

**УТВЕРЖДЕНА**  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
Фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «03» марта 2022 г.  
№N049203, N049204,  
N049205, N049206

## **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

### **Торговое наименование**

Престанс®

### **Международное непатентованное название**

Нет

### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, 5 мг/5 мг, 10 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/10 мг

### **Фармакотерапевтическая группа**

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. АКФ ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов. Периндоприл и амлодипин.

Код АТХ С09ВВ04

### **Показания к применению**

Престанс показан для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией и/или стабильной ишемической болезнью сердца, у которых надлежащий контроль заболевания достигнут с помощью одновременного применения периндоприла и амлодипина в тех же дозах.

### ***Перечень сведений, необходимых до начала применения***

#### ***Противопоказания***

*Связанные с периндоприлом:*

- гиперчувствительность к действующему веществу или другим ингибиторам АКФ, производным дигидропиридина и другим компонентам препарата

- ангионевротический отек на фоне предыдущей терапии ингибиторами АКФ в анамнезе
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек,
- второй и третий триместры беременности
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)
- одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Престанс необходимо выдержать интервал не менее 36 часов.
- экстракорпоральные лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями
- значимый двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии в единственной функционирующей почке
- лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- детский возраст до 18 лет

*Связанные с амлодипином:*

- тяжелая гипотензия
- гиперчувствительность к действующему веществу или другим ингибиторам АКФ, производным дигидропиридина и другим компонентам препарата
- шок, в т.ч. кардиогенный
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, значительный стеноз аорты)
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

*Связанные с препаратом Престанс<sup>®</sup>*

Все вышеуказанные противопоказания, связанные с каждым из компонентов в отдельности, распространяются на фиксированную комбинацию Престанс<sup>®</sup>.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

***Связанные с периндоприлом***

*Повышенная чувствительность/ангионевротический отек*

У пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью выведение препарата замедлено, в связи с чем следует часто контролировать уровень калия и креатинина.

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с нарушениями функции печени. В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался развитием холестатической желтухи с прогрессированием в фульминантный некроз печени, иногда заканчивающийся летальным исходом. Механизм этого синдрома неясен. Пациенты, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень «печеночных» ферментов, должны прекратить прием ингибитора АКФ.

Поступали редкие сообщения об ангионевротическом отеке лица, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, конечностей у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, включая периндоприл. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятно обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь, которая может включать назначение адреналина и/или поддержание свободных дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов. Имеются отдельные сообщения об ангионевротическом отеке кишечника, проявляющемся болью в животе, тошнотой, рвотой или без них. Симптомы прекращались после отмены приема ингибитора АКФ. Кишечный ангиоотек следует дифференцировать с болями другой этиологии.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано ввиду повышенного риска возникновения ангиоэдемы. Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Если лечение сакубитрилом/валсартаном прекращено, то лечение периндоприлом нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Одновременное применение ингибиторов АКФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АКФ

*Анафилактикоидные реакции при проведении процедур афереза липопротеина низкой плотности (ЛПНП)*

Во время проведения процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением сульфата декстрана риск возникновения анафилактикоидных реакций у пациентов повышается. Следует избегать назначения ингибиторов АКФ таким пациентам. Прием препарата Престанс® приостанавливают за сутки до начала афереза ЛПНП.

*Анафилактические реакции во время десенсибилизации*

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Престанс® пациентам с аллергическими заболеваниями и проходящим курс десенсибилизирующей терапии, а также избегать его применения при проведении иммунотерапии аллергенами из яда насекомых. С целью снижения риска развития анафилактикоидных реакций терапию препаратом

Престанс® прекращают как минимум за сутки до начала курса десенсибилизирующей терапии.

#### *Нейтропения /Агранулоцитоз /Тромбоцитопения /Анемия*

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией печени и отсутствием других осложняющих факторов, нейтропения наступает редко. При приеме периндоприла следует соблюдать крайнюю осторожность пациентам с сосудистыми заболеваниями и проходящими терапию иммунодепрессантами, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности, при уже имеющихся нарушениях функции печени. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции. В отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась безуспешной. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг подсчета лейкоцитов и проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, жар).

#### *Реноваскулярная гипертензия:*

Есть повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности, когда пациент с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии в единственной функционирующей почке получает лечение ингибиторами АКФ (ангиотензин-превращающий-фермент). Лечение диуретиками может быть способствующим фактором. Потеря функции почек может возникнуть лишь с незначительными изменениями в креатинине сыворотки даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Одновременное применение ингибиторов АКФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC увеличиваются. Рекомендованные дозы для них не установлены, поэтому назначение амлодипина этим пациентам нужно начинать с низких доз и соблюдать осторожность, как при первичном

лечении, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени следует проводить последовательно подбор дозы.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### ***Связанные с периндоприлом***

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС.

#### ***Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека***

Одновременное применение ингибиторов АКФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов.

Одновременное применение ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека

#### ***Препараты, вызывающие гиперкалиемию***

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Престанс®. Некоторые препараты или фармакотерапевтические группы препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарины, иммуннодепрессанты, например циклоспорин и такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Престанс® с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

***Совместное применение противопоказано***

*Алискирен*: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*Экстракорпоральные лечения*: Экстракорпоральные лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилнитрильные мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности декстран сульфатом ввиду повышенного риска возникновения тяжелых анафилактоидных реакций. Если требуется такое лечение, то следует принимать во внимание применение другого типа диализной мембраны или другой класс гипотензивного препарата.

*Совместное применение не рекомендуется*

*Алискирен* у пациентов не страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

*Совместное применение с ингибитором АКФ и блокатором рецепторов ангиотензина*

Двойная блокада (например, сочетание ингибитора АКФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) возможна только в отдельных случаях при тщательном контроле почечной функции, уровня калия и артериального давления.

*Эстрамустин* риск увеличения нежелательных явлений, например ангионевротического отека (отек Квинке).

*Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), соли калия*

гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект).

Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с вышеупомянутыми препаратами. Если сопутствующее применение этих препаратов все же показано, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

*Литий* при комбинированном приеме лития и ингибиторов АКФ отмечались случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и случаи токсичности (тяжелая нейротоксичность). Сочетание периндоприла и лития не рекомендуется. Если комбинированный прием необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Совместное применение требует особой осторожности*

*Диуретики без калийсберегающих свойств*

После начала терапии ингибитором АКФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для снижения риска

гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным увеличением.

*При артериальной гипертензии*, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АКФ с последующим возобновлением приема диуретика без калийсберегающих свойств или начать прием ингибитора АКФ в низкой дозе с постепенным увеличением.

*При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками* прием ингибитора АКФ следует начать с очень низкой дозы, возможно, после снижения дозы диуретика без калийсберегающих свойств. Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АКФ следует контролировать почечную функцию (уровень креатинина).

*Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)*

Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АКФ для лечения сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40% и с использованием ранее ингибиторов АКФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов. Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль калиемии и креатинемии, сначала раз в неделю, а затем раз в месяц.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту  $\geq 3$  г/сут:*

При одновременном назначении ингибиторов АКФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (т.е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно снижение антигипертензивного эффекта. Совместное применение ингибиторов АКФ и НПВП может привести к ухудшению почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Такое сочетание препаратов следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и проводить регулярный контроль функции почек, как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.

*Совместное применение требует осторожности*

*Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

## *Золото*

Поступали редкие сообщения о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) у пациентов, проходящих инъекционную терапию препаратами золота (ауротиомалат натрия) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ, включая периндоприл.

## ***Связанные с амлодипином***

*Совместное применение не рекомендуется*

*Совместное применение требует особой осторожности*

Индукторы CYP3A4: после совместного применения с известными индукторами CYP3A4 может измениться концентрация амлодипина в плазме. В связи с этим следует контролировать артериальное давление, также может потребоваться коррекция дозы во время и после комбинированной терапии, особенно мощными индукторами CYP3A4 (рифампицин, *Hypericum perforatum* [зверобой продырявленный])

Ингибиторы CYP3A4: совместное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могут способствовать существенному росту экспозиции амлодипина. Клиническое проявление этих ФК вариаций может быть выражено сильнее у пожилых людей. В связи с этим может потребоваться контроль клинического состояния и коррекция доз.

У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, возрастает риск гипотензии. При совместном назначении амлодипина и кларитромицина рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

*Совместное применение требует внимания*

Гипотензивный амлодипина усиливает гипотензивный эффект других лекарственных препаратов с антигипертензивными свойствами.

## *Такролимус*

при совместном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в крови. Для профилактики токсичности такролимуса при назначении амлодипина пациенту, принимающему такролимус, требуется контролировать концентрацию такролимуса в крови и корректировать его дозу при необходимости.

## *Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR)*

Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) являются субстратами CYP3A. Амлодипин – слабый ингибитор CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать экспозицию ингибиторов mTOR.

## *Циклоспорин*



Исследований взаимодействия между циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или других групп не проводилось, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось различное повышение концентрации циклоспорина на спаде терапевтической активности (в среднем на 0% – 40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих амлодипин, следует контролировать концентрацию циклоспорина и снижать его дозу при необходимости.

#### Симвастатин

совместное многократное применение 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводило к повышению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

#### Другие комбинации

Взаимодействия с другими препаратами амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

Применение амлодипина совместно с употреблением грейпфрута и грейпфрутового сока не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может повышаться биодоступность, что усиливает гипотензивное действие.

#### ***Связанные с препаратом Престанс®***

##### *Совместное применение требует особой осторожности*

Баклофен: усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.

##### *Совместное применение требует внимания*

- Антигипертензивные препараты (такие как бета-блокаторы) и сосудорасширяющие средства: одновременный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина. Совместное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления и, следовательно, такие сочетания следует назначать с осторожностью.
- Кортикостероиды и тетракозактид уменьшают гипотензивное действие препарата Престанс® (задержка воды и соли, вызванная действием кортикостероидов).
- Альфа-блокаторы (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного эффекта и повышенный риск развития ортостатической гипотензии.
- Амифостин усиливает гипотензивное действие амлодипина.
  - Комбинированный прием с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими препаратами, анестезирующими препаратами и  $\alpha$ -блокаторами (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)

может привести к усилению гипотензивного эффекта и повышению риска развития ортостатической гипотензии.

### ***Специальные предупреждения***

#### *Связанные с периндоприлом*

#### *Первичный гиперальдостеронизм*

Обычно пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не будут иметь реакцию на противогипертонические препараты, действующие через ингибирование ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение этого препарата не рекомендуется.

*Беременность* прием ингибиторов АКФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ необходимо, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

#### *Гипотензия*

Ингибиторы АКФ могут вызвать падение АД, чаще у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным содержанием соли, пациентов на диализе, страдающих рвотой или диареей) или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией. У таких пациентов следует тщательно контролировать уровень АД, калия в сыворотке и функциональную активность почек. У пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, у которых сильное понижение артериального давления может вызвать инфаркт миокарда или инсульт.

В случае развития гипотензии необходимо положить пациента на спину и, при необходимости, внутривенно ввести 0,9% раствор хлорида натрия (9 мг/мл).

Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно уверенно продолжать после того, как артериальное давление снова повысилось вследствие увеличения ОЦК.

#### *Стеноз аорты и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и другие ингибиторы АКФ, периндоприл следует с особой осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка (стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией).

#### *Почечная недостаточность*

При наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина <60мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, принимающих ингибиторы АКФ, отмечены случаи преходящего повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке. При реноваскулярной гипертензии также повышен риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с гипертензией без явного предшествующего поражения сосудов почек отмечалось повышение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно оно носило незначительный и преходящий характер, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов, уже страдающих почечной недостаточностью.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях прием ингибиторов АКФ сопровождался синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивается летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При развитии желтухи или значительного увеличения печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, следует прекратить прием ингибиторов АКФ и провести соответствующее медицинское обследование.

#### *Расовая принадлежность*

У пациентов негроидной расы гипотензивное действие периндоприла может быть менее выражено, чем у пациентов другой расы (возможно, это связано с тем, что гипертензия у пациентов негроидной расы очень часто протекает на фоне низкого уровня ренина).

#### *Кашель*

Во время лечения ингибиторами АКФ у пациента может возникнуть сухой непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата.

#### *Хирургическое вмешательство/общая анестезия*

При планируемом хирургическом вмешательстве с анестезией следует прекратить лечение препаратом Престанс® за 1 день до операции.

#### *Гиперкалиемия*

У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, включая периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Ингибиторы АКФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Отмечены случаи повышения уровня калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, пожилых пациентов (старше 70 лет), пациентов с сахарным диабетом, гиповолемией, декомпенсацией сердечной деятельности, метаболическим ацидозом, принимающих калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли, а также другие препараты, повышающие уровень калия

(например, гепарины, ко-тримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АКФ) и особенно антагонисты альдастерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. . Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. При необходимости одновременного применения препарата с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке.

#### *Пациенты с диабетом*

Необходимо регулярно проводить мониторинг уровня гликемии у пациентов, принимающих пероральные сахароснижающие препараты и инсулин.

#### *Связанные с амлодипином*

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлены.

#### *Сердечная недостаточность*

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью требует осторожности.

Следует с осторожностью применять блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут в будущем повысить риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

#### *Печеночная недостаточность*

Период полувыведения амлодипина и значения AUC у пациентов с нарушенной функцией печени увеличены; рекомендации по дозировке отсутствуют. В связи с этим прием амлодипина следует начинать с низкой дозы и соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленное титрование и тщательный мониторинг.

#### *Пожилые возраст*

У пожилых пациентов повышать дозу следует с осторожностью

#### *Почечная недостаточность*

у таких пациентов амлодипин может применяться в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится путем диализа.

### *Связанные с препаратом Престанс®*

Все указанные выше предупреждения относительно каждого компонента касаются и комбинированного препарата Престанс® с фиксированной дозой.

#### *Вспомогательные вещества*

Ввиду содержания лактозы, данный препарат не должны принимать пациенты с редко встречающимися проблемами наследственной непереносимости галактозы, плохой абсорбцией глюкозы-галактозы или общей недостаточностью лактазы.

#### *Взаимодействие*

Комбинированный прием препарата Престанс® с литием, калийсберегающими препаратами, калиевыми добавками и дантроленом не рекомендуется.

#### *Особенности влияния на способность к управлению автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения. Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное воздействие на способность управлять автомобилем и использовать машины. При возникновении головокружения, головной боли, утомляемости, усталости и тошноты скорость реакции может быть снижена.

Влияние препарата Престанс® на способность управлять автомобилем и использовать машины не изучалось.

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

Прием препарата Престанс® в первый триместр беременности не рекомендуется. Прием препарата Престанс® во время второго и третьего триместра беременности противопоказан. Прием препарата Престанс® при кормлении грудью не рекомендуется.

#### *Беременность*

##### *Связанный с периндоприлом*

При приеме ингибиторов АКФ во время первого триместра беременности не позволяют сделать определенных выводов, тем не менее, некоторой доли риска исключить нельзя. Если продолжение терапии ингибиторами АКФ не считается абсолютно необходимым, то пациентам, планирующие беременность, должны перейти на альтернативный гипотензивный препарат, безопасный профиль которого при беременности был установлен. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативный вид лечения.

Известно, что прием ингибиторов АКФ во втором и третьем триместре беременности у человека приводит к токсичности плода (пониженная функция почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АКФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа. Если мать во время беременности принимала ингибиторы АКФ, то младенец должен находиться под пристальным наблюдением на предмет гипотензии.

#### *Связанный с амлодипином*

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

#### *Кормление грудью*

#### *Связанные с периндоприлом*

В период кормления грудью не рекомендуется назначать периндоприл. При кормлении, особенно новорожденных или недоношенных детей, следует отдавать предпочтение альтернативным методам лечения с установленным профилем безопасности.

#### *Связанные с амлодипином*

Амлодипин проникает в грудное молоко. Новорожденный получает долю материнской дозы, межквартильный размах которой оценивается в 3 – 7%, максимум 15%. Влияние амлодипина на новорожденных неизвестно.

При принятии решения о продолжении / прекращении кормления грудью или продолжении / прекращении терапии амлодипином следует учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии амлодипином для матери.

#### *Фертильность*

#### *Связанные с периндоприлом*

Достаточных клинических данных о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность нет.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения. Амлодипин мало или незначительно влияет на способность вождения автотранспорта и управления машинным оборудованием. На реакцию пациента могут негативно влиять головокружение, головная боль, усталость, утомляемость или тошнота. Влияния препарата Престанс® на способность вождения автотранспорта и управления машинным оборудованием не проводилось.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Взрослым: Престанс® принимают внутрь по 1 таблетке в день, желательно утром перед едой. Максимальная разовая и суточная доза - 1 таблетка.

Фиксированная комбинация не подходит для начальной терапии. При необходимости рекомендуется индивидуальный подбор дозы препарата Престанс® или замена свободной комбинацией.

*Пациенты с нарушением почечной функции и пожилые пациенты:*

Выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с почечной недостаточностью. Поэтому обычное медицинское наблюдение должно включать частый мониторинг уровня креатинина и калия.

При клиренсе креатинина (КК)  $\geq 60$  мл/мин коррекции дозы не требуется. Для пациентов с клиренсом креатинина  $< 60$  мл/мин рекомендуется индивидуальное титрование дозы отдельных компонентов. Амлодипин, применяемый в аналогичных дозах у пожилых и у более молодых пациентов, переносится одинаково хорошо. Для пожилых пациентов рекомендуются обычные режимы дозирования, но повышение дозировки требует осторожности. Между изменением плазменной концентрации амлодипина и степенью нарушения почечной функции корреляции не наблюдается. Амлодипин не выводится путем диализа.

Длительность терапии устанавливается врачом индивидуально.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Рекомендации для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени установлены не были, поэтому дозу следует выбирать осторожно и начинать прием с самой низкой из имеющихся доз. Для того, чтобы определить оптимальную начальную и поддерживающую дозы для пациентов с нарушением функции печени, следует проводить индивидуальный подбор доз с использованием свободной комбинации амлодипина и периндоприла.

*Дети и подростки*

Не следует назначать Престанс<sup>®</sup> детям и подросткам до 18 лет, так, как эффективность и переносимость комбинации периндоприла и амлодипина у этой категории пациентов установлены не были.

**Метод и путь введения**

Пероральный прием

**Меры, которые необходимо принять в случае передозировки**

*Симптомы:* имеющиеся данные указывают на то, что сильная передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о значительной и, возможно, длительной системной гипотензии вплоть до шока с летальным исходом.

*Лечение.* При клинически выраженной гипотензии, вызванной передозировкой амлодипина, необходима активная поддержка сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль сердечной и дыхательной функции, наблюдение за ОЦК и объемом выделяемой мочи. Также необходимо приподнять нижние конечности.

Сосудосуживающие препараты могут помочь восстановить сосудистый тонус и артериальное давление, при условии отсутствия противопоказаний. Внутривенное введение глюконата кальция может быть полезным для устранения последствий блокады кальциевых каналов.

Промывание желудка, прием активированного угля в течение 2 часов после приема амлодипина 10 мг приводил к снижению уровня абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы, эффект от диализа представляется маловероятным.

При передозировке ингибиторов АКФ проявляется следующими симптомами: гипотензия, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога и кашель. При передозировке рекомендуется проводить внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора. В случае развития гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение. При возможности, следует рассмотреть вариант лечения ангиотензином II в виде инфузии и/или внутривенного введения катехоламинов. Периндоприл выводится из системного кровообращения гемодиализом. В случае брадикардии, резистентной к терапии, показано проведение электрокардиостимуляции. Следует постоянно контролировать жизненно важные показатели, уровень электролитов и креатинина в сыворотке.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

В случае необходимости можно обратиться за консультацией к медицинскому работнику.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

При приеме периндоприла и амлодипина по отдельности наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: отеки, сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушение вкусового восприятия, парестезия, нарушение зрения (в том числе диплопия), звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу, гипотензия (и связанные с ней явления), одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки в области суставов (отек лодыжек), мышечные спазмы, утомляемость, астения.

*Очень Часто* (встречаются примерно у более 10% пациентов):



- отек
- Часто* (встречаются у более 1%, но менее 10% пациентов):
- сонливость (особенно в начале лечения), головокружение (особенно в начале лечения), головная боль (особенно в начале лечения)
- нарушение зрения, диплопия
- вертиго
- учащенное сердцебиение
- приливы крови к лицу
- одышка
- боль в животе, тошнота, диспепсия, изменения в перистальтике кишечника диарея, запор
- отеки в области суставов (отек лодыжек)
- мышечные спазмы
- повышенная утомляемость
- астения
- Нечасто* (встречаются у более 0,1%, но менее 1% пациентов):
- ринит
- эозинофилия\*
- гипогликемия\*, гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата\*, гипонатриемия\*,
- бессонница, изменение настроения (включая тревожность), депрессия, нарушения сна
- нарушение вкусового восприятия, тремор, гипестезия, парестезия, обморок
- звон в ушах
- тахикардия \*
- аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
- гипотензия (и связанные с ней явления)
- кашель, бронхоспазм
- рвота
- сухость во рту
- алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница
- пемфигоид \*
- артралгия \*, миалгия
- боль в спине
- нарушения мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание
- почечная недостаточность
- эректильная дисфункция, гинекомастия
- периферический отек \*

- боль в груди \*
- боль, общая слабость \*
- повышение температуры тела\*
- повышение веса, снижение веса
- повышение уровня мочевины в крови \*, повышение уровня креатинина в крови \*
- Редко* (встречаются у более 0,01%, но менее 0,1% пациентов)
- спутанность сознания
- обострение псориаза
- повышение уровня билирубина в крови
- повышение активности печеночных ферментов
- падение \*
- Очень редко* (встречаются у более 0,001%, но менее 0,01% пациентов)
- лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH,
- повышенная чувствительность
- гипергликемия
- гипертония, периферическая нейропатия, острое нарушение мозгового кровообращения, возможно вызванное чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска
- стенокардия, инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска
- васкулит
- эозинофильная пневмония
- гиперплазия десен
- панкреатит, гастрит
- гепатит, желтуха, цитолитический или холестатический гепатит, Повышение активности печеночных ферментов (как правило, на фоне холестаза)
- Отек Квинке, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани, мультиформная эритема
- фоточувствительность
- синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит
- острая почечная недостаточность  
снижение уровня гемоглобина и гематокрита
- Неизвестно*
- феномен Рейно
- Исключительно редко/ В единичных случаях и т.д.* (встречаются у менее 0,001% пациентов)
- экстрапирамидные нарушения (экстрапирамидный синдром)

– токсический эпидермальный некролиз

*\* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.*

Случаи синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ) были сообщены с другими ингибиторами АКФ. СНСАГ можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибитором АКФ, в том числе периндоприлом.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

*(указать информационную базу данных по нежелательным реакциям)*

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

*активные вещества*

*таблетки 5 мг/5 мг периндоприла аргинин 5 мг (эквивалентно 3,395 мг периндоприла)*

*амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно 5 мг амлодипина),*

*таблетки 10 мг/5 мг периндоприла аргинин 10 мг (эквивалентно 6,790 мг периндоприла)*

*амлодипина бесилат 6,935 мг (эквивалентно 5 мг амлодипина),*

*таблетки 5 мг/10 мг периндоприла аргинин 5 мг (эквивалентно 3,395 мг периндоприла)*


*амлодипина бесилат 13,870 мг (эквивалентно 10 мг амлодипина),*


*таблетки 10 мг/10 мг периндоприла аргинин 10 мг (эквивалентно 6,790 мг периндоприла)*


*амлодипина бесилат 13,870 мг (эквивалентно 10 мг амлодипина),*


*вспомогательные вещества* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

Таблетки 5 мг/5 мг: таблетки белого цвета, удлиненной формы, с маркировкой  на одной стороне и выдавленными цифрами «5/5» - на другой стороне

Таблетки 10 мг/5 мг: таблетки белого цвета, треугольной формы, с маркировкой  на одной стороне и выдавленными цифрами «10/5» - на другой стороне

Таблетки 5 мг/10 мг: таблетки белого цвета, квадратной формы, с маркировкой  на одной стороне и выдавленными цифрами «5/10» - на другой стороне

Таблетки 10 мг/10 мг: таблетки белого цвета, круглой формы, с маркировкой  на одной стороне и выдавленными цифрами «10/10» - на другой стороне

### **Форма выпуска и упаковка**

По 30 таблеток помещают в тубы полипропиленовые, с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток. Туба закрывается пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 2 г сиккативного геля.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия хранения**

Хранить в плотно закупоренном контейнере при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд,

Гори Роуд-Арклоу-Ко.Уиклоу, Ирландия

Тел: +00 35 3 4022 0800

[www.servier.com](http://www.servier.com)

### **Держатель регистрационного удостоверения**

Ле Лаборатуар Сервье

50, рю Карно

92284, Сюрен седекс, Франция

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

[www.servier.com](http://www.servier.com)



**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

**ТОО «Сервье Казахстан»**

050020, г. Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Электронная почта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)