

## **Состав**

*действующие вещества:* периндоприла аргинин / амлодипин;

1 таблетка содержит периндоприла аргинина 5 мг (что соответствует 3,395 мг периндоприла) и амлодипина бесилат 6,935 мг (что соответствует 5 мг амлодипина)

*вспомогательные вещества:* лактоза, магния стеарат (Е 470В), целлюлоза микрокристаллическая (Е 460), кремния диоксид коллоидный (Е 551).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

Би-Престариум 5 мг / 5 мг белого цвета, продолговатой формы таблетка с тиснением 5/5 с одной стороны и с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ, комбинации. Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин. Код АТХ С09В В04.

## **Фармакодинамика**

### Периндоприл

#### *Механизм действия*

Периндоприл - ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (АПФ АПФ). Преобразовательный фермент, или киназа, это экзопептидаза, которая делает возможным превращение ангиотензина I в сосудосуживающее ангиотензин II, а также вызывает распад вазодилатора брадикинина до неактивного гептапептид. Ингибирование АПФ приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что повышает активность ренина в плазме крови (за счет угнетения отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижает секрецию альдостерона. Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и местной каликреинкининовой системы (и таким образом также приводит к активации системы простагландинов). Этот механизм действия приводит к снижению артериального

давления ингибиторами АПФ и частично отвечает за появление некоторых побочных эффектов (например кашля).

Периндоприл действует через свой активный метаболит - периндоприлата. Другие же метаболиты не демонстрируют активности в подавлении АПФ в экспериментальных условиях.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Артериальная гипертензия*

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при всех степенях артериальной гипертензии легкой, умеренной и тяжелой; снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении лежа, так и в положении стоя.

Периндоприл уменьшает сопротивление периферических сосудов, что приводит к снижению артериального давления. В результате увеличивается периферический кровоток без влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, увеличивается и почечный кровоток, тогда как скорость клубочковой фильтрации (Шкр) обычно не меняется.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4 - 6 часов после однократного приема и сохраняется не менее 24 часов: соотношение Т / Р (эффективность перед приемом следующей дозы / максимальная эффективность) периндоприла составляет 87 - 100%.

Артериальное давление снижается быстро. У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

В случае отмены периндоприла эффекта отмены не возникает.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Клинические исследования доказали, что периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами. Он улучшает эластичность крупных артерий и уменьшает соотношение толщины стенки к просвету сосуда в малых артерий.

Предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с доказанной стабильной ИБС.

EUROPA - это международное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование, которое длилось 4

года. 12218 взрослых пациентов были рандомизированы на группы: 6110 пациентов принимали 8 мг периндоприла тертбутиламина (что эквивалентно периндоприла аргинина 10 мг) и 6108 пациентов принимали плацебо. В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденным ишемической болезнью сердца и без клинически подтвержденной сердечной недостаточности. В общем 90% пациентов перенесли в анамнезе инфаркт миокарда и / или операцию по реваскуляризации. Большинство пациентов в исследовании получала периндоприл в дополнение к стандартной терапии дезагрегантами, гиполипидемическими препаратами и  $\beta$ -блокаторами.

*Главными критериями оценки эффективности была комбинированная точка: сердечно-сосудистая летальность, нелетального инфаркта миокарда и / или остановка сердца с последующим успешным запуском. Результатом терапии периндоприла тертбутиламином в дозе 8 мг (что эквивалентно периндоприла аргинина 10 мг) один раз в день стало достоверное абсолютное уменьшение показателя первичной конечной точки исследования на 1,9% (уменьшение относительного риска на 20%, 95% CI [9,4 ; 28,6] -  $p < 0,001$ ).*

## Амлодипин

### *Механизм действия*

Амлодипин является ингибитором потока ионов кальция, относится к группе дигидропиридинов (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция) и блокирует трансмембранный поток ионов кальция в клетки гладких мышц миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, с помощью которого амлодипин уменьшает проявления стенокардии, полностью не определены, но амлодипин уменьшает общую ишемию нагрузки благодаря таким действиям:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений не изменяется, снижение нагрузки на сердце уменьшает потребление энергии миокардом и его потребность в кислороде.
- амлодипин также частично способствует расширению главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Такая дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

## Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически выраженное снижение артериального давления в течение 24 часов как в положении лежа, так и в положении стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острой гипотензии.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в день увеличивает общее время физической нагрузки, время до возникновения приступа стенокардии и время до возникновения депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в применении нитроглицерина.

С приемом амлодипина не связаны любые негативные метаболические проявления или изменения уровня липидов в плазме крови, поэтому его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) было оценено в независимом мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 1997 пациентов - Сравнение амлодипина к эналаприла по ограничению случаев тромбоза (CAMELOT). В течение 2 лет 663 пациентов принимали амлодипин в дозе 5 - 10 мг, 673 пациенты принимали эналаприл в дозе 10 - 20 мг и 655 пациентов принимали плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами,  $\beta$ -блокаторами, диуретиками и аспирином. Основные результаты по эффективности приведены в таблице ниже. Результаты свидетельствуют о том, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и операций реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Количество случаев значительных клинических результатов в исследовании CAMELOT

|                                                   |                      |
|---------------------------------------------------|----------------------|
| Частота кардиоваскулярных событий, количество (%) | Амлодипин vs плацебо |
|---------------------------------------------------|----------------------|

| Результаты                                                                       | Амлодипин  | Плацебо       | Относительный<br>риск (95% CI) | Относительный<br>риск (95% CI) | р<br>значение |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|
| Первичная<br>конечная точка<br><br>Нежелательные<br>кардиоваскулярные<br>события | 110 (16,6) | 151<br>(23,1) | 136 (20,0)                     | 0,69 (0,54–0,88)               | 0,003         |

|                                                              |           |            |           |                  |       |
|--------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|------------------|-------|
| Отдельные составляющие                                       | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03  |
| коронарная реваскуляризация                                  | 51 (17,7) | 84 (12,8)  | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Госпитализации по поводу стенокардии                         | 14 (2,1)  | 19 (2,9)   | 11 (1,6)  | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37  |
| Нелетального инфаркта миокарда                               | 6 (0,9)   | 12 (1,8)   | 8 (1,2)   | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15  |
| Инсульт или транзиторная ишемическая атака                   |           |            |           |                  |       |
| кардиоваскулярная летальность                                | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 5 (0,7)   | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27  |
| Госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности | 3 (0,5)   | 5 (0,8)    | 4 (0,6)   | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46  |
| Остановка сердца с последующим запуском                      | 0         | 4 (0,6)    | 1 (0,1)   | —                | 0,04  |
| Впервые выявлены заболевания периферических сосудов          | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 8 (1,2)   | 2,6 (0,5-13,4)   | 0,24  |

### Сердечная недостаточность

Исследование гемодинамики и клинические исследования с контролем нагрузки с участием пациентов с сердечной недостаточностью, функциональный класс II - IV по NYHA, показали, что амлодипин не приводил к клиническому ухудшению по результатам показателей переносимости физических нагрузок, фракцией

выброса левого желудочка и клинической симптоматикой.

Целью плацебо-контролируемого исследования PRAISE была оценка влияния амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью, функциональный класс III - IV по NYHA, которые принимали дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ. Исследование показало, что применение амлодипина не привело к повышению риска летальности или повышению риска заболеваемости / летальности, связанных с сердечной недостаточностью.

PRAISE-2 - долгосрочное плацебо-контролируемое исследование. Цель исследования - оценить влияние амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью, функциональный класс III - IV по NYHA, без клинических симптомов или объективных данных, подтверждающих или лежащих в основе ишемической болезни. Пациенты, которые принимали участие в исследовании, длительное время принимали ингибиторы АПФ, препараты наперстянки и диуретики. Исследование показало, что амлодипин не влияет на общую кардиоваскулярную летальность. В рамках исследования прием амлодипина ассоциировался с увеличением количества сообщений о отеке легких.

#### ALLHAT - исследование различных типов лечения для предупреждения сердечных приступов

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости / летальности ALLHAT (антигипертензивные и гиполипидемические лечения для профилактики сердечных приступов) проводилось у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией для сравнения современных терапевтических средств: амлодипина в дозе 2,5 - 10 мг / день (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10 - 40 мг / день (ингибитор АПФ) как терапии первой линии и тиазидного диуретика хлорталидону в дозе 12,5 - 25 мг / день.

В исследовании принимали участие 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 55 лет, которые наблюдались в среднем в течение 4,9 года. Пациенты имели хотя бы один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, в том числе: предварительный инфаркт миокарда или инсульт > 6 месяцев до включения в исследование или подтверждение другого атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания (всего 51,5%), диабет II типа (36,1%), дислипидемии ЛПВП (липопротеиды высокой плотности) <35 мг / дл (11,6%), гипертрофию левого желудочка, которая была установлена на ЭКГ или при эхокардиографии (20,9%), курение (21,9%).

Первичная конечная точка исследования была комбинированной и состояла из летальных осложнений ИБС или нелетального инфаркта миокарда.

Статистически достоверной разницы по показателям первичной конечной точки между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидону не обнаружено: относительный риск 0,98, 95% CI (0,90 - 1,07)  $p = 0,65$ . По вторичных конечных точек, то частота возникновения сердечной недостаточности (составляющая комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была достоверно выше в группе, принимавшей амлодипин, по сравнению с группой, принимавшей хлорталидон (10,2% против 7,7%, относительный риск 1,38, 95% CI [1,25 - 1,52]  $p < 0,001$ ). Однако не было отмечено достоверной разницы по летальности по любым причинам между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидону (относительный риск 0,96, 95% CI [0,89 - 1,02]  $p = 0,20$ ).

#### Свойства общие для периндоприла и амлодипина

Исследование заболеваемости и летальности ASCOT-BLPA (Англо-скандинавское исследование кардиоваскулярных последствий - антигипертензивная ветвь) было проведено с участием 19 257 пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ и наличием не менее 3 из следующих кардиоваскулярных факторов риска: гипертрофия левого желудочка (обнаружена по данным ЭКГ или эхокардиографии), другие отклонения, обнаруженные на ЭКГ, сахарный диабет II типа, заболевания периферических артерий, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, мужской пол, возраст от 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, курение, соотношение уровня общего холестерина плазмы к холестерину липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 6 и более, семейный анамнез раннего возникновения ИБС.

Основной целью исследования было оценить и сравнить долговременные влияния двух режимов антигипертензивной терапии на комбинированную конечную точку - нелетального инфаркта миокарда (включая бессимптомное инфаркт миокарда) и летальные осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), - а именно амлодипином в сочетании с периндоприлом, который прилагался в случае необходимости снижения давления по сравнению с терапией ателололом в сочетании с диуретиком бендрофлуметиазид, что прилагался в случае необходимости снижения давления.

В конце исследования большинство пациентов (78%, 14 974 из 19 242) получали по меньшей мере два антигипертензивные средства и только 15% (1401 из 9634) и 9% (857 из 9608) получали монотерапию амлодипином и ателололом соответственно.

Исследование было досрочно прекращено в среднем через 5,5 года наблюдений по решению Совета по мониторингу данных по безопасности (Data Safety Monitoring Board - DSMB), поскольку наблюдалась значительно выше



летальность в группе, где применялась терапия на основе атенолола по сравнению с группой с применением амлодипина.

По результатам исследования отмечалось недостоверное снижение первичной конечной точки, состояла из нелетального инфаркта миокарда (включая бессимптомное инфаркт миокарда) и летальных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) на 10% в группе пациентов, получавших комбинацию амлодипин / периндоприл по сравнению с группой атенолол / бендрофлуметиазид. Однако наблюдалось достоверное снижение всех показателей вторичных конечных точек (за исключением летальной и нелетальной сердечной недостаточности) в группе пациентов, получавших амлодипин / периндоприл.

| Конечные точки                                                        | Вторичные конечные точки | 95% CI      | p       |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|---------|
| Нелетального инфаркта миокарда (кроме бессимптомного) + летальная ИБС | 13 %                     | 0,76 – 1,00 | 0,0458  |
| Общая коронарная конечная точка                                       | 13 %                     | 0,79 – 0,96 | 0,007   |
| Коронарные события и вмешательства                                    | 16 %                     | 0,78 – 0,90 | <0,0001 |
| Летальность по всем причинам                                          | 11 %                     | 0,81 – 0,99 | 0,0247  |
| Сердечно-сосудистая летальность                                       | 24 %                     | 0,65 – 0,90 | 0,0010  |
| Летальный и нелетальный инсульт                                       | 23 %                     | 0,66 – 0,89 | 0,0003  |

|                                                            |      |             |        |
|------------------------------------------------------------|------|-------------|--------|
| Летальная и<br>нелетальная<br>сердечная<br>недостаточность | 16 % | 0,66 – 1,05 | 0,1257 |
|------------------------------------------------------------|------|-------------|--------|

## **Фармакокинетика**

Скорость и степень всасывания периндоприла и амлодипина как монопрепаратов, так и в составе фиксированной комбинации Би-Престариум достоверно не отличаются.

### Периндоприл

#### *Абсорбция*

После приема периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме крови составляет 1 час.

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества принятого периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита - периндоприлата. Кроме активного метаболита периндоприлата, препарат образует 5 метаболитов, которые являются неактивными. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3 - 4 часа после приема.

Прием пищи уменьшает преобразования периндоприла в периндоприлата, следовательно, уменьшается его биодоступность, поэтому суточную дозу периндоприла аргинина рекомендуется принимать однократно утром перед едой.

#### *Распределение*

Отмечается линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови. Объем распределения несвязанного периндоприлата составляет примерно 0,2 л / кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, главным образом из АПФ, но этот показатель является дозозависимым.

#### *Вывод*

Периндоприлат выводится с мочой. Период окончательного полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов. Стадия равновесной концентрации в плазме крови достигается через 4 дня от начала лечения.

Вывод периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью (см. Раздел «Особенности применения»). Поэтому обычное медицинское наблюдение будет включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

#### *Печеночная недостаточность*

Диализный клиренс периндоприлата - 70 мл / мин.

Кинетика периндоприла изменяется у больных циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается вдвое. Однако количество образующегося периндоприлата, не уменьшается. Следовательно, таким больным не нужно корректировать дозу (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Амлодипин

##### *Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы*

После приема терапевтических доз амлодипина он хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6 - 12:00 после приема. Биодоступность составляет от 64 до 80%. Объем распределения составляет примерно 21 л / кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97,5% циркулирующего в крови амлодипина связывается с белками плазмы.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

##### *Метаболизм / вывода*

Период полувыведения из плазмы составляет примерно 35 - 50 часов, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

Амлодипин главным образом метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 60% метаболитов выводится с мочой и 10% - в неизмененном виде.

*Пациенты пожилого возраста.* Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у больных пожилого возраста и более молодых пациентов одинаков. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, увеличение показателей AUC и периода полувыведения. Повышение показателей AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемых пациентов.

#### *Печеночная недостаточность*

Существует очень ограниченное количество клинических данных относительно назначения амлодипина пациентам с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижается, это приводит к увеличению периода полувыведения и повышению показателя AUC примерно на 40 - 60%.

## **Показания**

Артериальная гипертензия и / или ишемическая болезнь сердца (если необходимо лечение периндоприлом и амлодипином).

## **Противопоказания**

Связанные с периндоприлом:

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любым другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- врожденный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность или планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение с препаратами, которые содержат действующее вещество алискирен, пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- экстракорпоральных методов лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. Раздел «Особенности применения»).

Связанные с амлодипином

- тяжелая артериальная гипотензия;
- повышенная чувствительность к действующему веществу или к производным дигидропиридина;
- шок, включая кардиогенный шок;

- обструкция выхода из левого желудочка (например стеноз аорты тяжелой степени);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой.

Связанные с препаратом Би-Престариум:

Все вышеуказанные противопоказания, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются фиксированной комбинации Би-Престариум.

- повышенная чувствительность к вспомогательному веществу.

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

### Взаимодействия, связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

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

### Одновременное применение противопоказано (см. «Противопоказания»)

*Алискирен.* У больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности повышается.

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

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

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

Не рекомендуется одновременное применение (см. Раздел «Особенности применения»)

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

По опубликованным данным известно, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в индивидуальных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин.* Существует риск увеличения частоты возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

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

*Калийсберегающие диуретики (например триамтерен, амилорид и другие), соли калия.* Возникновение гиперкалиемии (возможно, летальной) особенно у пациентов с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Указанные препараты не рекомендованы для одновременного применения с периндоприлом (см. Раздел «Особенности применения»). Однако если одновременное назначение этих веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и проводить частый контроль калия плазмы крови. О применении спиронолактона при сердечной недостаточности см. раздел «Препараты, одновременное назначение с которыми требует особого внимания».

*Литий.* Одновременный прием лития и ингибиторов АПФ не рекомендуется из-за возможности обратного увеличения концентрации лития в сыворотке крови и, соответственно, повышение его токсичности (тяжелой нейротоксичности). Однако если необходимость такой комбинации является обоснованной, рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Препараты, одновременное назначение с которыми требует особого внимания

*Сахароснижающие средства (инсулин, пероральные сахароснижающие средства).* Эпидемиологические исследования предполагают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и сахароснижающих средств (инсулин, пероральные сахароснижающие средства) может привести к усилению сахароснижающего эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще всего этот феномен может возникать в первые недели комбинированного лечения и в случае почечной недостаточности.

*Диуретики.* У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный баланс, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается в случае отмены диуретика, повышение объема циркулирующей крови или потребления соли до начала терапии периндоприлом, которую следует начинать с низких доз с постепенным повышением. При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен диуретик мог вызвать недостаточность воды / электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением. При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно, после снижения дозы диуретика. В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

*Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон).* Особого внимания требует одновременное применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибитора АПФ. В случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации существует риск возникновения гиперкалиемии (возможно, летальной) при лечении пациентов с сердечной недостаточностью II - IV класса по NYHA и фракцией выброса <40%, которые ранее лечились ингибиторами АПФ и петлевым диуретиком. Перед назначением такой комбинации следует удостовериться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатининемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

*Рацекадотрил.* Известно, что лечение ингибиторами АПФ (например периндоприлом) может вызвать развитие ангионевротического отека. Этот риск может увеличиваться при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используется для лечения острой диареи).

*Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус).* Пациенты, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, могут принадлежать к группе повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), в том числе аспирин  $\geq 3$  г в сутки.* Возможно ослабление антигипертензивного эффекта при одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВС, такими как: ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе вероятности развития острой почечной недостаточности, повышение уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек в анамнезе. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, в частности у пациентов пожилого возраста. Пациентам необходимо восстановить водный баланс и контролировать функцию почек в начале лечения такой комбинацией и периодически в течение лечения.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует

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

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ



*Золото.* При одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, и инъекционных препаратов золота (натрия ауротиомалат) редко могут возникнуть реакции, подобные тем, что возникают при применении нитратов (покраснение лица, приливы, тошнота, рвота и гипотензия).

#### Взаимодействия, связанные с амлодипином

*Не рекомендуется одновременное применение*

*Дантролен (инфузия).* В экспериментальных исследованиях после применения верапамила и дантролена внутривенно наблюдались фибрилляция желудочков сердца с летальным исходом и кардиоваскулярный коллапс в сочетании с гиперкалиемией. Учитывая возможность возникновения гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного назначения антагонистов кальция, таких как амлодипин, пациентам со злокачественной гипертермией и пациентам, у которых предполагается наличие злокачественной гипертермии.

#### Препараты, одновременное применение с которыми требует особой осторожности

*Индукторы CYP3A4.* При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому во время и после одновременного применения с индукторами CYP3A4 следует контролировать артериальное давление и проводить коррекцию дозы, в частности в случае применения с индукторами сильного действия CYP3A4 (рифампицин, зверобой (*hypericum perforatum*)).

*Ингибиторы CYP3A4.* Одновременное применение амлодипина с высокоактивными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми средствами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может вызвать повышение концентрации амлодипина. Клиническое проявление вышеупомянутых фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. В таких случаях необходимо проводить клинический мониторинг и корректировать дозу. Существует повышенный риск возникновения гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин в комбинации с амлодипином. Таким пациентам рекомендуется тщательное наблюдение.

#### Препараты, одновременное назначение с которыми требует

При применении амлодипина с другими лекарственными средствами с антигипертензивными свойствами возможен аддитивный антигипертензивный эффект.

*Такролимус.* При одновременном назначении амлодипина существует риск повышения уровня такролимуса в крови. Во избежание токсического воздействия такролимуса необходимо контролировать его уровень в крови и при необходимости подбирать дозу пациентам, которым добавляется амлодипин.

*Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR).* Такие ингибиторы mTOR, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин относится к ингибиторов CYP3A слабого действия. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR.

*Циклоспорин.* Исследование взаимодействия циклоспорина и амлодипина с участием здоровых добровольцев или других людей не проводились. Исключение составляют пациенты после трансплантации почки, у которых наблюдались колебания концентрации циклоспорина с повышением в среднем от 0% до 40%. Пациентам после трансплантации почки, принимающих амлодипин и циклоспорин, следует контролировать уровень циклоспорина в крови и при необходимости снизить дозу циклоспорина.

*Симвастатин.* Применение амлодипина в дозе, кратной 10 мг в комбинации с 80 мг симвастатина привело к 77% -го увеличения концентрации симвастатина по сравнению с его приемом в монотерапии. Пациентам следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

#### Другие комбинации

В клинических исследованиях по взаимодействиям доказано, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.

Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может увеличиваться, что приведет к усилению гипотензивного эффекта.

### **Взаимодействия, связанные с фиксированной комбинацией Би-Престариум**

*Препараты, одновременное применение с которыми требует особой осторожности*

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект. Следует контролировать артериальное давление, а в случае необходимости - проводить коррекцию дозы.

Препараты, одновременное назначение с которыми требует

- Антигипертензивные средства (такие как бета-блокаторы) и вазодилататоры:

Одновременное применение этих средств может усилить гипотензивный эффект периндоприла и амлодипина.

Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может вызвать снижение артериального давления, поэтому их следует назначать с осторожностью.

- ГКС, тетракозактид ослабляют антигипертензивный эффект (из-за задержки воды и солей ГКС).
- Альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) усиливают антигипертензивный эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.
- амифостин может усиливать антигипертензивный эффект амлодипина.
- Трициклические антидепрессанты / антипсихотропные средства / анестетики усиливают анти-гипертонический эффект и повышают риск возникновения ортостатической гипотензии.

## **Особенности применения**

Все предостережения, связанные с каждым из компонентов препарата, касаются фиксированной комбинации Би-Престариум.

### Особые предостережения, связанные с периндоприлом

*Гиперчувствительность / ангионевротический отек.* При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Побочные реакции»). Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо срочно прекратить прием лекарственного средства Би-Престариум и установить необходимый контроль за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Когда отек распространяется только на зону лица и губ, состояние пациента обычно улучшается без лечения; назначение антигистаминных препаратов может быть полезным для уменьшения симптомов.

Ангионевротический отек, связанный с отеком гортани, может привести к летальному исходу. В случае, если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань с возможным возникновением обструкции дыхательных путей, необходимо срочное проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и / или поддержания проходимости дыхательных путей.

Пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, не был связан с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск возникновения ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

У пациентов во время лечения ингибиторами АПФ сообщалось о редких случаях возникновения интестинальной ангиоэдемы. У таких пациентов отмечался боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предварительного ангионевротического отека лица не наблюдалось и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз интестинальной ангиоэдемы было установлено во время компьютерной томографии или ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. При проведении дифференциального диагноза абдоминальной боли, возникающей у пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, необходимо учитывать возможность возникновения интестинальной ангиоэдемы (см. Раздел «Побочные реакции»).

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Начинать применение сакубитрила/ валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом / вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное применение других ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрила) и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом) у пациентов, которые применяют периндоприл, следует провести тщательную оценку соотношения польза / риск.

*Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус):* у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус), возможно повышение риска развития ангионевротического отека (например отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без) ( см. раздел «Взаимодействие с другими

лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Анафилактоидные реакции во время плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Сообщалось о редких случаях возникновения опасных для жизни анафилактических реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрансульфатом. Развития анафилактоидных реакций можно избежать, если перед проведением каждого плазмафереза временно прекращать лечение ингибиторами АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизирующей терапии. Сообщалось о возможности возникновения анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации содержащих пчелиный яд. Этих реакций можно избежать при временном прекращении применения ингибиторов АПФ, но реакции могут возникнуть вновь при неосторожном возобновлении лечения.

*Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия.* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении / агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска нейтропения возникает редко. Периндоприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессоров, аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. В некоторых таких пациентов отмечалось развитие серьезных инфекционных заболеваний, иногда - резистентных к интенсивной антибиотикотерапии. Если периндоприл назначают таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо сообщать о любых проявлениях инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

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

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).* Существуют данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому

двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при частом тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

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

#### Меры предосторожности, связанные с периндоприлом

*Гипотензия.* Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией и чаще возникает у пациентов с гиповолемией, например, при терапии диуретиками, при бессолевой диеты, при гемодиализе, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »). Пациентам с высоким риском возникновения симптоматической гипотензии, а также пациентам с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта, во время лечения Би-Престариум следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек , а также концентрацию калия в сыворотке крови. При возникновении гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и при необходимости ввести внутривенно 0,9% раствор хлорида натрия. Транзиторная гипотензия в начале лечения не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжать после восстановления ОЦК и нормализации артериального давления.

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

*Нарушение функции почек.* При почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл / мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из компонентов препарата (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Рутинный мониторинг уровня калия и креатинина в крови является частью обычной медицинской практике для пациентов с нарушением функции почек (см. Раздел «Побочные реакции»). На фоне приема ингибиторов АПФ у некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки возможно обратимое повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. Это более характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск возникновения тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых до начала лечения не было выявлено реноваскулярная заболеваний, развивалось повышение мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприл назначали одновременно с диуретиком. Это более характерно для пациентов с уже существующим нарушением функции почек.

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

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

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

*Хирургическое вмешательство / анестезия.* При хирургическом вмешательстве или при проведении анестезии, особенно при применении анестетика, который приводит к снижению артериального давления, Би-Престариум может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного

высвобождения ренина. Препарат следует отменить за один день до хирургического вмешательства. Если развилась гипотензия и считается, что она вызвана именно этим механизмом, состояние больного можно нормализовать увеличением объема циркулирующей крови.

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов на фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст (70 лет), сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), с пищевыми добавками, содержащими калий, или заменителями соли с калием; или прием других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм / сульфаметоксазол). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальный аритмии. Если одновременное применение периндоприла и любой из вышеупомянутых веществ считается уместным, их следует применять с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты с сахарным диабетом, принимающих пероральные сахароснижающие средства или получают инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Меры предосторожности, связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина в состоянии гипертонического криза доказано не было.

*Сердечная недостаточность.* Таким пациентам назначать амлодипин следует с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III - IV функциональных классов по NYHA) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с применением плацебо (см. Раздел «Фармакодинамика»). Антагонисты кальция, включая амлодипин, необходимо назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной



недостаточностью, так как они могут повышать риск развития кардиоваскулярных событий и летальности в будущем.

*Печеночная недостаточность.* У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина является удлинённым и значение AUC-высокое; рекомендации по дозированию не определены. Поэтому лечение амлодипином необходимо начинать с низких доз и с осторожностью как в начале лечения, так и при повышении доз. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени может потребоваться постепенный подбор доз и тщательный мониторинг.

*Пациенты пожилого возраста.* Повышать дозу пациентам пожилого возраста нужно с осторожностью (см. Разделы «Фармакодинамика» и «Способ применения и дозы»).

*Почечная недостаточность.* Таким пациентам амлодипин можно применять в обычных дозах. Колебания концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Меры предосторожности, связанные с фиксированной комбинацией Би-Престариум

*Вспомогательные вещества.* В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, общим дефицитом лактазы Не рекомендуется его назначать.

*Взаимодействия.* Одновременное применение лития, калийсберегающих препаратов, пищевых добавок, содержащих калий, или дантролена с препаратом Би-Престариум не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Исследования о влиянии препарата Би-Престариум на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводились. Амлодипин может оказать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Возможно нарушение реакции водителя в случае возникновения головокружения, головной боли, слабости, утомляемости или тошноты. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

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

Применение препарата Би-Престариум противопоказано в период беременности.

Применение препарата Би-Престариум не рекомендуется в период кормления грудью. В случае необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить.

### Беременность

*Периндоприл.* Применение ингибиторов АПФ противопоказано в период беременности. Убедительных эпидемиологических доказательств тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности нет; однако нельзя исключать небольшое повышение этого риска. В случае, если продолжение лечения ингибиторами АПФ считается обязательным, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивных препаратов, которые имеют подтвержденные данные о безопасности применения в период беременности. Если в период лечения подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным. Известно, что прием ингибиторов АПФ во время II и III триместров беременности приводит к фетотоксичности (нарушение функции почек, маловодие, замедление формирования костной ткани черепа) и к неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если же ингибиторы АПФ принимали с II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование функции почек и строения черепа новорожденного. За новорожденными, чьи матери в период беременности принимали ингибиторы АПФ, следует наблюдать для своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии.

*Амлодипин.* Безопасность применения амлодипина беременными женщинами не установлено. В исследованиях на животных токсическое воздействие на репродуктивность наблюдался при введении высоких доз. Применение препарата в период беременности рекомендуется только в случае отсутствия безопасного альтернативного лечения и когда заболевание имеет больший риск для беременной и плода.

### Кормление грудью

*Периндоприл.* Не рекомендуется применение периндоприла в период кормления грудью в связи с отсутствием данных. Во время кормления грудью желательно назначить альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или

недоношенного младенца.

*Амлодипин.* Амлодипин проникает в грудное молоко. Доза, полученная младенцем, оценивалась на мижквартильный основе и находится в диапазоне 3-7% с максимальным значением 15% от принятой матерью дозы. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. Решение о продлении / прекращении кормления грудью или продолжение / прекращение лечения амлодипином следует принимать, учитывая пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от лечения амлодипином для матери.

### Фертильность

*Периндоприл.* Влияние на репродуктивную функцию или фертильность отсутствует.

*Амлодипин.* Об обратных биохимических изменениях в головке сперматозоида сообщалось в некоторых пациентах, которые лечились блокаторами кальциевых каналов. Клинические данные относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточны. Известно, что в исследовании на крысах было выявлено побочного действия на фертильность самцов.

### **Способ применения и дозы**

Для перорального применения.

Взрослым следует назначать по 1 таблетке в день однократно, желательно утром перед приемом пищи. Таблетка не подлежит разделу.

Дозу следует подбирать индивидуально для каждого пациента с учетом показаний для применения, течения заболевания и показателей артериального давления. Максимальная суточная доза - 1 таблетка Би-ПРЕСТАРИУМ® 10 мг / 10 мг в сутки.

По пациентам из групп риска см. «Особенности применения».

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты пожилого возраста (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Вывод периндоприлата снижается у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов пожилого возраста, поэтому во время лечения необходимо проводить регулярный контроль уровня креатинина и калия.

Би-Престариум можно назначать пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 60$  мл / мин и не следует назначать пациентам с клиренсом креатинина  $<60$  мл / мин. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор дозы каждого из

компонентов препарата в отдельности.

При хорошей переносимости дозы амлодипина является одинаковым для молодых пациентов и пациентов пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста рекомендуется обычный режим дозирования, но повышать дозу необходимо с осторожностью.

Концентрация амлодипина в плазме крови не зависит от степени нарушения функции почек.

Амлодипин не выводится при диализе.

*Нарушение функции печени (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).* Отсутствуют рекомендации по дозированию для пациентов с легкой и умеренным нарушением функции печени, поэтому подбирать дозу нужно осторожно, начинать терапию следует с низких доз (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Для выбора оптимальной начальной и поддерживающей дозы лекарственного средства пациентам с нарушением функции печени необходимо отдельно подбирать дозу амлодипина и периндоприла. Исследования фармакокинетики амлодипина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводились. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени прием амлодипина следует начинать с низких доз, которые повышают постепенно.

## **Дети**

Би-Престариум не рекомендуется назначать детям из-за отсутствия исследований при участии этой группы пациентов.

## **Передозировка**

О случаях передозировки препарата Би-Престариум не сообщалось. Данные по сознательного передозировки амлодипина ограничены. Симптомы: имеющиеся данные предполагают, что прием очень больших доз может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и вероятного возникновения рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной, возможно, длительную системную гипотензию и шок с летальным исходом.

Лечение клинически выраженная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активного кардиоваскулярной помощи, в частности частого мониторинга функции сердца и дыхательной функции, предоставление пациенту горизонтальное положение с приподнятыми нижними конечностями, и требует внимательного слежения за объемом циркулирующей крови и мочеотделением.

Назначение вазоконстриктора может быть полезным для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, если отсутствуют противопоказания. Введение кальция глюконата может помочь устранению последствий блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях уместно промывание желудка. Исследования с участием добровольцев показало, что прием активированного угля через 2 часа после приема 10 мг амлодипина снижает скорость абсорбции амлодипина в организме. В системном кровообращении амлодипин имеет высокий уровень связывания с белками крови, поэтому назначение гемодиализа неэффективно.

Информация о передозировке периндоприла ограничена. При передозировке ингибиторов АПФ могут возникнуть гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, тревога и кашель.

При передозировке рекомендуется введение раствора хлорида натрия 0,9%. При возникновении гипотензии пациенту необходимо принять горизонтальное положение. Следует рассмотреть возможность проведения инфузии с ангиотензина II и / или введения катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. Раздел «Особенности применения»). При возникновении устойчивой к лечению брадикардии возможно применение искусственного водителя ритма. Необходим постоянный мониторинг основных показателей жизнедеятельности, концентрации электролитов и креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось при отдельном применении периндоприла и амлодипина, являются: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), извращение вкуса (дисгевзия), парестезии, нарушения зрения (включая двоение), звон в ушах, вертиго, пальпитация, приливы, гипотензия (и связанные с ней симптомы), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменение ритма дефекации, диарея, запор, зуд, сыпь, сыпь, отек суставов (отек лодыжек), спазмы мышц, повышенная утомляемость, астения.

Во время клинических исследований и / или послерегистрационного применения периндоприла или амлодипина отдельно наблюдались нижеприведенные побочные реакции, которые классифицированы в соответствии со словарем стандартизированной медицинской терминологии MedDRA по системам организма с такой частотой возникновения: очень часто ( $\geq 1 / 10$ ); часто ( $\geq 1 / 100$ )

до  $<1/10$ ); нечасто ( $> 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко ( $> 1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко ( $<1/10000$ ); частота неизвестна (нельзя определить по имеющейся информации).

*Инфекции и инвазии:* ринит (редко - амлодипин, очень редко - периндоприл).

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия (редко \* - периндоприл) лейкопения / нейтропения (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); агранулоцитоз или панцитопения (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); тромбоцитопения (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); энзимоспецифичная гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность (очень редко - амлодипин часто - периндоприл).

*Со стороны обмена веществ и метаболизма:* гипогликемия (нечасто \* - периндоприл) (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»); гиперкалиемия, что исчезает после отмены препарата (нечасто \* - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); гипонатриемия (нечасто \* - периндоприл) гипергликемия (очень редко - амлодипин).

*Со стороны психики:* бессонница (редко - амлодипин) нарушения настроения (включая тревогу) (часто - амлодипин и периндоприл) депрессия (редко - амлодипин) нарушения сна (часто - периндоприл).

*Со стороны нервной системы:* сонливость (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин нечасто \* - периндоприл) головокружение (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин и периндоприл) головная боль (особенно в начале лечения) (часто - амлодипин и периндоприл) извращение вкуса (дисгевзия) (часто - амлодипин, часто - периндоприл) тремор (часто - амлодипин) гипоэстезия (часто - амлодипин) парестезии (часто - амлодипин, часто - периндоприл) обморок (редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) спутанность сознания (редко - амлодипин, очень редко - периндоприл) гипертонус (очень редко - амлодипин) периферическая нейропатия (очень редко - амлодипин) цереброваскулярные события могут возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидные симптомы) (частота неизвестна - амлодипин).

*Со стороны органа зрения:* нарушение зрения (часто - амлодипин и периндоприл) двоение (часто - амлодипин).

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* звон в ушах (редко - амлодипин, часто - периндоприл) вертиго (часто - периндоприл).

*Со стороны сердца:* пальпитация (часто - амлодипин нечасто \* - периндоприл) тахикардия (редко \* - периндоприл) стенокардия (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); инфаркт миокарда может возникать вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска (очень редко - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий) (часто - амлодипин, очень редко - периндоприл).

*Со стороны сосудов:* приливы (часто - амлодипин) гипотензия (и связанные с ней симптомы) (часто - амлодипин, часто - периндоприл) васкулит (очень редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) феномен Рейно (частота неизвестна - периндоприл).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка (часто - амлодипин и периндоприл) кашель (часто - амлодипин, часто - периндоприл) бронхоспазм (редко - периндоприл) эозинофильная пневмония (очень редко - периндоприл).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* гиперплазия десен (очень редко - амлодипин) боль в животе (часто - амлодипин и периндоприл) тошнота (часто - амлодипин и периндоприл) рвота (часто - амлодипин, часто - периндоприл) диспепсия (часто - амлодипин и периндоприл) изменение ритма дефекации (часто - амлодипин) сухость во рту (редко - амлодипин и периндоприл) диарея (часто - амлодипин и периндоприл) запор (часто - амлодипин и периндоприл) панкреатит (очень редко - амлодипин и периндоприл) гастрит (очень редко - амлодипин).

*Со стороны пищеварительной системы:* гепатит, желтуха (очень редко - амлодипин) цитолитический или холестатический гепатит (очень редко - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); повышение уровня печеночных ферментов (преимущественно вызваны холестаазом) (очень редко - амлодипин).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* ангионевротический отек Квинке (очень редко - амлодипин) ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и / или гортани (очень редко -

амлодипин часто - периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); мультиформная эритема (очень редко - амлодипин и периндоприл) алопеция (редко - амлодипин) пурпура (часто - амлодипин) обесцвечивание кожи (часто - амлодипин) гипергидроз (часто - амлодипин и периндоприл) зуд (часто - амлодипин, часто - периндоприл) сыпь, сыпь (редко - амлодипин, часто - периндоприл) крапивница (часто - амлодипин и периндоприл) (см. раздел «Особенности применения»); фотосенсибилизация (очень редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) пемфигоид (нечасто \* - периндоприл) усиление симптомов псориаза (редко - периндоприл) синдром Стивенса - Джонсона (очень редко - амлодипин) эксфолиативный дерматит (очень редко - амлодипин) токсический эпидермальный некролиз (частота неизвестна - амлодипин).

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* отек суставов (отек лодыжек) (часто - амлодипин) артралгия (иногда - амлодипин нечасто \* - периндоприл) миалгия (редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) спазмы мышц (часто - амлодипин и периндоприл) боль в спине (часто - амлодипин).

*Со стороны мочевыделительной системы:* нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия (учащенное мочеиспускание) (часто - амлодипин) почечная недостаточность (часто - периндоприл) острая почечная недостаточность (очень редко - периндоприл).

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* эректильная дисфункция (редко - амлодипин и периндоприл) гинекомастия (редко - амлодипин).

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* отеки (часто - амлодипин) периферические отеки (нечасто \* - периндоприл) повышенная утомляемость (часто - амлодипин) боль в грудной клетке (редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) астения (часто - амлодипин и периндоприл) боль (часто - амлодипин) недомогание (редко - амлодипин нечасто \* - периндоприл) гипертермия (редко \* - периндоприл).

*Результаты лабораторных исследований:* увеличение массы тела, уменьшение массы тела (редко - амлодипин) повышение уровня мочевины в крови (редко \* - периндоприл) повышение уровня креатинина в крови (редко \* - периндоприл) повышение уровня билирубина в крови (редко - периндоприл) повышение уровня печеночных ферментов (редко - периндоприл) снижение уровня гемоглобина и гематокрита (очень редко - периндоприл).

*Повреждения, отравления и осложнения при проведении процедур:* падение (нечасто \* - периндоприл).



\* Частоту было рассчитано по данным спонтанных сообщений о побочных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований.

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

#### Сообщение о подозреваемых побочные реакции

Сообщение о подозреваемых побочные реакции в послерегистрационный период лекарственного средства является важным. Это позволяет вести непрерывный мониторинг соотношения польза / риск применения препарата. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать через национальную систему сообщений о каких-либо подозреваемые побочные реакции.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить таблетки в плотно закрытом контейнере. Не требует особых температурных условий хранения.

#### **Упаковка**

По 30 таблеток в контейнере для таблеток; по 1 контейнера для таблеток в коробке из картона.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Сервье (Ирландия) Индастрис Лтд.

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

Манилендз, Горей Роуд, Арклоу, Ко. Уиклоу, Ирландия.

## **Источник инструкции**

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