштерін қабылдаған кезде: лықсу фракциясы <40% NYHA жіктеуі бойынша II – IV функционалдық класты жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді және АӨФ тежегіштерімен және ілмекті диуретиктермен бұрын жүргізілген емді емдеу кезінде, әсіресе препараттардың осы комбинациясына қатысты белгіленген ұсынымдар сақталмаған кезде гиперкалиемияның даму қаупі бар (өлімге әкелуі мүмкін).

Біріктірілген емді бастар алдында гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылғанына көз жеткізу керек. Қандағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау ұсынылады: апта сайын емдеудің бірінші айында және ай сайын емдеу процесінде.

Назар аударуды қажет ететін дәрілік заттардың біріктірілімі:

Бисопрололға байланысты:

Мефлохин: брадикардия даму қаупінің жоғарылауы.

Моноаминоксидаза (МАО) тежегіштері (B типті МАО тежегіштерін қоспағанда): бета-адреноблокаторлардың гипертензияға қарсы әсерінің жоғарылауы, бірақ гипертониялық криз қаупі де бар.

Қастауыш алкалоидтары: гидратталмаған қастауыш алкалоидтары шеткері қанайналымы бұзылыстарының даму қаупін арттырады. Эрготамин шеткері қанайналымының бұзылу қаупін арттырады.

Фармакокинетикалық өзара әрекеттесуі: рифампин метаболизмдік клиренсті арттырады және бисопрололдың жартылай шығарылу кезеңін қысқартады. Әдетте дозаны түзету қажет емес. Бисопрололды бауырдың микросомальді тотығуы изоферменттерінің индукторларымен бір мезгілде қолданған кезде сақ болу керек.

СYP3A4 изоферментінің тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы бисопролол концентрациясының артуы және СYP3A4 индукторларымен бір мезгілде қолданғанда оның төмендеуі мүмкін. Бисопролол СYP3A4 және, мүмкін, СYP2D6 изоферментінің қатысуымен метаболизденетін препараттардың қан плазмасындағы концентрациясын арттыруы мүмкін.

Фармакокинетикалық зерттеулерде бисопрололдың тиазидті диуретиктермен, дигоксинмен және циметидинмен өзара әрекеттесуі анықталған жоқ. Бисопролол варфариннің тұрақты дозасын қабылдайтын пациенттерде протромбин уақытына әсер етпейді.

Периндоприлге байланысты:

Алтын препараттары: периндоприлді қоса алғанда, АӨФ тежегішімен бір мезгілде инъекциялық алтын препараттарын (натрий ауриотиомалаты) алатын пациенттерде сирек жағдайларда нитритоидты реакциялардың (қанның бетке тебуі, жүрек айнуы, құсу және артериялық гипотензия) дамуы сипатталған.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Осы біріктірілімнің жекелеген компоненттерінің әсерін ескере отырып, Престилол препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бисопролол

Бисопролол жүктілік барысына және/немесе шарананың/жаңа туған нәрестенің жағдайына теріс әсер етуі мүмкін фармакологиялық әсерлерге ие (шарана өсуінің кешеуілдеуімен, шарананың құрсақшілік өлімімен, жүктіліктің тоқтатылуымен немесе мерзімінен бұрын босанумен қатар жүретін плацентарлы қан ағымының төмендеуі, сондай-ақ ұрықта немесе жаңа туған нәрестеде жағымсыз құбылыстар (мысалы, гипогликемия және брадикардия)). Егер бета-адреноблокаторлармен ем қажет болса, онда бұл жағдайда бета₁-адреноблокаторларға артықшылық беру керек. Бисопрололды жүктілік кезінде қолдануға болмайды, егер бұл үшін абсолютті көрсетілімдер болмаса. Егер бисопрололмен емдеу қажет деп танылса, жатыр-плацентарлы қан ағымына және шарананың өсуіне мониторинг жүргізу керек. Егер жүктілік барысына немесе шарананың дамуына жағымсыз әсер пайда болса, емдеудің баламалы нұсқаларын қарастырған жөн. Жаңа туған нәрестеге мұқият мониторинг жүргізілуі керек.

Гипогликемия және брадикардия симптомдарының басталуын әдетте өмірдің алғашқы 3 күнінде күтуге болады.

Периндоприл

Қазіргі уақытта жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау кезінде тератогендік қауіп туралы бұлтартпайтын эпидемиологиялық деректер жоқ. Алайда шарана дамуының бұзылу қаупінің шамалы өсуін жоққа шығаруға болмайды. Жүктілікті жоспарлайтын пациенттерге жүктілік кезінде қолдану үшін қауіпсіздік бейіні белгіленген баламалы гипотензивті дәріні тағайындау керек. Жүктілік белгіленген кезде АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтатып, қажет болса, баламалы

гипотензиялық ем тағайындау керек.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместріндегі АӨФ тежегішімен емдеу адамның шаранасына фетоуытты әсер етуі мүмкін (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек сүйектері оссификациясының кідіруі) және жаңа туған нәрестеде асқынулардың дамуына әкелуі мүмкін (бүйрек жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия). Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде АӨФ тежегіштері әсер еткен жағдайда, бүйрек функциясын және шарананың бассүйек сүйектерінің жағдайын бағалау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізу ұсынылады.

Аналары жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін алған жаңа туған нәрестелер артериялық гипотензияның даму қаупіне байланысты мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Лактация

Престилол препараты бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілген. Бисопрололдың адамда емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Бала емізу кезеңінде периндоприлді қолдануға қатысты ақпараттың болмауына байланысты оны қабылдау қарсы көрсетілімді. Бала емізу кезеңінде, әсіресе жаңа туған немесе шала туылған нәрестелерді тамақтандыру кезінде қауіпсіздік бейіні көбірек зерттелген басқа препараттарды қолдану ұсынылады.

Фертильділік

Престилол препаратының репродуктивті функцияға әсері туралы клиникалық деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Престилол препараты көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне тікелей әсер етпейді, бірақ кейбір пациенттерде, әсіресе емдеудің басында немесе препаратты ауыстыру кезінде, сондай-ақ алкогольмен қабылдау кезінде төмен артериялық қысыммен байланысты жеке реакциялар дамуы мүмкін.

Нәтижесінде көлік құралын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілеті бұзылуы мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейіні түйіндемесі

Бисопрололды қабылдаған кезде жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға бас ауыруы, бас айналу, жүрек жеткіліксіздігінің нашарлауы, артериялық гипотензия, аяқ-қолдың салқындау сезімі, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы, диарея, іш қату, астения және қатты қажу жатады.

Клиникалық зерттеулерде хабарланған периндоприлді қабылдау кезінде жиі кездесетін жағымсыз реакцияларға бас ауыруы, бас айналу, вертиго, парестезия, көрудің бұзылуы, құлақтың зыңылдауы, артериялық гипотензия, жөтел, енгігу, жүрек айну, құсу, іштің ауыруы, диарея, іш қату, дисгевзия, диспепсия, терінің қышынуы, тері бөртпесі жатады, бұлшықеттің түйілуі және астения.

Клиникалық зерттеулер кезінде және/немесе тіркеуден кейінгі кезеңде бисопрололды немесе периндоприлді бөлек қабылдау кезінде хабарланған жағымсыз құбылыстардың жиілігін белгілеу үшін мынадай жіктеу пайдаланылады:

Өте жиі ($\geq 1/10$ жағдай)

Жиі ($\geq 1/100, < 1/10$)

Жиі емес ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Сирек ($\geq 1/10000, < 1/1000$)

Өте сирек ($< 1/10000$)

Жиілік белгісіз (қол жетімді мәліметтер негізінде жиілікті анықтау мүмкін емес).

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

MedDRA ағзаларының кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілік	
		Бисопролол	Периндоприл
Инфекциялар мен инвазиялар	Ринит	Сирек	Өте сирек
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	-	Жиі емес*
	Агранулоцитоз (4.4-бөлімді қараңыз.)	-	Өте сирек
	Панцитопения	-	Өте сирек
	Лейкопения	-	Өте сирек
	Нейтропения (4.4-бөлімді қараңыз.)	-	Өте сирек
	Тромбоцитопения (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
	Туа біткен глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі (Г-6-ФДГ) бар пациенттердегі гемолитикалық анемия	-	Өте сирек
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	Антидиурездік гормонның адекватты емес секреция синдромы (АДГ АеСС)	-	Сирек
Метаболизм мен тамақтанудың бұзылуы	Гипогликемия (4.4 және 4.5-бөлімдерді қараңыз)	-	Жиі емес*
	Препаратты тоқтатқаннан кейін қайтымды гиперкалиемия	-	Жиі емес*
	Гипонатриемия	-	Жиі емес*
Психикалық бұзылулар	Көңіл-күйдің бұзылуы	-	Жиі емес
	Ұйқының бұзылуы	Жиі емес	Жиі емес
	Депрессия	Жиі емес	Жиі емес
	Түнгі қорқыныштар, елестеулер	Сирек	-
	Сананың шатасуы	-	Өте сирек
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыруы**	Жиі	Жиі
	Бас айналу**	Жиі	Жиі
	Вертиго	-	Жиі

MedDRA ағзаларының кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілік	
		Бисопролол	Периндоприл
	Дисгевзия	-	Жиі
	Парестезия	-	Жиі
	Ұйқышылдық	-	Жиі емес*
	Естен тану	Сирек	Жиі емес*
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар	Көру қабілетінің бұзылуы	-	Жиі
	Көз жасы бөлінуінің төмендеуі (жанаспалы линзаларды пайдаланатын пациенттерде ескеру)	Сирек	-
	Конъюнктивит	Өте сирек	-
Есту мүшелері және лабиринт тарапынан бұзылулар	Құлақтағы шуыл	-	Жиі
	Есту қабілетінің бұзылуы	Сирек	-
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек соғуын сезіну	-	Жиі емес*
	Тахикардия	-	Жиі емес*
	Брадикардия	Өте жиі	-
	Жүрек жеткіліксіздігі ағымының нашарлауы	Жиі	-
	AV өткізгіштігінің бұзылуы	Жиі емес	-
	Аритмия	-	Өте сирек
	Стенокардия	-	Өте сирек
	Миокард инфарктісі жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі салдарынан болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
Қан тамырлары тарапынан бұзылулар	АҚ төмендеуі және оған байланысты әсерлер	Жиі	Жиі
	Аяқ-қолдың суынуын немесе жансыздануын сезіну	Жиі	-
	Ортостаздық гипотензия	Жиі емес	-
	Васкулит	-	Жиі емес*
	Ысынулар	-	Сирек*

MedDRA ағзаларының кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілік	
		Бисопролол	Периндоприл
	Инсульт, жоғары қауіп тобындағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуі салдарынан болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек
	Рейно синдромы	-	Жиілігі белгісіз
Тыныс алу жүйесі, кеуде қаңқасы және көкірек органдар тарапынан бұзылулар	Жөтел	-	Жиі
	Ентігу	-	Жиі
	Бронх түйілуі	Жиі емес	Жиі емес
	Эозинофильді пневмония	-	Өте сирек
Асқазан-ішек бұзылулары	Іштің ауыруы	Жиі	Жиі
	Іш қату	Жиі	Жиі
	Диарея	Жиі	Жиі
	Жүрек айнуы	Жиі	Жиі
	Құсу	Жиі	Жиі
	Диспепсия	-	Жиі
	Ауыз қуысы шырышты қабығының құрғауы	-	Жиі емес
	Панкреатит	-	Өте сирек
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Цитолитикалық немесе холестатикалық гепатит (4.4-бөлімді қараңыз)	Сирек	Өте сирек
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Тері бөртпесі	-	Жиі
	Тері қышынуы	-	Жиі
	Беттің, аяқ-қолдың, еріннің, шырышты қабықтың, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуі (4.4-бөлімін қараңыз)	-	Жиі емес
	Есекжем	-	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциялары	-	Жиі емес*
	Пемфигоид	-	Жиі емес*

MedDRA ағзаларының кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілік	
		Бисопролол	Периндоприл
	Гипергидроз	-	Жиі емес
	Аса жоғары сезімталдық реакциялары (қышыну, қызару, тері бөртпесі және ангионевроздық ісіну)	Сирек	-
	Псориаз ағымының күшеюі	-	Сирек*
	Көп формалы эритема	-	Өте сирек
	Алопеция	Өте сирек	-
	Бета-адреноблокаторлар псориазды қоздыруы немесе күшейтуі мүмкін немесе псориаз тәрізді бөртпелерді туындатуы мүмкін	Өте сирек	-
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Бұлшықет түйілуі	Жиі емес	Жиі
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиі емес	-
	Артралгия	-	Жиі емес*
	Миалгия	-	Жиі емес*
Бүйрек және несеп шығару жолы тарапынан бұзылулар	Бүйрек функциясының бұзылуы	-	Жиі емес
	Бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі	-	Сирек
	Анурия / Олигурия		Сирек*
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Сирек	Жиі емес
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Астения	Жиі	Жиі
	Қатты қажу	Жиі	-
	Кеуденің ауыруы	-	Жиі емес*
	Дімкәстік	-	Жиі емес*
	Шеткері ісінулер	-	Жиі емес*
	Гипертермия	-	Жиі емес*

MedDRA ағзаларының кластары мен жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілік	
		Бисопролол	Периндоприл
Зертханалық және аспаптық деректер	Зертханалық және аспаптық деректер	-	Жиі емес*
	Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	Жиі емес
	"Бауыр" ферменттері белсенділігінің жоғарылауы	Сирек	Сирек
	Қандағы билирубин концентрациясының жоғарылауы	-	Сирек
	Триглицеридтер концентрациясының жоғарылауы	Сирек	-
	Гемоглобин мен гематокриттің төмендеуі (4.4-бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек*
Жарақаттар, уыттану және процедуралардың асқынулары	Құлаулар	-	Жиі емес*

* Өздігінен келіп түскен хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялардың жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер нәтижелерінің деректері негізінде жүргізілді.

** Әдетте симптомдар емнің басында байқалды. Олар әдетте жеңіл дәрежеде көрінді және көбінесе 1-2 апта ішінде өтті.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препараттың "пайда-қауіп" арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препарат тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйелері арқылы хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй, құр. 1

Денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі федералдық қызметі

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас даңғ., 49/5

"Академик Э. Габриелян атындағы Дәрілер мен медициналық технологияларды сараптау ғылыми орталығы" ЖТАҚ

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Дәрілік заттар қауіпсіздігін мониторингілеу бөлімінің жедел желі телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. пошта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

220037, Минск қ., Товарищеский түйық көш., 2а

"Денсаулық сақтаудағы сараптамалар мен сынақтар орталығы" ҚБ

Тел.: +375 (17) 231-85-14

Факс: +375 (17) 252-53-58

Фармакологиялық қадағалау бөлімінің телефоны: + 375 (17) 242-00-29

Эл. пошта: rceth@rceth.by, rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Қазақстан Республикасы

010000, Нұр-Сұлтан қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш., 13 ("Нұрсәулет 2" БО)

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Тел.: +7 (7172) 78-99-11

Эл. пошта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Адамда Престилол препаратымен артық дозалануы бойынша деректер жоқ.

Бисопролол

Симптомдар

Бета-адреноблокаторлармен артық дозаланғанда дамуын күтуге болатын ең көп кездесетін белгілер - брадикардия, артериялық гипотензия, бронх түйілуі, жедел жүрек жеткіліксіздігі және гипогликемия. Осы уақытқа дейін брадикардияның және/немесе артериялық гипотензияның дамуымен артериялық гипертензиясы және/немесе ЖИА бар пациенттерде орын алған бисопрололдың артық дозалануының (ең жоғары дозасы: 2000 мг) бірнеше жағдайлары ғана сипатталған. Барлық сипатталған пациенттер қалпына келді. Жоғары дозаны бір рет қабылдаған кезде бисопрололға жеке сезімталдық дәрежесі кең шекте ауытқиды, және мүмкін, жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттер анағұрлым сезімтал болып табылады.

Емі

Артық дозаланған жағдайда емдеуді тоқтатып, демеуші симптоматикалық ем жүргізген жөн. Бисопрололдың диализ кезінде нашар шығарылатындығын көрсететін шектеулі деректер бар. Күтілетін фармакологиялық әсерлер және басқа бета-адреноблокаторларға арналған ұсынымдар негізінде мынадай шаралар қабылдау мүмкіндігін қарастыру керек:

Брадикардия: атропинді вена ішіне енгізу. Егер әсер жеткіліксіз болса, оң хронотропты әсері бар дәріні сақтықпен енгізуге болады. Кейде электрокардиостимуляторды вена арқылы орнату қажет болуы мүмкін.

Айқын артериялық гипотензия: сұйықтықтар мен тамыр тарылтатын препараттарды вена ішіне енгізу керек. Глюкагонды вена ішіне енгізу тиімді болуы мүмкін.

AV блокадасы (2 немесе 3 дәреже): пациенттің жағдайын мұқият бақылау және электрокардиостимуляторды вена арқылы орнату қажет.

Жүрек жеткіліксіздігінің жедел нашарлауы: диуретиктерді, инотропты препараттарды, тамыр кеңейтетін дәрілерді вена ішіне енгізу.

Бронх түйілуі: бета₂-симпатомиметики және/немесе аминофиллин сияқты бронхолитиктерді енгізу.

Гипогликемия: глюкозаны вена ішіне енгізу.

Периндоприл

Симптомдар

Адамның артық дозалануы туралы деректер шектеулі. АӨФ тежегіштерінің артық дозалануымен байланысты симптомдарға артериялық гипотензия, циркуляторлық шок, су-электролиттік теңгерімнің бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі, гипервентиляция, тахикардия, жүректің қағуы, брадикардия, бас айналу, мазасыздық және жөтел кіруі мүмкін.

Емі

Артық дозалануды емдеу үшін 9 мг/мл (0,9%) концентрациядағы натрий хлориді ерітіндісінің вена ішіне инфузиясы ұсынылады. Айқын артериялық гипотензия кезінде пациентті аяғын көтеріп, шалқасынан жатқызу керек. Қажет болған жағдайда ангиотензин II және/немесе катехоламин ерітіндісі вена ішіне енгізілуі мүмкін. Периндоприлді гемодиализдің көмегімен жүйелі қан ағымынан шығаруға болады (4.4-бөлімді қараңыз). Емге төзімді брадикардия дамыған кезде электрокардиостимуляторды орнату қажет болуы мүмкін. Организмнің негізгі өмірлік функцияларының көрсеткіштерін, қан сарысуындағы электролиттер мен креатинин концентрациясын үнемі бақылау қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы:

Біріктірілген гипотензивті дәрі (β 1-адреноблокатор селективті + АӨФ тежегіші).

АТХ коды: C09BX02

Әсер ету механизмі

Бисопролол

Бисопролол стимуляциялайтын және тиісті жарғақша тұрақтандырғыш әсері жоқ бета 1-адренорецепторлардың жоғары селективті блокаторы болып табылады. Ол бронхтар мен тамырлардың тегіс бұлшықеттерінің бета₂-адренорецепторларына, сондай-ақ метаболизмдік реттеуге қатысатын бета₂-адренорецепторларға аз ғана жақындықты көрсетеді. Осылайша, бисопролол тыныс алу жолдарының кедергісіне және бета 2-адренорецепторлар қатысатын метаболизмдік процестерге әсер етпейді. Бисопрололдың бета 1-адренорецепторларға селективті әсері емдік дозалар ауқымынан тыс сақталады.

Периндоприл

Периндоприл - ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге айналдыратын фермент тежегіші (АӨФ тежегіші). Ангиотензин өзгертетін фермент (АӨФ) немесе киназа II-бұл ангиотензин I-нің ангиотензин II-нің тамыр тарылтатын затқа айналуын және белсенді емес гептапептидке дейін тамыр кеңейтетін әсері бар брадикининнің ыдырауын жүзеге асыратын экзопептидаза. АӨФ тежелуі қан плазмасындағы ангиотензин II концентрациясының төмендеуіне әкеледі, бұл қан плазмасындағы ренин белсенділігінің артуына ("теріс кері байланыс" механизмі бойынша) және альдостерон секрециясының төмендеуіне әкеледі.

АӨФ брадикининнің белсенділігін жоятындықтан, АӨФ басуы айналымдағы және тіндік калликреин-кинин жүйесінің белсенділігінің артуымен қатар жүреді, бұл ретте простагландиндер жүйесі де іске қосылады. Бұл әсер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсер ету механизмінің, сондай-ақ кейбір жағымсыз әсерлердің (мысалы, жөтел) даму механизмінің бөлігі болуы мүмкін.

Периндоприл белсенді метаболит периндоприлатының арқасында емдік әсерге ие. Басқа метаболиттер АӨФ *in vitro* тежегіштік әсер етпейді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Бисопролол

Бисопролол айтарлықтай теріс инотропты әсер етпейді.

Ең жоғарғы әсер препаратты қабылдағаннан кейін 3-4 сағаттан соң байқалады. Жартылай шығарылу кезеңі 10-12 сағатты құрайтындықтан, бисопролол 24 сағат бойы жұмыс істейді. Бисопрололдың гипертензияға қарсы ең жоғарғы әсері әдетте 2 аптадан кейін қол жеткізіледі.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) жоқ жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар пациенттер бір рет қабылдаған кезде бисопролол жүректің жиырылу жиілігін (ЖЖЖ) және соққы көлемін қысқартады, бұл жүректік лықсуды және оттегі тұтынудың төмендеуіне әкеледі. Тұрақты қолданған кезде бастапқы жоғары шеткері қантамырлардың кедергісі төмендейді. Қан плазмасындағы ренин белсенділігінің төмендеуі бета-адреноблокаторлардың гипертензияға қарсы әсерінің негізіндегі әсер ету механизмдерінің бірі ретінде қарастырылады.

Бисопролол жүректің бета-адренорецепторларын блоктау арқылы симпато-адренергиялық реакцияны азайтады. Бұл ЖЖЖ төмендеуіне және миокардтың жиырылуына әкеледі, нәтижесінде миокардтың оттегіне деген қажеттілігі азаяды, бұл ЖИА-мен байланысты стенокардияға қажетті әсер етеді.

Периндоприл

Артериялық гипертензия

Периндоприл кез-келген ауырлық дәрежесіндегі артериялық гипертензияны емдеуге арналған дәрі болып табылады. Оны қолдану аясында "жатқан" және "тұрған" қалпында систолалық және диастолалық артериялық қысымның (АҚ) төмендеуі байқалады.

Периндоприл жалпы шеткері қантамырлардың кедергісін азайтады, бұл АҚ төмендеуіне және ЖЖЖ өзгертпестен шеткері қан ағымының жақсаруына әкеледі.

Әдетте, периндоприлді қабылдау бүйрек қан ағымын арттырады, шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) әдетте өзгермейді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Бисопролол

Эхокардиография деректері бойынша <35% шығарынды фракциясы бар NYHA жіктеуі бойынша III және IV функционалдық кластағы СЖЖ бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде жалпы өлім-жітімнің 17,3% - дан 11,8% - ға дейін төмендегені көрсетілді. Кенеттен қайтыс болу жағдайларының азаюы және ауруханаға жатқызуды қажет ететін жүрек жеткіліксіздігімен байланысты эпизодтардың азаюы байқалды. Нәтижесінде NYHA жіктеуі бойынша СЖЖ функционалды жағдайының айтарлықтай жақсаруы байқалды.

Периндоприл

Артериялық гипертензия:

Гипертензияға қарсы ең жоғарғы әсер бір рет ішкеннен кейін 4-6 сағаттан кейін дамиды және кем дегенде 24 сағат бойы сақталады: қалдық әсерлер байқалады, олар ең жоғарғы әсерлерінің шамамен 87-100% құрайды. АҚ төмендеуі тез жүреді. Емдеуге жауап беретін пациенттерде қан қысымын қалыпқа келтіруге бір ай ішінде қол жеткізіледі және тахифилаксияны дамытпай сақталады.

Емді тоқтату "рикошет" әсерін туындатпайды.

Периндоприл сол жақ қарыншаның гипертрофиясын азайтады.

Периндоприлдің тамыр кеңейтетін әсері бар. Бұл үлкен артериялардың серпімділігін қалпына келтіруге және жақтау қалыңдығының арақатынасын азайтуға көмектеседі: ұсақ артериялардың саңылауы.

Тиазидті диуретиктермен қосалқы ем әсердің жиынтық түрі бойынша синергияны туындатады. АӨФ тежегіші мен тиазидті диуретиктің біріктірілуі диуретикпен емдеуге байланысты

гипокалиемияның даму қаупін де төмендетеді.

Тұрақты ишемиялық жүрек ауруы бар пациенттер:

СЖЖ клиникалық белгілері жоқ тұрақты ЖИА бар 18 жастан асқан пациенттерде периндоприлді қолдану тиімділігі 4 жылдық зерттеу барысында зерттелді. Зерттеуге қатысушылардың 90%-ы бұрын миокард инфарктісімен ауырған және/немесе реваскуляризация емшарасын алған. Пациенттердің көпшілігі тромбоциттер агрегациясының тежегіштерін, гиполипидемиялық препараттарды және бета-адреноблокаторларды қоса алғанда, стандартты ем негізінде дәрілік препараттар алды. Тиімділіктің негізгі критерийі жүрек-қантамыр өлімін, өлімге әкелмейтін миокард инфарктісін және/немесе сәтті реанимациясы бар жүректің тоқтап қалуын қамтитын құрама соңғы нүкте болды.

Периндоприл терт-бутиламинмен тәулігіне 8 мг дозада (10 мг периндоприл аргининге баламалы) емдеу асқинулардың абсолюттік қаупінің 1,9% - ға айтарлықтай төмендеуіне әкелді (салыстырмалы қауіптің төмендеуі - 20%). Бұрын миокард инфарктісін немесе реваскуляризация емшарасын өткерген пациенттерде плацебо тобымен салыстырғанда абсолюттік қауіптің төмендеуі 2,2% (салыстырмалы қауіптің төмендеуі – 22,4%) құрады. Бета-адреноблокатор алған пациенттерге периндоприл қосылған кезде периндоприл қоспай бета-адреноблокаторлармен жүргізілетін еммен салыстырғанда жүрек - қантамырдан болған өлімінің, өлімге әкелмейтін миокард инфарктісінің және/немесе сәтті реанимациясы бар жүрек ұстамасының абсолюттік қаупінің 2,2% - ға (салыстырмалы қауіптің төмендеуі-24%) едәуір төмендеуі байқалды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы (РААЖ):

АӨФ тежегішін және ангиотензин II рецепторының антагонисін(АРА II) қолдана отырып, біріктірілген емнің клиникалық зерттеулерінің деректері бар.

Анамнезінде кардиоваскулярлық немесе цереброваскулярлық аурулары бар не нысана-ағзаның расталған зақымдануымен қоса жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеу, сондай-ақ 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Осы зерттеулер біріктірілген емнің бүйрек және/немесе кардиоваскулярлық оқиғалардың пайда болуына және өлім көрсеткіштеріне айтарлықтай оң әсерін анықтаған жоқ, ал гиперкалиемияның, жедел бүйрек жеткіліксіздігінің және/немесе артериялық гипотензияның даму қаупі монотерапиямен салыстырғанда артты.

АӨФ және АРА II тежегіштерінің ұқсас топшілік фармакодинамикалық қасиеттерін назарға ала отырып, осы нәтижелерді АӨФ және АРА II тежегіштерінің кластары өкілдерінің кез келген басқа препараттардың өзара әрекеттесуі үшін күтуге болады.

Сондықтан АӨФ және АРА II тежегіштерін диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде бір мезгілде қолдануға болмайды.

2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек ауруы немесе кардиоваскулярлық ауруы бар немесе осы аурулардың біріктірілімі бар пациенттерде АӨФ немесе АРА II тежегішімен стандартты емге алискирен қосудың әсерін зерттеу бойынша клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу қолайсыз нәтижелердің пайда болу қаупінің артуына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Плацебо тобымен салыстырғанда, алискирен алатын пациенттер тобында кардиоваскулярлық өлім мен инсульт жиі байқалды; сондай-ақ жағымсыз құбылыстар мен ерекше қызығушылықтың елеулі жағымсыз құбылыстары (гиперкалиемия, артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі тіркелді.

Балалар

Балаларда Престилол препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі жөніндегі деректер жоқ.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Престиллол препаратының құрамындағы бисопролол мен периндоприлдің сіңу жылдамдығы мен дәрежесі монотерапия түрінде оларды жеке қабылдаған кезде бисопролол мен периндоприлдің фармакокинетикасынан айтарлықтай айырмашылығы жоқ.

Бисопролол

Сіңуі

Бисопролол асқазан-ішек жолынан толық дерлік (> 90%) сіңеді. Бауыр арқылы алғашқы өту кезінде метаболизмнің мардымсыз болуына байланысты (шамамен 10%), оның ішкеннен кейінгі биожетімділігі шамамен 90% құрайды.

Таралуы

Таралу көлемі 3,5 л/кг тең. Бисопрололды қан плазмасының ақуыздарымен байланыстыру шамамен 30% құрайды.

Биотрансформациясы

Бисопролол ағзадан екі жолмен шығарылады. 50% белсенді емес метаболиттерді қалыптастыру үшін бауырда метаболизмге ұшырайды, содан кейін олар бүйрекпен шығарылады. Қалған 50% бүйрек арқылы өзгеріссіз шығарылады. Жалпы клиренсі шамамен 15 л/сағ құрайды.

Элиминациясы

Қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі 10-12 сағатты құрайды, бұл тәулігіне бір рет қабылдағаннан кейін 24 сағат ішінде әсердің сақталуын қамтамасыз етеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттердегі зерттеуде (орташа креатинин клиренсі [КК] 28 мл/мин) КК төмендеуі C_{max} , AUC ("концентрация-уақыт" қисығының астындағы аудан) және $T_{1/2}$ бисопрололдың ұлғаюымен қатар жүретінін көрсетті. Бисопролол клиренсі бүйрек пен бауырмен бірдей дәрежеде жүзеге асырылатындықтан, ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бисопрололдың елеулі кумуляциясы байқалмайды.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр циррозы бар пациенттерде дені сау адамдармен салыстырғанда жоғары өзгергіштік және элиминацияның едәуір баяулауы байқалады ($T_{1/2}$ бисопролол 8,3-тен 21,7 сағатқа дейін). Бауыр функциясы қалыпты және бұзылған пациенттер арасында фармакокинетиканың клиникалық маңызды айырмашылықтары анықталған жоқ.

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігі

НУНА жіктеуі бойынша III функционалдық кластағы СЖЖ бар пациенттерде қан плазмасында бисопрололдың жоғары мөлшері және дені сау еріктілермен салыстырғанда жартылай шығарылу кезеңінің ұлғаюы байқалды. Қан плазмасындағы бисопрололдың ең жоғары концентрациясы 10 мг тәуліктік дозада 64 ± 21 нг/мл құрайды; жартылай шығарылу кезеңі 17 ± 5 сағатты құрайды. СЖЖ және бауыр немесе бүйрек функциясының қатар жүретін бұзылулары бар пациенттерде бисопрололдың фармакокинетикасы зерттелмеген.

Егде жас

Егде жастағы пациенттерде бүйрек клиренсінің жасқа байланысты төмендеуіне байланысты болжам бойынша жас пациенттермен салыстырғанда бисопрололдың кейбір фармакокинетикалық көрсеткіштерінің ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) шамалы ұлғаюы байқалады. Алайда, бұл айырмашылықтар клиникалық тұрғыдан маңызды емес және бисопролол дозасын түзетуді қажет етпейді.

Периндоприл

Сіңуі

Ішке қабылдаған кезде периндоприл тез сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға 1 сағат ішінде қол жеткізіледі. Қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі 1 сағатты құрайды.

Таралуы

Бос периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг құрайды. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, негізінен АӨФ-пен байланысы 20% құрайды және дозаға тәуелді.

Биотрансформациясы

Периндоприл - ізашар дәрі болып табылады. Ішке қабылданған периндоприлдің жалпы мөлшерінің 27% - ы қанға периндоприлаттың белсенді метаболиті түрінде түседі. Белсенді периндоприлаттан басқа, периндоприл бес белсенді емес метаболиттер түзеді. Қан плазмасындағы периндоприлат концентрациясы 3-4 сағат ішінде максимумға жетеді.

Тамақтану периндоприлдің периндоприлатқа айналу жылдамдығын төмендетеді, сондықтан оның биожетімділігі, сондықтан периндоприл аргининін тамақтанар алдында күніне бір рет ішу керек.

Элиминациясы

Периндоприлат организмнен бүйрекпен шығарылады, ал бос фракцияның жартылай шығарылуының соңғы кезеңі шамамен 17 сағатты құрайды, нәтижесінде тепе-теңдік күйіне 4 күн ішінде қол жеткізіледі.

Дозаға тәуелділігі

Периндоприл дозасы мен оның қан плазмасындағы концентрациясы арасындағы байланыс тәуелділік сипатқа ие екендігі көрсетілген.

Пациенттердің ерекше топтары

Периндоприлаттың шығарылуы егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде баяулайды. Бүйрек жеткіліксіздігі кезінде бүйрек функциясының бұзылу дәрежесіне (креатинин клиренсі) байланысты дозаны түзеткен жөн.

Периндоприлаттың диализдік клиренсі 70 мл/мин құрайды.

Бауыр циррозы бар пациенттерде периндоприлдің фармакокинетикасы өзгерген сипатқа ие: бастапқы молекуланың бауыр клиренсі екі есеге төмендеген. Соған қарамастан, пайда болған периндоприлат мөлшері азаймайды, сондықтан дозаны түзету қажет емес (4.2 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

микрочисталды целлюлоза
кальций карбонаты
желатинделген крахмал
натрий карбоксиметилкрахмалы
натрий кроскармеллозасы
сусыз коллоидты кремний
магний стеараты

Үлбірлі қабық:

глицерол
гипромеллоза
макрогол 6000
магний стеараты
титанның қостотығы (E171)
бояғыш темірдің сары тотығы (E172)
бояғыш темірдің қызыл тотығы (E172)

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысы жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

30 ай.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5 Бастапқы қаптаманың сипаты мен ішіндегісі

30 таблеткадан полиэтиленнен жасалған дозатормен және кептіргіш (силикагель) бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

1 құтыдан алғашқы ашылуы бақыланатын, қосымша парақпен бірге картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама: 30 таблеткадан полиэтиленнен жасалған дозатормен және кептіргіш (силикагель) бар тығынмен жабдықталған полипропиленнен жасалған құтыда.

30 таблеткадан 3 құтыдан алғашқы ашылуы бақыланатын, қосымша парақпен бірге картон қорапшада.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Қалған барлық дәрілік препарат пен қалдықтарды ұлттық заңнамада белгіленген талаптарға сәйкес жойылу тиіс.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

"Лаборатории Сервье"

92284 Франция, Сюрен Седекс, Карно көш. 50 / 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1 Тіркеу куәлігін ұстаушысының өкілі

Препарат туралы кез келген ақпарат алу үшін, сондай-ақ шағымдар туындаған жағдайда тіркеу куәлігін ұстаушысының өкіліне жүгіну қажет:

Ресей Федерациясы

"Сервье" АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Факс: +7 (495) 937-07-01

Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Қазақстан Республикасы

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Мекенжайы: 050020, Алматы қ., Достық даңғ. 310Г

Тел.: +7 (727) 386-76-62

Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасындағы "Les Laboratoires Servier" УАҚ өкілдігі (Франция Республикасы)

Мекенжайы: 220030, Минск қ., Мясников көш., 70, 303 кеңсе

Тел.: +375 (17) 306-54-55/56

Эл. пошта: officeBY@servier.com

Армения Республикасы

"Лаборатории Сервье" өкілдігі

Мекенжайы: 0002, Ереван қ., Амирян көш., 15, 100 дүкен, Кентрон

Тел.: (+374 10) 50-50-74

Эл. пошта: mariam.antonyan@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ (КУӘЛІКТЕРІНІҢ) НӨМІРІ

ДП-№(000569)-(РГ-RU)

ДП-№(000569)-(ГП-AM)

ДП-№000569-ГП-BY

ДП-№000569-ГП-KZ

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Бірінші тіркелген күні:

Ресей Федерациясында: 14 ақпан 2022
Армения Республикасында: 10 қаңтар 2023
Беларусь Республикасында: 28 қыркүйек 2022
Қазақстан Республикасында: 10 наурыз 2023

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Престилол дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында "Интернет" ақпараттық-коммуникациялық желісінде қолжетімді.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

2. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Престилол, 5 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Престилол, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бисопролол + периндоприл.

Престилол, 5 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Престилол, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг бисопролола фумарата (соответствует 4,24 мг бисопролола и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).

Престилол, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола) и 5 мг периндоприла аргинина (соответствует 3,395 мг периндоприла).

Престилол, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг бисопролола фумарата (соответствует 8,49 мг бисопролола и 10 мг периндоприла аргинина (соответствует 6,790 мг периндоприла).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Престилол, 5 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Таблетку можно разделить на равные половины.

Престилол, 5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Таблетку можно разделить на равные половины.

Престилол, 10 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Престилол, 10 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла следует принимать ½ таблетки препарата Престилол 5 мг + 5 мг один раз в день.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

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

Пациентам с нарушением функции почек препарат Престилол назначается с учетом значений клиренса креатинина (Cl_{CR}), как указано в Таблице 1.

Таблица 1.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендованная доза			
	Таблетка 5 мг + 5 мг	Таблетка 5 мг + 10 мг	Таблетка 10 мг + 5 мг	Таблетка 10 мг + 10 мг
$Cl_{CR} \geq 60$	Одна таблетка Престилол 5 мг + 5 мг	½ таблетки Престилол 5 мг + 10 мг	Одна таблетка Престилол 10 мг + 5 мг	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
$30 < Cl_{CR} < 60$	½ таблетки Престилол 5 мг + 5 мг	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.	Не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.
$Cl_{CR} < 30$	Не следует принимать. Рекомендуется 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 нарушением функции печени (см. разделы 4.4. и 5.2.)

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

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

Способ применения

Внутри, 1 раз в сутки утром, перед приемом пищи, запивая стаканом воды.

4.5 Противопоказания

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

4.6 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Пациенты с повышенным риском развития выраженной артериальной гипотензии, гиповолемия и гипонатриемия (вследствие бессолевой диеты и/или предшествующей терапии диуретиками, диализа, рвоты, диареи), нестабильная стенокардия, цереброваскулярные заболевания,

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

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

Бисопролол

Прекращение терапии и «синдром отмены»

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

Заболевания, при которых необходимо с осторожностью применять препарат

Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (выраженного снижения концентрации глюкозы в крови), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- атриовентрикулярная блокада I степени;

- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Наблюдались случаи спазма коронарных сосудов. Несмотря на высокую бета-1-селективность бисопролола, при его назначении пациентам со стенокардией Принцметала нельзя полностью исключить развитие приступов стенокардии);
- нарушение периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т. ч. в анамнезе).

Заболевания сердечно-сосудистой системы

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

На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

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

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

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

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

Дыхательная система

Несмотря на то, что селективные бета₁-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких ХОБЛ и нетяжелыми формами бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск.

При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметиков.

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

Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия

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

Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т. к. блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации трахеи). В случае необходимости прерывания

лечения бисопрололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 48 часов до операции. *Феохромоцитомы*

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

Тиреотоксикоз

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

Реакции повышенной чувствительности

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

Псориаз

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

Контактные линзы

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

Периндоприл

Выраженная артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Выраженная артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, например, на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, при гемодиализе, диарее или рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы 4.5. и 4.8.). Выраженная артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. Пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Подобный подход применяется и к пациентам с ИБС или цереброваскулярным заболеванием, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

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

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

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8.). Указанные явления могут 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 4.3.).

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

Комбинация валсартан+сакубитрил

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

Печеночная недостаточность

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

Этнические различия

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

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

Кашель

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

Гиперкалиемия

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

Препараты лития

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

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

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

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

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

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение функции почек

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

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

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Этот эффект чаще наблюдался у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Лечение у таких пациентов следует начинать с низких доз под пристальным наблюдением врача и с осторожным титрованием дозы. Поскольку лечение диуретиками, может вносить свой вклад в развитие описанных выше явлений, диуретики следует временно отменить и проводить мониторинг почечной функции в течение первых недель терапии. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и преходящее, особенно при одновременном назначении периндоприла и диуретика. Более вероятно развитие таких явлений у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или периндоприла.

Реноваскулярная гипертензия

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

Трансплантация почки

Опыт лечения периндоприлом аргинином пациентов с ранее пересаженной почкой отсутствует.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности

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

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции. Такие реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном

возобновлении лечения реакции могли 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).

Анестезия

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.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Беременность

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

Вспомогательные вещества

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие между бисопрололом и периндоприлом не наблюдалось в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Ниже представлена информация о взаимодействиях с другими препаратами *Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека*: Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Прием комбинации валсартан + сакубитрил возможен не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Прием периндоприла возможен не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.4). (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином,

саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может повышать риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

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

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

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.):

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

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

Совместное применение не рекомендовано:

В связи с бисопрололом:

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

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

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

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

меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного применения финголимода и препарата Престилол).

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.

Сочетанная терапия ингибиторами АПФ и АРА II:

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

В литературе были описаны случаи, когда у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременное применение ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина было связано с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, с помощью комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин: есть риск увеличения частоты развития таких нежелательных явлений, как ангионевротический отек.

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия: может развиваться гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Совместное применение периндоприла и указанных выше лекарственных препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.4.). В случае, если одновременное применение необходимо, их следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови. Информация о применении спиронолактона при сердечной недостаточности описана далее по тексту.

Препараты лития: при совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ было описано обратимое повышение концентрации лития в крови и связанные с этим токсические эффекты. Применение периндоприла совместно с препаратами лития не рекомендовано, но, если применение такой комбинации признано необходимым, требуется тщательный мониторинг концентрации лития в сыворотке крови.

Совместное применение, требующее особой осторожности:

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. Совместное применение бисопролола с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами может вызывать усиление гипогликемического эффекта. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥ 3 г/сутки): при совместном применении ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта бисопролола и периндоприла

Кроме того, совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, а также увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.

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

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

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

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

Симпатомиметики, которые активируют как бета- так и альфа-адренорецепторы (например, 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: одновременное применение может увеличивать риск гипотензии, а также не исключено дальнейшее ухудшение насосной функции желудочков сердца у пациентов с сердечной недостаточностью.

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

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

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

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

В связи с периндоприлом:

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

Калийсберегающие 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 калийсберегающий 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.

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания:

В связи с бисопрололом:

Мефлохин: повышение риска развития брадикардии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (за исключением ингибиторов МАО типа В): усиление антигипертензивного эффекта бета-адреноблокаторов, но также существует риск гипертонического криза.

Алкалоиды спорыньи: негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

Фармакокинетические взаимодействия: рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола. Обычно коррекция дозы не требуется. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении бисопролола с индукторами изоферментов микросомального окисления печени.

Возможно увеличение концентрации бисопролола в плазме крови при одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ее снижение при одновременном применении с индукторами CYP3A4. Бисопролол может увеличить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся с участием изофермента CYP3A4 и, возможно, CYP2D6.

В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, дигоксином и циметидином. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

В связи с периндоприлом:

Препараты золота: у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (натрия ауротиомалат) одновременно с ингибитором АПФ, включая периндоприл, было описано развитие в редких случаях нитритоидных реакций (приливы крови к лицу, тошнота, рвота и артериальная гипотензия).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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 бета₁-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 оксификации костей черепа) и приводить к развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае воздействия ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки функции почек и состояния костей черепа плода.

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

Лактация

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

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата Престилол на репродуктивную функцию отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме бисопролола включают головную боль, головокружение, ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальную гипотензию, ощущение похолодания конечностей, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, запор, астению и повышенную утомляемость.

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме периндоприла, о которых сообщалось в клинических исследованиях, включают головную боль, головокружение, вертиго, парестезию, нарушения зрения, шум в ушах, артериальную гипотензию, кашель, одышку, тошноту, рвоту, боль в животе, диарею, запор, дисгевзию, диспепсию, кожный зуд, кожную сыпь, мышечные спазмы и астению.

Для обозначения частоты нежелательных явлений, о которых сообщалось во время клинических исследований и/или в пострегистрационный период при отдельном 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).

Табличное резюме нежелательных реакций

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

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

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
	Стенокардия	-	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
Нарушения со стороны сосудов	Снижение АД и эффекты, связанные с этим	Часто	Часто
	Ощущение похолодания или онемения конечностей	Часто	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-
	Васкулит	-	Нечасто*
	Приливы	-	Редко*
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто
	Одышка	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто
	Тошнота	Часто	Часто
	Рвота	Часто	Часто
	Диспепсия	-	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто
Панкреатит	-	Очень редко	
Нарушения со стороны печени и	Цитолитический или холестатический гепатит (см.	Редко	Очень редко

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
желчевыводящих путей	раздел 4.4.)		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	-	Часто
	Кожный зуд	-	Часто
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4.)	-	Нечасто
	Крапивница	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	-	Нечасто*
	Пемфигоид	-	Нечасто*
	Гипергидроз	-	Нечасто
	Реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, кожная сыпь ангионевротический отёк)	Редко	-
	Усугубление течения псориаза	-	Редко*
	Многоформная эритема	-	Очень редко
	Алоpecia	Очень редко	-
Бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи	Очень редко	-	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Нечасто	Часто
	Мышечная слабость	Нечасто	-
	Артралгия	-	Нечасто*
	Миалгия	-	Нечасто*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Анурия / Олигурия		Редко*

Классы и системы органов MedDRA	Нежелательные реакции	Частота	
		Бисопролол	Периндоприл
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Редко	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	-
	Боль в груди	-	Нечасто*
	Недомогание	-	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	Нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Редко	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	Редко
	Повышение концентрации триглицеридов	Редко	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко*
	Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения	-

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

**Обычно симптомы наблюдались в начале терапии. Они обычно были выражены в легкой степени и часто проходили в течение 1-2 недель.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Республика Армения

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

Республика Беларусь

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

Республика Казахстан

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

4.9 Передозировка

Данные по передозировке у человека препаратом Престилол отсутствуют.

Бисопролол

Симптомы

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

Лечение

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

следующих мер:

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

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

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

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

Бронхоспазм: введение бронхолитиков, таких как бета₂-симпатомиметики и/или аминофиллин.

Гипогликемия: внутривенное введение глюкозы.

Периндоприл

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа:

Гипотензивное средство комбинированное (β₁-адреноблокатор селективный + АПФ ингибитор).

Код АТХ: C09BX02

Механизм действия

Бисопролол

Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета₁-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Он проявляет лишь незначительное сродство к бета₂-адренорецепторам гладких мышц бронхов и сосудов, а также к бета₂-адренорецепторам, участвующим в метаболической регуляции. Таким образом, бисопролол в целом не оказывает влияния на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которых участвуют бета₂-адренорецепторы. Избирательное действие бисопролола на бета₁-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 терт-бутиламином 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.

Дети

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

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Бисопролол

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) бисопролола по сравнению с молодыми

пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

Периндоприл

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

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

Элиминация

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

Линейность

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

Особые группы пациентов

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

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

Пленочная оболочка:

глицерол
гипромеллоза
макрогол 6000

магния стеарат
титана диоксид (E171)
краситель железа оксид желтый (E172)
краситель железа оксид красный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена и пробкой, содержащей осушитель (силикагель).

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

По 3 флакона по 30 таблеток с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

"Лаборатории Сервье"

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

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

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

Российская Федерация

АО "Сервье"

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7,
этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Факс: +7 (495) 937-07-01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан

ТОО "Сервье Казахстан"

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Тел.: +7 (727) 386-76-62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь

Республика Армения

Представительство "Лаборатории Сервье"

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

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

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

ЛП-№(000569)-(РГ-RU)

ЛП-№(000569)-(ГП-AM)

ЛП-№000569-ГП-BY

ЛП-№000569-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации: 14 февраля 2022

В Республике Армения: 10 января 2023

В Республике Беларусь: 28 сентября 2022

В Республике Казахстан: 10 марта 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Дата утверждения 28.04.2025