ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг (PRESTILOL® 5 mg/5 mg)

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг (PRESTILOL® 5 mg/10 mg)

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг (PRESTILOL® 10 mg/5 mg)

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг (PRESTILOL® 10 mg/10 mg)

Склад:

діючі речовини: bisoprolol fumarate/perindopril arginine;

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг: 1 таблетка містить 5 мг бісопрололу фумарату (що відповідає 4,24 мг бісопрололу) та 5 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 3,395 мг периндоприлу);

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг: 1 таблетка містить 5 мг бісопрололу фумарату (що відповідає 4,24 мг бісопрололу) та 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,790 мг периндоприлу);

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг: 1 таблетка містить 10 мг бісопрололу фумарату (що відповідає 8,49 мг бісопрололу) та 5 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 3,395 мг периндоприлу);

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг: 1 таблетка містить 10 мг бісопрололу фумарату (що відповідає 8,49 мг бісопрололу) та 10 мг периндоприлу аргініну (що відповідає 6,790 мг периндоприлу);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 102), кальцію карбонат, крохмаль прежелатинізований (кукурудзяний), натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (Е 470b), натрію кроскармелоза;

плівкова оболонка: гліцерин (Е 422), гіпромелоза (Е 464), макрогол 6000, магнію стеарат (Е 470b), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг: рожево-бежевого кольору, продовгуватої форми таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з насічкою та з тисненням « » з одного боку і «5/5» − з іншого. Таблетка підлягає поділу на дві частини.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг: рожево-бежевого кольору, продовгуватої форми таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з насічкою та з тисненням « » з одного боку і «5/10» − з іншого. Таблетка підлягає поділу на дві частини.

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг: рожево-бежевого кольору, круглої форми таблетка, вкрита плівковою

оболонкою, з тисненням « » з одного боку та «10/5» − з іншого.

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг: рожево-бежевого кольору, продовгуватої форми таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням « » з одного боку та «10/10» − з іншого.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ, інші комбінації. Код АТХ С09В Х02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Бісопролол

Бісопролол – це високоселективний блокатор β_1-адренорецепторів, який не має внутрішньої симпатоміметичної та вираженої мембраностабілізуючої активності. Він має низьку спорідненість із β_2-рецепторами гладкої мускулатури бронхів та судин, а також із β_2-рецепторами, що відповідають за регуляцію метаболізму. Тому бісопролол загалом не повинен впливати на резистентність дихальних шляхів та β_2-опосередковані метаболічні ефекти. Його β_1-селективність поширюється за межі терапевтичного дозування.

Периндоприл

Периндоприл – інгібітор ферменту, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ)). Перетворювальний фермент, або кіназа, – це екзопептидаза, яка робить можливим перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II, а також спричиняє розпад вазодилататора брадикініну до неактивного гептапептиду. Інгібування АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що підвищує активність реніну у плазмі крові (за рахунок інгібування негативного зворотного зв’язку вивільнення реніну) та знижує секрецію альдостерону. Оскільки АПФ інактивує брадикінін, інгібування АПФ також призводить до підвищення активності циркулюючої та місцевої калікреїн-кінінових систем (і, таким чином, також призводить до активації системи простагландинів). Цей механізм дії зумовлює зниження артеріального тиску інгібіторами АПФ і частково відповідає за появу деяких побічних ефектів (наприклад кашлю). Периндоприл діє через свій активний метаболіт – периндоприлат. Інші метаболіти не демонструють активності у інгібуванні АПФ *in vitro*.

Фармакодинамічні ефекти

Бісопролол

Бісопролол не виявляє вираженого негативного інотропного ефекту. Максимальний

ефект бісопрололу досягається через 3–4 години після застосування. Завдяки періоду напіввиведення, який становить 10–12 годин, бісопролол зберігає терапевтичний ефект впродовж 24 годин. Максимальний антигіпертензивний ефект бісопрололу досягається зазвичай через два тижні застосування. При однократному застосуванні у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без хронічної серцевої недостатності бісопролол зменшує частоту серцевих скорочень та ударний об'єм і, таким чином, зменшує серцевий викид та споживання кисню. При тривалому застосуванні знижується початково підвищена периферична резистентність. Зниження активності реніну плазми, вірогідно, зумовлює антигіпертензивний ефект β-блокаторів. Бісопролол знижує симпатоадренергічну реакцію, блокуючи β-адренорецептори серця, що зумовлює зменшення частоти серцевих скорочень та скорочувальної здатності. Це, у свою чергу, призводить до зменшення споживання кисню міокардом, що є необхідним при лікуванні стенокардії при ішемічній хворобі серця.

Периндоприл

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при всіх ступенях артеріальної гіпертензії (м'якій, помірній та тяжкій); зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається у пацієнта як у положенні лежачи, так і у положенні стоячи. Периндоприл зменшує опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. Внаслідок цього збільшується периферичний кровотік без впливу на частоту серцевих скорочень. Як правило, збільшується і нирковий кровотік, тоді як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) зазвичай не змінюється. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому однократної дози та зберігається щонайменше 24 години: залишковий ефект становить близько 87–100 % пікового ефекту. Артеріальний тиск знижується швидко. У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії. Припинення лікування не супроводжується ефектом відміни. Периндоприл зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Клінічні дослідження довели, що периндоприл має судинорозширювальні властивості. Він покращує еластичність великих артерій та зменшує співвідношення товщини стінки до просвіту судини для малих артерій. Периндоприл зменшує роботу серця шляхом зменшення перед- та післянавантаження на серце: зменшує тиск наповнення лівого та правого шлуночків, знижує загальний периферичний судинний опір, збільшує серцевий викид та покращує серцевий індекс (за даними досліджень).

Фармакокінетика.

Швидкість та ступінь всмоктування бісопрололу та периндоприлу у складі препарату ПРЕСТИЛОЛ® суттєво не відрізняються від швидкості та ступеня всмоктування бісопрололу та периндоприлу при їх застосуванні окремо як монотерапії.

Бісопролол

Абсорбція. Бісопролол майже повністю (> 90 %) всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Ефект першого проходження через печінку виражений незначною мірою (приблизно 10 %), що обумовлює високу біодоступність (приблизно 90 %) після перорального застосування.

Розподіл. Об’єм розподілу становить 3,5 л/кг. Зв’язування бісопрололу з білками плазми становить близько 30 %.

Біотрансформація та виведення. Бісопролол виводиться з організму двома шляхами. 50 % метаболізується в печінці до неактивних метаболітів, які потім виводяться нирками, а інші 50 % виводяться нирками у неметаболізованому вигляді. Загальний кліренс складає приблизно 15 л/год. Період напіввиведення з плазми крові становить 10–12 годин, що зумовлює 24-годинний ефект після прийому дози один раз на день.

Особливі групи пацієнтів. Кінетика бісопрололу є лінійною і не залежить від віку. Оскільки виведення бісопрололу з організму здійснюється однаковою мірою нирками і печінкою, пацієнтам із порушеною функцією печінки або нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Фармакокінетика у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та з порушенням функції печінки або нирок не вивчалася. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (III функціональний клас за NYHA) рівні бісопрололу в плазмі крові є вищими та період напіввиведення довший порівняно зі здоровими добровольцями. При добовій дозі 10 мг максимальна концентрація в плазмі крові у стані рівноваги становить 64 ± 21 нг/мл, а період напіввиведення − 17 ± 5 годин.

Периндоприл

Абсорбція. Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину.

Розподіл. Об’єм розподілу незв’язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування периндоприлату з білками плазми складає 20 %, в основному з ангіотензин-перетворювальним ферментом, і є дозозалежним.

Біотрансформація. Периндоприл належить до проліків. До кровообігу потрапляє 27 % прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3–4 години. Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу на периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприлу аргінін рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою.

Виведення. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Лінійність. Існує лінійний взаємозв’язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів. Виведення периндоприлату уповільнюється у пацієнтів літнього віку, а також у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Рекомендовано підбирати дозу для пацієнтів з нирковою недостатністю з урахуванням ступеня ниркової недостатності (кліренсу креатиніну). Діалізний кліренс периндоприлату дорівнює 70 мл/хв. Кінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули

зменшується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно коригувати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг та ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг показані для лікування артеріальної гіпертензії та/або стабільної ішемічної хвороби серця (за наявності інфаркту міокарда в анамнезі та/або реваскуляризації) у дорослих пацієнтів, яким необхідна терапія бісопрололом та периндоприлом у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг та ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг показані для лікування артеріальної гіпертензії та/або стабільної ішемічної хвороби серця (за наявності інфаркту міокарда в анамнезі та/або реваскуляризації), та/або стабільної хронічної серцевої недостатності зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка у дорослих пацієнтів, яким необхідна терапія бісопрололом та периндоприлом у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин чи до будь-яких інших інгібіторів АПФ;
- гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стадії декомпенсації, що потребує внутрішньовенної інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II або III ступеня (без штучного водія ритму);
- синдром слабкості синусового вузла;
- синоатріальна блокада;
- симптоматична брадикардія;
- симптоматична артеріальна гіпотензія;
- тяжка форма бронхіальної астми або тяжкий перебіг хронічного обструктивного захворювання легень;
- тяжка форма облітеруючих захворювань периферичних артерій або тяжка форма синдрому Рейно;
- нелікована феохромоцитома (див. розділ «Особливості застосування»);
- метаболічний ацидоз;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов’язаний з попередньою терапією інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»);
- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2) (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. ПРЕСТИЛОЛ® не слід застосовувати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженні взаємодії, проведеному за участю здорових добровольців, взаємодії між бісопрололом та периндоприлом не виявлено. Інформацію про взаємодії з іншими лікарськими засобами кожної з діючих речовин наведено далі.

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що викликають гіперкаліємію. Рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, але у деяких пацієнтів, які застосовують лікарський засіб ПРЕСТИЛОЛ®, може виникнути гіперкаліємія. Деякі лікарські засоби (терапевтичні класи лікарських засобів) можуть підвищувати ризик виникнення гіперкаліємії, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, триамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії. Тому одночасне застосування лікарського засобу ПРЕСТИЛОЛ® з вищезазначеними препаратами не рекомендовано. Якщо одночасне застосування цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у сироватці крові.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен. Одночасне застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ® та аліскірену пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з порушеною функцією нирок, протипоказано, оскільки підвищується ризик гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярного захворювання і смерті.

Екстракорпоральні методи лікування. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такі як діаліз або гемофільтрація із

використанням певних мембран із високою гідравлічною проникністю (наприклад поліакрилонітрилових) та аферез ліпопротеїдів низької щільності із застосуванням декстрану сульфату протипоказані через підвищений ризик розвитку анафілактоїдних реакцій тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності проведення такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних засобів.

Одночасне застосування не рекомендується

Взаємодії, пов'язані з бісопрололом

Антигіпертензивні препарати з центральним механізмом дії, такі як клонідин та інші (наприклад метилдопа, моксонідин, рилменідин). Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами з центральним механізмом дії може призвести до погіршення перебігу серцевої недостатності внаслідок зниження центрального симпатичного тонусу (зменшення частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, вазодилатація). Раптова відміна терапії β-блокатором, зокрема без попереднього зниження дози, може підвищити ризик виникнення рикошетної гіпертензії.

Антиаритмічні препарати I класу (наприклад хінідин, дизопірамід; лідокаїн, фенітоїн; флекаїнід, пропафенон). Можливе потенціювання впливу на час атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

Антагоністи кальцію групи верапамілу і в меншій мірі – дилтіазему. Негативний вплив на скорочувальну здатність міокарда та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які застосовують β-блокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом

Аліскірен. У будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, підвищується ризик гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярного захворювання і смерті.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину. Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення таких побічних реакцій, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). У публікаціях повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або у хворих на цукровий діабет з ураженням органів-мішеней супутня терапія інгібітором АПФ та блокатором рецепторів ангіотензину супроводжувалась підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках та під ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Естрамустин. Існує ризик збільшення побічних реакцій, зокрема виникнення ангіоневротичного набряку (ангіоедеми).

Калійзберігаючі діуретики (наприклад триамтерен, амілорид), солі калію. Виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Вищезазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак, якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий моніторинг рівня калію у сироватці крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. нижче.

Літій. Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та збільшення його токсичності у разі одночасного застосування з інгібіторами АПФ. Одночасно застосовувати периндоприл з літієм не рекомендується. Однак, якщо така комбінація обґрунтована, слід ретельно контролювати концентрацію літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування, що потребує особливої уваги

Взаємодії, пов’язані з бісопрололом та периндоприлом

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби). Результати епідеміологічних досліджень припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найбільш вірогідно цей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та за наявності ниркової недостатності. Одночасне застосування бісопрололу з інсуліном та пероральними протидіабетичними засобами може призвести до посилення цукрознижувального ефекту. Блокада β-адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозах ≥ 3 г/день. При одночасному застосуванні препарату ПРЕСТИЛОЛ® з НПЗЗ (такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) можливе зменшення антигіпертензивного ефекту бісопрололу та периндоприлу. Крім того, одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗЗ може посилити ризик погіршення функції нирок, включаючи імовірну гостру ниркову недостатність, та підвищити рівень калію у крові, особливо у пацієнтів з попередньо встановленим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. У пацієнтів необхідно відновити водний баланс та розглянути питання щодо контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

Антигіпертензивні лікарські засоби та вазодилататори. Одночасне застосування з антигіпертензивними лікарськими засобами, вазодилататорами (наприклад нітрогліцерином, іншими нітратами чи іншими вазодилататорами) або з іншими препаратами, що можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад трициклічними антидепресантами, барбітуратами, фенотіазинами), може підвищити ризик гіпотензивного ефекту периндоприлу та бісопрололу.

Трициклічні антидепресанти/ антипсихотичні засоби/ анестетики. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних засобів може призвести до подальшого зниження артеріального тиску. Одночасне

застосування бісопрололу з анестетиками може призвести до ослабленої рефлекторної тахікардії та підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

Симпатоміметики. β-симпатоміметики (наприклад ізопреналін, добутамін): одночасне застосування з бісопрололом може зменшити ефекти обох препаратів. Симпатоміметики, які активують α- і β-адренорецептори (наприклад норепінефрин, епінефрин): комбінація з бісопрололом може розкрити опосередковані через α-адренорецептори судинозвужувальні ефекти цих препаратів, що призведе до підвищення артеріального тиску та загострення переміжної кульгавості. Такі взаємодії більш імовірні з неселективними β-блокаторами. Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Взаємодії, пов’язані з бісопрололом

Антагоністи кальцію дигідропіридинового типу, такі як фелодипін та амлодипін. Одночасне застосування може підвищити ризик виникнення артеріальної гіпотензії; не виключається підвищення ризику подальшого погіршення насосної функції шлуночків у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон). Можливе посилення впливу на час атріовентрикулярної провідності.

Парасимпатоміметичні препарати. Одночасне застосування може збільшувати час атріовентрикулярної провідності та ризик виникнення брадикардії.

ß-блокатори місцевої дії (наприклад очні краплі для лікування глаукоми). Одночасне застосування може підсилювати системні ефекти бісопрололу.

Глікозиди дигіталісу. Зменшення частоти серцевих скорочень, збільшення часу атріовентрикулярної провідності.

Взаємодії, пов’язані з периндоприлом

Баклофен. Посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск та за необхідності провести корекцію дози.

Діуретики. У пацієнтів, які приймають діуретики, особливо у разі порушення водно-електролітного обміну, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується у разі відміни діуретика, підвищення об’єму циркулюючої крові або споживання солі перед початком терапії, яку слід розпочинати з низьких доз з поступовим збільшенням доз периндоприлу. При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або лікування інгібітором АПФ має розпочинатися з низьких доз з поступовим збільшенням дози. При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика застосування інгібітору АПФ слід розпочинати з низької дози, імовірно, після зниження дози супутнього діуретика. У всіх випадках необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон). Одночасне застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на день з низькими дозами інгібіторів АПФ: у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо, летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за NYHA та фракцією викиду < 40 %, які попередньо лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Одночасне застосування, що потребує уваги

Взаємодії, пов'язані з бісопрололом

Мефлохін. Підвищення ризику розвитку брадикардії.

Інгібітори моноамінооксидази (за винятком інгібіторів МАО-В). Посилення гіпотензивного ефекту β-блокаторів та ризик розвитку гіпертонічного кризу.

Взаємодії, пов'язані з периндоприлом

Золото. Одночасне застосування інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів золота (натрію ауротіомалат) рідко може спричинити реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (симптоми: почервоніння обличчя (припливи), нудота, блювання та гіпотензія).

Особливості застосування.

Усі застереження, пов'язані з кожним із компонентів препарату, стосуються лікарського засобу ПРЕСТИЛОЛ®.

Артеріальна гіпотензія. Інгібітори АПФ можуть спричинити різке зниження артеріального тиску. Симптоматична гіпотензія спостерігається рідко у пацієнтів з неускладненою гіпертензією та більш імовірна у пацієнтів з гіповолемією, наприклад у тих, хто приймає діуретики, дотримується дієти з обмеженням кількості солі, у пацієнтів на діалізі, у пацієнтів з діареєю або блюванням або у пацієнтів з тяжкою ренінозалежною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматична артеріальна гіпотензія більш імовірна у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії найбільш імовірне у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або ниркову недостатність функціонального характеру. Пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії на початку терапії та на етапі підбору дози необхідний ретельний нагляд лікаря. Ці застереження стосуються також пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та за необхідності ввести

внутрішньовенно розчин хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %). Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату, який зазвичай можна застосовувати без будь-яких перешкод після відновлення об'єму циркулюючої крові та підвищення артеріального тиску. У деяких пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском периндоприл може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Такий ефект є очікуваним і зазвичай не потребує припинення лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може з'явитися необхідність зниження дози або поступової відміни лікування із застосуванням окремих компонентів.

Гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи периндоприл, повідомлялося про рідкісні випадки розвитку ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ®. Терапію β-блокатором слід продовжувати. Необхідно встановити належний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У тих випадках, коли набряк поширювався тільки на обличчя та губи, стан пацієнта зазвичай поліпшувався без лікування, однак призначення антигістамінних препаратів може бути корисним для зменшення симптомів. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідно терміново провести невідкладну терапію, яка може включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під постійним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний з терапією інгібіторами АПФ, мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ повідомлялося про рідкісні випадки виникнення інтестинальної ангіоедеми. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою та блюванням чи без них); в деяких випадках не спостерігалося попереднього ангіоневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинальної ангіоедеми було встановлено під час комп'ютерної томографії або ультразвукового дослідження чи під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Під час проведення диференційного діагнозу абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати можливість виникнення інтестинальної ангіоедеми. Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Розпочинати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилом), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином,

саксагліптином, ситагліптином, вільдагліптином) пацієнтів, які вже застосовують інгібітори АПФ.

Порушення функції печінки. Рідко прийом інгібіторів АПФ був пов'язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та переходить у швидкоплинний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнти, у яких на тлі прийому інгібіторів АПФ розвивається жовтяниця або значно підвищується рівень печінкових ензимів, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та отримати відповідне медичне обстеження та лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Расові особливості. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю під час прийому інгібіторів АПФ. Цей кашель є непродуктивним, стійким та припиняється після відміни препарату. Кашель, спровокований інгібітором АПФ, повинен бути частиною диференційного діагнозу кашлю.

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові, інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать: ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік > 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або прийом інших препаратів, які підвищують концентрацію калію у сироватці крові (зокрема гепарину, ко-тримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністів альдостерону або блокаторів рецепторів ангіотензину. Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Пацієнтам, які застосовують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також проводити ретельний моніторинг рівня калію у сироватці крові та функції нирок. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, таке застосування потребує обережності та частого моніторингу рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінації з літієм. Одночасне застосування літію та периндоприлу зазвичай не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінації з калійзберігаючими препаратами, харчовими добавками, що містять калій або замінниками солі з калієм. Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій, або замінниками солі з калієм зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС внаслідок одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо ж терапія подвійною блокадою РААС вважається абсолютно необхідною, то її слід проводити тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід застосовувати одночасно інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Комбінації з антагоністами кальцію, антиаритмічними препаратами I класу та антигіпертензивними засобами центральної дії. Одночасне застосування бісопрололу з антагоністами кальцію типу верапаміл або дилтіазем, з антиаритмічними препаратами I класу та антигіпертензивними засобами центральної дії зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення лікування. Необхідно уникати різкої відміни лікування β-блокатором, особливо пацієнтам з ішемічною хворобою серця, оскільки це може призвести до транзиторного погіршення функції серця. Дозування слід знижувати поступово, із застосуванням окремих компонентів, бажано протягом двох тижнів та за необхідності розпочати замісну терапію.

Брадикардія. Якщо під час лікування частота серцевих скорочень у стані спокою знижується до < 50–55 уд/хв і у пацієнта спостерігаються симптоми, що вказують на наявність брадикардії, дозу препарату ПРЕСТИЛОЛ® слід знизити із застосуванням окремих компонентів препарату. Бісопролол потрібно застосовувати у відповідній дозі.

Атріовентрикулярна блокада I ступеня. Враховуючи негативну дромотропну дію β-блокаторів, слід призначати їх з обережністю пацієнтам із атріовентрикулярною блокадою I ступеня.

Стеноз аортального та мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією виходу з лівого шлуночка (аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія).

Стенокардія Принцметала. Спостерігалися випадки коронарного вазоспазму. Незважаючи на високу бета-1-селективність, при застосуванні бісопрололу пацієнтам зі стенокардією Принцметала не можна повністю виключити напади стенокардії.

Порушення функції нирок. У разі порушення функції нирок добова доза препарату ПРЕСТИЛОЛ® має базуватися на кліренсі креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та

дози»). Звичайне медичне спостереження таких пацієнтів повинно включати контроль рівня креатиніну та калію (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю гіпотензія, яка виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка, як правило, є оборотною. У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалося підвищення концентрації сечовини в крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Це більш характерно для пацієнтів з нирковою недостатністю. Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід починати під ретельним спостереженням лікаря, з маленьких доз та з обережною титрацією доз. З огляду на вищезазначене, діуретики можуть сприяти виникненню артеріальної гіпотензії, тому їх потрібно відмінити та проводити моніторинг функції нирок у перші тижні лікування препаратом ПРЕСТИЛОЛ®. У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких до початку лікування не було виявлено реноваскулярних захворювань, відмічалося незначне тимчасове підвищення рівня сечовини в крові та креатиніну у сироватці крові, особливо при одночасному застосуванні периндоприлу з діуретиком. Виникнення такого стану більш імовірне у пацієнтів із уже наявною нирковою недостатністю. Може бути необхідним зниження дози та/або відміна діуретика та/або периндоприлу.

Реноваскулярна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки під час лікування інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Застосування діуретиків може бути сприятливим фактором. Зниження функції нирок може супроводжуватись лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з однобічним стенозом ниркової артерії.

Трансплантація нирки. Немає досвіду застосування периндоприлу аргініну пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі. У пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням високопроточних мембран та приймали одночасно інгібітори АПФ, спостерігалися анафілактоїдні реакції. Для таких пацієнтів необхідно прийняти рішення щодо використання іншого типу діалізних мембран або іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ). Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, під час проведення аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) з використанням декстрансульфату. Розвитку анафілактоїдних реакцій можна уникнути, якщо перед проведенням кожного аферезу тимчасово припиняти лікування інгібіторами АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізуючої терапії. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючого лікування (наприклад, препаратами, що містять бджолину отруту), можуть виникати анафілактоїдні реакції. Цих реакцій можна уникнути при тимчасовому припиненні застосування інгібіторів АПФ, але реакції можуть виникнути знову при необережному поновленні лікування. Як і інші β-блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів і збільшувати тяжкість анафілактоїдних реакцій. У таких випадках лікування епінефрином не завжди

дає очікуваний терапевтичний ефект.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжуючих факторів, особливо за наявності порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів відмічався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках - резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові, також пацієнти мають знати, що про будь-який прояв інфекційного захворювання (зокрема біль у горлі, підвищення температури тіла) необхідно повідомляти лікаря.

Бронхоспазм (бронхіальна астма, обструктивні захворювання дихальних шляхів). При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних захворюваннях легень, що можуть викликати симптоми бронхоспазму, показана супутня терапія бронходилататорами. У деяких випадках на тлі прийому β-блокаторів пацієнти з бронхіальною астмою через підвищення тонусу дихальних шляхів можуть потребувати більш високих доз β_2-симпатоміметиків.

Пацієнти з цукровим діабетом. Слід з обережністю застосовувати ПРЕСТИЛОЛ® хворим на цукровий діабет зі значним коливанням рівня глюкози у крові. Симптоми гіпоглікемії можуть бути замасковані на тлі прийому β-блокаторів.

Сувора дієта. Слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, що дотримуються суворої дієти.

Оклюзійне захворювання периферичних артерій. При застосуванні β-блокаторів можливе загострення симптомів, особливо на початку лікування.

Анестезія. У пацієнтів, яким застосовують загальну анестезію, бета-блокада знижує частоту аритмії та ішемії міокарда під час індукції, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендується, щоб підтримка бета-блокади продовжувалась протягом періопераційного періоду. Анестезіолога необхідно попередити про бета-блокаду у зв’язку з потенційною взаємодією з іншими лікарськими засобами, яка може призвести до брадіаритмії, послаблення рефлекторної тахікардії та зниження рефлекторної здатності компенсувати втрату крові. Якщо вважається за необхідне припинити лікування β-блокатором перед оперативним втручанням, це слід робити поступово та завершити приблизно за 48 годин до анестезії. Якщо пацієнту планується хірургічне втручання або потрібна анестезія засобами, що викликають гіпотензію, периндоприл може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторного вивільнення реніну. Лікування препаратом слід припинити за один день до хірургічного втручання. Якщо гіпотензія вже виникла і спричинена саме цим механізмом, корекція можлива шляхом збільшення об’єму циркулюючої крові.

Псоріаз. Пацієнтам із псоріазом або псоріазом в анамнезі рекомендується призначати β-блокатори лише після ретельної оцінки співвідношення користі/ризику.

Феохромоцитома. При наявності феохромоцитоми або підозрі на неї бісопролол слід завжди призначати у комбінації з α-адреноблокаторами.

Тиреотоксикоз. Прийом бісопрололу може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей препарат не рекомендується.

Серцева недостатність. Немає терапевтичного досвіду лікування бісопрололом серцевої недостатності у пацієнтів із такими захворюваннями та станами: інсулінозалежний цукровий діабет (I типу), тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені хвороби серця, гемодинамічно значущі органічні вади клапанів серця, інфаркт міокарда за останні 3 місяці.

Допоміжні речовини.

Рівень натрію: ПРЕСТИЛОЛ® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ® протипоказане у період вагітності.

Годування груддю. Застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ® не рекомендоване у період годування груддю. У разі необхідності лікування слід вирішити питання про припинення грудного вигодовування.

Фертильність. Клінічні дані щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату ПРЕСТИЛОЛ® відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ПРЕСТИЛОЛ® не має прямого впливу на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами. Однак у деяких пацієнтів при прийомі лікарського засобу можуть виникати індивідуальні реакції, пов’язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при зміні лікування, а також у поєднанні з алкоголем. Як наслідок, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Звичайне дозування становить одну таблетку один раз на день, вранці перед їдою. Стан пацієнтів має бути стабілізованим при застосуванні еквівалентних доз бісопрололу та периндоприлу щонайменше протягом 4 тижнів. Фіксована комбінація не передбачена для початкової терапії.

Пацієнтам, стан яких стабілізовано застосуванням 2,5 мг бісопрололу та 2,5 мг периндоприлу, рекомендовано пів таблетки 5 мг/5 мг один раз на день.

Пацієнтам, стан яких стабілізовано застосуванням 2,5 мг бісопрололу та 5 мг периндоприлу, рекомендовано пів таблетки 5 мг/10 мг один раз на день.

За необхідності зміни дозування слід провести індивідуальний підбір доз кожного з компонентів препарату.

Таблетки ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг та ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг мають насічку для поділу на дві частини.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг не прийнятний для застосування пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв). Для таких пацієнтів рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів. Для пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) рекомендована доза периндоприлу становить 2,5 мг на день. Тому застосовують пів таблетки препарату ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг один раз на день. ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг можна застосовувати пацієнтам з кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг та ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг: пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв рекомендована добова доза препарату ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг становить пів таблетки, а ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг – одну таблетку. ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг та ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг не прийнятні для застосування пацієнтам із кліренсом креатиніну нижче 60 мл/хв (ниркова недостатність помірного та тяжкого ступеня). Для таких пацієнтів рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів.

ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг не прийнятний для застосування пацієнтам із нирковою недостатністю. Для таких пацієнтів рекомендується індивідуальний підбір дози кожного з компонентів.

Порушення функції печінки (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки не потребують підбору дози.

Пацієнти літнього віку.

Застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ® можливе з урахуванням функції нирок.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату ПРЕСТИЛОЛ® дітям (віком до 18 років) встановлено не було. Дані відсутні. Тому застосовувати препарат дітям (віком до 18 років) протипоказано.

Передозування.

Дані щодо передозування препаратом ПРЕСТИЛОЛ® відсутні.

Бісопролол

Симптоми. Як правило, найчастішими проявами передозування β-блокаторами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність та гіпоглікемія. На сьогодні відомо декілька випадків передозування бісопрололом (максимальна доза – 2000 мг) пацієнтів, які страждали на артеріальну гіпертензію та/або ішемічну хворобу серця, з розвитком брадикардії та/або гіпотензії; усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу; пацієнти із серцевою недостатністю, ймовірно, є дуже чутливими.

Лікування. При передозуванні лікування бісопрололом слід припинити і провести підтримуючу та симптоматичну терапію. Обмежена кількість даних вказує на те, що бісопролол важко піддається діалізу. З огляду на очікувані фармакологічні дії та рекомендації для інших β-блокаторів слід розглянути нижчезазначені загальні заходи, які є клінічно обґрунтованими.

Брадикардія. Ввести атропін внутрішньовенно. Якщо реакція у відповідь на введення препарату недостатня, обережно ввести ізопреналін або інший засіб з позитивними хронотропними властивостями. У деяких випадках може бути потрібне трансвенозне введення штучного водія ритму.

Артеріальна гіпотензія. Внутрішньовенне введення рідин та судинозвужувальних препаратів. Внутрішньовенне введення глюкагону може бути корисним.

Атріовентрикулярна блокада (II або III ступеня). Слід ретельно контролювати стан пацієнтів та інфузійно ввести ізопреналін або застосувати трансвенозне введення кардіостимулятора.

Гостре погіршення серцевої недостатності. Ввести внутрішньовенно діуретики, інотропні препарати або вазодилататори.

Бронхоспазм. Провести бронходилататорну терапію, наприклад ввести ізопреналін, β_2-симпатоміметики та/або амінофілін.

Гіпоглікемія. Ввести глюкозу внутрішньовенно.

Периндоприл

Симптоми. Інформація про передозування периндоприлу є обмеженою. Симптомами передозування інгібіторів АПФ є артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція,

тахікардія, пальпітація, брадикардія, запаморочення, тривога та кашель.

Лікування. При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення розчину хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 %). У разі виникнення гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з піднятими нижніми кінцівками. Якщо можливо, слід розглянути доцільність проведення інфузії з ангіотензином II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Периндоприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі виникнення стійкої до лікування брадикардії показано застосовування штучного водія ритму. Необхідно проводити постійний моніторинг основних показників життєдіяльності, концентрації електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування бісопрололу, є: головний біль, запаморочення, погіршення серцевої недостатності, гіпотензія, відчуття холоду в кінцівках, нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор, астенія та втома.

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час клінічних досліджень із застосуванням периндоприлу, є: головний біль, запаморочення, вертиго, парестезії, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, диспное, нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор, порушення смаку (дисгевзія), диспепсія, висипання, свербіж, м’язові судоми та астенія.

Під час клінічних досліджень та/або постмаркетингових спостережень із бісопрололом або периндоприлом, які застосовувалися окремо, повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, які класифікуються за класами систем органів MedDRA та за частотою: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

Інфекції та інвазії. Риніт: *бісопролол* – рідко, *периндоприл* – дуже рідко.

З боку ендокринної системи. Синдром неадекватної секреції антидіуретичних гормонів (СНСАДГ): *периндоприл* – рідко.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Еозинофілія: *периндоприл* – нечасто*; агранулоцитоз: *периндоприл* – дуже рідко; панцитопенія: *периндоприл* – дуже рідко; лейкопенія: *периндоприл* – дуже рідко; нейтропенія: *периндоприл* – дуже рідко; тромбоцитопенія: *периндоприл* – дуже рідко; гемолітична анемія у пацієнтів з уродженим дефіцитом Г-6-ФД: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіпоглікемія: *периндоприл* – нечасто*; гіперкаліємія, оборотна при відміні діючої речовини: *периндоприл* – нечасто*; гіпонатріємія: *периндоприл* – нечасто*.

З боку психіки. Зміни настрою: *периндоприл* – нечасто; порушення сну: *бісопролол* – нечасто, *периндоприл* – нечасто; депресія: *периндоприл* – нечасто*; *бісопролол* – нечасто; кошмарні сновидіння, галюцинації: *бісопролол* – рідко; сплутаність свідомості: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку нервової системи. Головний біль**: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто;

запаморочення**: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; вертиго: *периндоприл* – часто; порушення смаку (дисгевзія): *периндоприл* – часто; парестезія: *периндоприл* – часто; сонливість: *периндоприл* – нечасто*; непритомність: *бісопролол* – рідко, *периндоприл* – нечасто*.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл* – часто; зниження сльозовиділення (слід враховувати при носінні контактних лінз): *бісопролол* – рідко; кон'юнктивіт: *бісопролол* – дуже рідко.

З боку органів слуху та рівноваги. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто; розлади слуху: *бісопролол* – рідко.

З боку серця. Пальпітація: *периндоприл* – нечасто*; тахікардія: *периндоприл* – нечасто*; брадикардія: *бісопролол* – дуже часто; погіршення серцевої недостатності: *бісопролол* – часто; порушення атріовентрикулярної провідності: *бісопролол* – нечасто; аритмія: *периндоприл* – дуже рідко; стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку судинної системи. Гіпотензія та пов'язані з нею симптоми: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; відчуття холоду або оніміння кінцівок: *бісопролол* – часто; ортостатична гіпотензія: *бісопролол* – нечасто; васкуліт: *периндоприл* – нечасто*; припливи жару: *периндоприл* – рідко*; інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику: *периндоприл* – дуже рідко; феномен Рейно: *периндоприл* – частота невідома.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Кашель: *периндоприл* – часто; диспное: *периндоприл* – часто; бронхоспазм: *бісопролол* – нечасто, *периндоприл* – нечасто; еозинофільна пневмонія: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку травної системи. Біль у животі: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; запор: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; діарея: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; нудота: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; блювання: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; диспепсія: *периндоприл* – часто; сухість у роті: *периндоприл* – нечасто; панкреатит: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку гепатобіліарної системи. Цитолітичний або холестатичний гепатит: *бісопролол* – рідко, *периндоприл* – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Висип: *периндоприл* – часто; свербіж*: периндоприл* – часто; ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані: *периндоприл* – нечасто; кропив'янка: *периндоприл* – нечасто; реакції фоточутливості: *периндоприл* – нечасто*; пемфігоїд: *периндоприл* – нечасто*; гіпергідроз: *периндоприл* – нечасто; реакції гіперчутливості (свербіж, почервоніння, висип та ангіоневротичний набряк): *бісопролол* – рідко; посилення симптомів псоріазу: *периндоприл* – рідко*; мультиформна еритема: *периндоприл* – дуже рідко; алопеція: *бісопролол* – дуже рідко; β-блокатори можуть спричиняти або загострювати псоріаз, провокувати псоріатичні висипання: *бісопролол* – дуже рідко.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. М'язові судоми: *бісопролол* –

нечасто, *периндоприл* – часто; м’язова слабкість: *бісопролол* – нечасто; артралгія: *периндоприл* – нечасто*; міалгія: *периндоприл* – нечасто*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів. Ниркова недостатність: *периндоприл* – нечасто; гостра ниркова недостатність: *периндоприл* – рідко; анурія/олігурія: *периндоприл* – рідко*.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункція: *бісопролол* – рідко, *периндоприл* – нечасто.

Загальні розлади. Астенія: *бісопролол* – часто, *периндоприл* – часто; втомлюваність: *бісопролол* – часто; біль в грудній клітці: *периндоприл* – нечасто*; нездужання: *периндоприл* – нечасто*; периферичний набряк: *периндоприл* – нечасто*; гіпертермія: *периндоприл* – нечасто*.

Дослідження. Підвищення рівня сечовини в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня креатиніну в крові: *периндоприл* – нечасто*; підвищення рівня печінкових ензимів: *бісопролол* – рідко, *периндоприл* – рідко; підвищення рівня білірубіну в крові: *периндоприл* – рідко; підвищення рівня тригліцеридів*: бісопролол* – рідко; зниження гемоглобіну та зниження гематокриту: *периндоприл* – дуже рідко.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому. Падіння: *периндоприл* – нечасто*.

* Частота проявів побічних реакцій, виявлених за допомогою спонтанних повідомлень, розрахована за даними клінічних досліджень.

** Такі симптоми спостерігаються особливо на початку лікування. Загалом вони слабко виражені та часто зникають протягом 1–2 тижнів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності.

30 місяців.

Умови зберігання.

Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/5 мг: по 10, 30 або 100 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону пакувального.

ПРЕСТИЛОЛ® 5 мг/10 мг, ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/5 мг, ПРЕСТИЛОЛ® 10 мг/10 мг: по 30 або 100 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 контейнеру для таблеток у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Виробник.

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Y14 E284, Ірландія/ Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Y14 E284, Ireland.

Заявник.

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

У разі виникнення запитань звертайтесь до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441.