

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин + Бисопролол

Регистрационный номер: ЛП-006242

Торговое наименование: Амлодипин + Бисопролол

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + бисопролол

Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку 5 мг + 5 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,94 мг, в пересчете на амлодипин основание – 5,00 мг; бисопролола фумарат – 5,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 83,06 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 4,00 мг; магния стеарат – 1,00 мг.

Состав на 1 таблетку 5 мг + 10 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,94 мг, в пересчете на амлодипин основание – 5,00 мг; бисопролола фумарат – 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 173,06 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг; магния стеарат – 2,00 мг.

Состав на 1 таблетку 10 мг + 5 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 13,88 мг, в пересчете на амлодипин основание – 10,00 мг; бисопролола фумарат – 5,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 171,12 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг; магния стеарат – 2,00 мг.

Состав на 1 таблетку 10 мг + 10 мг:

Действующие вещества: амлодипина безилат – 13,88 мг, в пересчете на амлодипин основание – 10,00 мг; бисопролола фумарат – 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 166,12 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг; магния стеарат – 2,00 мг.

Описание:

Дозировка 5 мг + 5 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с риской и фаской.

Дозировка 5 мг + 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской.

Дозировка 10 мг + 5 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с риской и фаской.

Дозировка 10 мг + 10 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с крестообразной риской и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + бета₁-адреноблокатор селективный).

Код АТХ: C07FB07

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Амлодипин+Бисопролол обладает выраженным антигипертензивным и антиангинальным эффектом благодаря взаимодополняющему действию двух действующих веществ: блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК) - амлодипина и селективного бета₁-адреноблокатора - бисопролола.

Механизм действия амлодипина

Амлодипин блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антигипертензивный эффект амлодипина обусловлен прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов, что ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванной курением).

При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении пациента «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко.

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие стенокардии и "ишемической" депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина (короткодействующие формы) и других нитратов.

Не обнаружено отрицательного влияния амлодипина на обмен липидов плазмы крови, глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови.

Механизм действия бисопролола

Бисопролол - селективный бета₁-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием и характеризуется лишь незначительным сродством к бета₂-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к бета₂-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, которые опосредуются через воздействие на бета₂-адренорецепторы. Избирательное действие бисопролола на бета₁-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона. Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Даже при применении бисопролола 1 раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря 10-12 часовому периоду полувыведения (T_{1/2}) из плазмы крови. Как правило, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели после начала лечения. Бисопролол снижает активность симпатoadреналовой системы, блокируя бета₁-адренорецепторы сердца.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает ударный объем сердца и, как следствие,

уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность составляет 64-80%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в крови (95 %), связывается с белками плазмы крови. Стах (максимальная концентрация) в плазме крови наблюдается через 6-12 часов. Равновесные концентрации достигаются после 7-8 дней терапии. Средний объем распределения составляет 20 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

Выведение состоит из двух фаз, $T_{1/2}$ конечной фазы 30 - 50 часов.

Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % - в неизменном виде, а 20-25 % - через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина.

Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Бисопролол

Всасывание

Бисопролол почти полностью (88%) всасывается из ЖКТ, одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию. Эффект «первичного прохождения» через печень незначителен (на уровне приблизительно 10%), что приводит к высокой биодоступности (88 %). Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч.

Распределение

Связь с белками плазмы крови около 30 %. Объем распределения – 3,5 л/кг. Общий клиренс – приблизительно 15 л/ч.

Метаболизм

Бисопролол метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации в печени (40%). Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro*, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95 %), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер – низкая.

Выведение

$T_{1/2}$ из плазмы крови (10-12 ч) обеспечивает эффективность в течение 24 ч после приема однократной ежедневной дозы. Бисопролол выводится из организма двумя путями, 50 % дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Около 98 % выводится почками, из них 50 % выводится в неизмененном виде; менее 2 % - через кишечник (с желчью).

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

Пожилый возраст

У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (для замещения амлодипина и бисопролола в тех же дозах при применении в монотерапии).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ;
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- гемодинамическая нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана;
- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла (СССУ) (в том числе синоатриальная блокада);
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин) до начала терапии;
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;

- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.);
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

ХСН (в т.ч. неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени тяжести, псориаз (в т.ч. в анамнезе), голодание (строгая диета), феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), нетяжелые формы бронхиальной астмы; бронхоспазм (в анамнезе); аллергические реакции (в анамнезе); одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней), одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Амлодипин+Бисопролол при беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и новорожденного. При необходимости применения препарата Амлодипин+Бисопролол в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Амлодипин

В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата не установлены, однако применение амлодипина при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3-7%, с максимумом 15%. О влиянии амлодипина на новорожденных неизвестно. При необходимости применения амлодипина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Бисопролол

Применение бисопролола при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Бета-адреноблокаторы снижают кровоснабжение в плаценте и матке, а также рост и развитие плода.

Следует контролировать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка. В случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода следует назначить альтернативные методы терапии. Необходимо тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии. Данных о выделении бисопролола с грудным молоком нет. При необходимости применения бисопролола в период лактации рекомендуется грудное вскармливание прекратить.

Способ применения и дозы

Таблетки для приема внутрь. Таблетки следует принимать утром, независимо от времени приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка в сутки определенной дозировки.

Подбор и титрование дозы осуществляется врачом индивидуально для каждого пациента при применении в монотерапии препаратов, входящих в состав препарата Амлодипин+Бисопролол.

Продолжительность терапии

Терапия препаратом Амлодипин+Бисопролол является длительной.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Специальный режим дозирования для данной группы пациентов не определен, однако препарат в этом случае следует применять с осторожностью.

Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью гемодиализа. У пациентов, находящихся на гемодиализе, амлодипин следует применять с особой осторожностью. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции

почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста рекомендуется применение препарата Амлодипин+Бисопролол в обычных дозах. При увеличении дозы следует соблюдать осторожность.

Дети

Препарат не рекомендован к применению у детей и подростков в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности.

Отмена терапии

При отмене препарата рекомендуется постепенное снижение дозы, резкое прекращение терапии может привести к временному ухудшению клинического состояния пациента, особенно у пациентов с ИБС.

Побочное действие

Данные представлены по системно-органным классам в соответствии со словарем MedDRA и со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Класс системы органов MedDRA	Частота	Нежелательные эффекты бисопролола	Нежелательные эффекты амлодипина
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко		Тромбоцитопения, лейкопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Очень редко		Аллергические реакции
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Редко	Повышение концентрации триглицеридов в крови	

	Очень редко	Гипергликемия (у пациентов сахарным диабетом 2 типа), гипогликемия (у пациентов, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.	Гипергликемия
<i>Нарушения со стороны психики</i>	Нечасто	Депрессия	Лабильность настроения, бессонница, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога
	Редко	Галлюцинации, ночные кошмары	Апатия, ажитация, спутанность сознания
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Головокружение, головная боль	Сонливость, головокружение, головная боль
	Нечасто	Бессонница	Синкопе, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия
	Редко	Обморок	Мигрень
	Очень редко		Периферическая нейропатия, атаксия, амнезия, паросмия
	Частота неизвестна		Экстрапирамидные нарушения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечасто		Расстройства зрения (диплопия, нарушение аккомодации), ксерофтальмия, боль в глазах

	Редко	Снижение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз)	
	Очень редко	Конъюнктивит	
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>	Нечасто		Шум в ушах
	Редко	Нарушение слуха	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто		Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Нарушение АВ проводимости, брадикардия, усугубление течения ХСН	
	Редко		Усугубление течения ХСН
	Очень редко		Инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД	Гиперемия кожи
	Нечасто	Ортостатическая гипотензия	Выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия
	Очень редко		Васкулит
<i>Нарушения со стороны</i>	Часто		Одышка
	Нечасто	Бронхоспазм у пациентов с	Диспноэ, ринит, носовое

<i>дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе	кровотечение
	Редко	Аллергический ринит	
	Очень редко		Кашель
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Тошнота, рвота, диарея, запор	Боль в животе, тошнота
	Нечасто		Рвота, диспепсия, запор или диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, жажда
	Редко		Повышение аппетита
	Очень редко		Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Редко	Гепатит	
	Очень редко		Гепатит, желтуха, холестаз
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто		Кожная сыпь, пурпура, кожный зуд, ксеродермия, крапивница, экзантема
	Редко	Реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, кожная сыпь, гиперемия кожных покровов	Эксфолиативный дерматит

	Очень редко	Алоpecia. Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь	Мультиформная экссувативная эритема, ангионевротический отек, уртикарная сыпь, повышенное потоотделение, «холодный» пот, алоpecia, изменение цвета кожи, синдром Стивенса-Джонсона
	Частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	Нечасто	Мышечная слабость, судороги мышц	Артралгия, миалгия, судороги в мышцах, боль в спине, артроз
	Редко		Миастения
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто		Расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>	Нечасто		Импотенция, гинекомастия
	Редко	Импотенция	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Очень часто		Периферические отеки, повышенная утомляемость
	Часто	Повышенная утомляемость*	

	Нечасто	Истощение*	Боль в груди, боль неуточненной локализации, недомогание, астения
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто		Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)).	
	Очень редко		Повышение активности «печеночных» ферментов

* Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения.

Передозировка

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); с целью устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное (в/в) введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

Бисопролол

Симптомы: АВ блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД,

бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно пациенты с ХСН обладают более высокой чувствительностью.

Лечение: в случае передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием препарата, промыть желудок, назначить адсорбирующие средства и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии: внутривенное введение атропина. Иногда может потребоваться временная постановка электрокардиостимулятора.

При атриовентрикулярной блокаде (II и III степени): пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, возможно применение эпинефрина (адреналина), в случае необходимости – постановка электрокардиостимулятора.

При выраженном снижении АД: придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости внутривенное введение (в/в) жидкости и вазопрессоров; может быть полезен глюкагон.

При обострении течения ХСН: внутривенное введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме - назначение бронходилататоров, в т.ч. бета₂-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии – внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

Бисопролол практически не выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Одновременное применение амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, нитратами пролонгированного и короткого действия, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь считается безопасным.

Одновременное применение с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ингибиторами ВИЧ-протеазы, верапамилом или дилтиаземом, противогрибковыми средствами из группы азолов, макролидами, такими как эритромицин и кларитромицин) может привести к значительному увеличению системной экспозиции амлодипина.

С осторожностью следует применять амлодипин одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4, хотя о неблагоприятных явлениях, связанных с вышеуказанным взаимодействием, не наблюдалось.

Индукторы изофермента CYP3A4: одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. рифампицин, Зверобой продырявленный) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови.

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77%. В таких случаях надо ограничивать дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

Грейпфрутовый сок, циметидин, алюминий/магний (в составе антацидов) и силденафил не влияют на фармакокинетику амлодипина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного действия.

Амлодипин может усиливать антигипертензивный эффект других гипотензивных средств.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этанола (напитков, содержащих алкоголь), варфарина.

Амлодипин не оказывает эффекта на лабораторные показатели.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетический механизм данного взаимодействия полностью не изучен. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск артериальной гипотензии. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским контролем.

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки. Различные исследования амлодипина и циклоспорина у пациентов

после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении амлодипина и циклоспорина.

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

Бета-адреноблокаторы при одновременном применении с амлодипином могут вызвать обострение течения ХСН.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

При одновременном применении с силденафилом необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

При одновременном применении амлодипина с циметидином фармакокинетика амлодипина не меняется.

Амлодипин не влияет *in vitro* на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Алюминий/магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Кортикостероиды (минералокортикостероиды и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Амифостин: возможно усиление антигипертензивного эффекта амлодипина.

Бисопролол

Комбинации, применение которых противопоказано

Бисопролол не должен применяться одновременно с сультопридом, поскольку при этом существует высокий риск возникновения желудочковых аритмий, в том числе полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Риск развития побочных эффектов (брадикардия, снижение АД, аритмия) при совместном применении с сультопридом повышают бета-адреноблокаторы, клонидин, сердечные гликозиды, антиаритмики I и III класса, а также лекарственные средства, вызывающие гипокалиемию (в т.ч. диуретики, слабительные, амфотерицин В, глюкокортикостероиды).

В случае шока или артериальной гипотензии, обусловленной приемом флоктафенина, бета-адреноблокаторы, в том числе и бисопролол, вызывают снижение компенсаторных сердечно-сосудистых реакций.

Ингибиторы МАО типа А не следует принимать одновременно с бисопрололом, так как есть опасность развития гипертонического криза.

Нерекомендуемые комбинации

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и сократительную способность сердца.

БМКК типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена гипотензивных средств центрального действия, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимода и метопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимода и препарата Амлодипин+Бисопролол требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях

стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и препарата Амлодипин+Бисопролол.

Комбинации, требующие осторожности

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение AV проводимости.

Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Одновременное применение препарата Амлодипин+Бисопролол с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин), может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием альфа-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Аллергены, применяемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих бисопролол.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные диагностические средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при внутривенном введении, средства для ингаляционной анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

Эффективность инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь может меняться при лечении бисопрололом (маскирует симптомы развивающейся гипогликемии: тахикардию, повышение АД).

Клиренс лидокаина и ксантинов (кроме теофиллина) может снижаться в связи с возможным повышением их концентрации в плазме крови, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Антигипертензивный эффект ослабляют НПВП (задержка ионов натрия и блокада синтеза простагландинов почками), глюкокортикостероиды и эстрогены (задержка ионов натрия). Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, БМКК (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, АВ блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Антиаритмические средства, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (класс IA, например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, и класс III, например, амиодарон, дофетилид, ибутилид) и соталол: гипокалиемия может провоцировать возникновение полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Другие аритмические средства, которые могут вызывать тахикардию по типу «пируэт» (например, астемизол, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин): гипокалиемия может провоцировать развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов в период лечения бисопрололом может удлиняться.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные средства усиливают угнетение центральной нервной системы.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления антигипертензивного действия. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

Фармакокинетические взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, дигоксином и циметидином. Рифампицин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола; коррекция

дозы обычно не требуется. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

Особые указания

Применение лекарственного препарата Амлодипин + Бисопролол при остром инфаркте миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Лекарственный препарат Амлодипин + Бисопролол не следует применять для купирования гипертонического криза.

Меры предосторожности, связанные с амлодипином

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается. При назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность «печеночных» ферментов.

Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует принимать амлодипин с осторожностью. У пациентов с ХСН (в том числе неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA), амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. В период терапии амлодипином следует контролировать массу тела и потребление поваренной соли, показано назначение соответствующей диеты.

Необходимо поддержание гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

В единичных случаях при проведении ЭКО на фоне применения БМКК, отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению их функций. При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперматозоиды БМКК при условии их применения.

Меры предосторожности, связанные с бисопрололом

Прекращение терапии

Не следует резко прекращать терапию, в особенности, у пациентов с ишемической болезнью сердца. Дозу необходимо снижать постепенно в течение двух недель. При необходимости следует одновременно начать проведение соответствующей терапии, предупреждающей приступы стенокардии.

Хроническая сердечная недостаточность

Пациентам с компенсированной ХСН, которым показано лечение бета-адреноблокаторами, следует начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу, под контролем врача.

Брадикардия

При ЧСС менее 55 уд./мин. в состоянии покоя и у пациентов, у которых отмечаются симптомы, связанные с брадикардией, необходимо снижение дозы препарата.

Атриовентрикулярная блокада I степени

Учитывая отрицательное дромотропное действие бета-адреноблокаторов, их следует с осторожностью применять у пациентов с АВ блокадой I степени.

Стенокардия Принцметала

Бета-адреноблокаторы могут увеличить частоту и продолжительность вазоспастических эпизодов у пациентов со стенокардией Принцметала. Бета₁-селективные адреноблокаторы могут применяться при легких или смешанных проявлениях стенокардии Принцметала при одновременном применении сосудорасширяющих средств.

Нарушения функции почек

Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола должна составлять 10 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушения периферического кровообращения

У пациентов с нарушениями периферического кровообращения или синдромом Рейно бета-адреноблокаторы могут вызывать обострение течения заболевания.

Феохромоцитомы

Пациентам с феохромоцитомой не следует применять препарат Амлодипин+Бисопролол до тех пор, пока не проведено лечение альфа-адреноблокаторами. При этом необходимо тщательно контролировать АД.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста лечение необходимо проводить под тщательным контролем состояния пациента.

Сахарный диабет

Пациенты, принимающие препарат Амлодипин+Бисопролол, должны быть предупреждены о возможности возникновения гипогликемии и о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови в начале терапии. Симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, ощущение сердцебиения, повышенного потоотделения могут маскироваться.

Псориаз

На фоне терапии бета-адреноблокаторами возможно обострение течения псориаза. При решении вопроса о применении препарата Амлодипин+Бисопролол пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу и возможный риск обострения течения псориаза.

Аллергические реакции

У пациентов, которые в анамнезе отмечали анафилактические реакции независимо от причины их возникновения, в особенности при применении йодсодержащих контрастных веществ, или при проведении десенсибилизирующей терапии, лечение бета-адреноблокаторами может обострять возникновение этих реакций и вызывать развитие резистентности к лечению эпинефрином (адреналином) в обычных дозах.

Общая анестезия

При проведении общей анестезии блокада бета-адренорецепторов снижает вероятность возникновения аритмии и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации, а также в послеоперационном периоде. В настоящее время рекомендуется продолжать терапию бета-адреноблокаторами интраоперационно. Врачу-анестезиологу следует учитывать риск возникновения блокады бета-адренорецепторов из-за потенциально возможного взаимодействия с другими лекарственными средствами, что может вызвать брадиаритмию, подавление рефлексорной тахикардии и снижение рефлексорной способности компенсировать потерю крови. Если необходимо прекратить терапию препаратом Амлодипин+Бисопролол перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 часов до проведения общей анестезии.

Тиреотоксикоз

При тиреотоксикозе препарат Амлодипин+Бисопролол (за счет содержания в нем бисопролола) может маскировать клинические признаки заболевания (например, тахикардию).

Бронхиальная астма и ХОБЛ

Несмотря на то, что кардиоселективные бета-адреноблокаторы (β_1) могут оказывать меньшее влияние на функцию легких, чем неселективные бета-адреноблокаторы, как и для всех бета-адреноблокаторов, следует избегать их применения у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, если нет убедительных клинических показаний для их применения. Если такие показания существуют, препарат следует применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение с помощью бисопролола начинают с минимально возможной дозы. Следует

тщательно следить за пациентами на предмет появления у них новых симптомов (например, одышки, непереносимости физической нагрузки, кашля). При симптоматических проявлениях бронхиальной астмы или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметиков.

Прочее

Пациентам, пользующимся контактными линзами, следует учитывать, что на фоне лечения препаратом возможно уменьшение продукции слезной жидкости. Рекомендуется прекратить терапию препаратом Амлодипин+Бисопролол при развитии депрессии. У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Комбинация с верапамилом, дилтиаземом

Подобные комбинации требуют тщательного контроля состояния пациента и ЭКГ, в особенности у пожилых пациентов и в начале лечения.

Спортсмены

Спортсменов следует проинформировать, что препарат Амлодипин+Бисопролол содержит действующее вещество бисопролол, которое может давать положительные результаты при проведении допинг-теста.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время терапии препаратом Амлодипин+Бисопролол необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг

По 10, 15, 20, 25, 30 или 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

Производитель: ООО «Озон Фарм»

Россия, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Организация, принимающая претензии: ООО «Озон Фарм»

Россия, 445043, Самарская обл., г. Тольятти, магистраль 3-я (ОЭЗ ППТ ТЕР.), зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru