

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Конкор АМ, 5 мг + 5 мг, таблетки

Конкор АМ, 5 мг + 10 мг, таблетки

Конкор АМ, 10 мг + 5 мг, таблетки

Конкор АМ, 10 мг + 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бисопролол + амлодипин.

Конкор АМ, 5 мг + 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5,00 мг бисопролола фумарата и 5,00 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата).

Конкор АМ, 5 мг + 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5,00 мг бисопролола фумарата и 10,00 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата).

Конкор АМ, 10 мг + 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,00 мг бисопролола фумарата и 5,00 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата).

Конкор АМ, 10 мг + 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10,00 мг бисопролола фумарата и 10,00 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Конкор АМ, 5 мг + 5 мг, таблетки

Белые или почти белые продолговатые слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне и с гравировкой MS на другой стороне таблетки, без запаха.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Конкор АМ, 5 мг + 10 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с риской на одной стороне таблетки и с гравировкой MS на другой стороне таблетки, без запаха.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Конкор АМ, 10 мг + 5 мг, таблетки

Белые или почти белые овальные слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне таблетки и с гравировкой MS на другой стороне таблетки, без запаха.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

Конкор АМ, 10 мг + 10 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые слегка двояковыпуклые таблетки, с риской на одной стороне и с гравировкой MS на другой стороне таблетки, без запаха.

Линия разлома (риска) предназначена исключительно для разламывания таблетки с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки в день.

Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач в ходе назначения монокомпонентных препаратов, содержащих активные ингредиенты, входящие в состав препарата Конкор АМ.

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Конкор АМ обычно является долговременной терапией. Лечение не следует прекращать резко, так как это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Особенно лечение не следует резко прекращать у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Рекомендуется постепенное снижение дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 должен назначаться с осторожностью.

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью.

Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Лица пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Конкор АМ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки для приема внутрь. Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Риска предназначена только для облегчения разламывания для удобства глотания. Не для деления на равные дозы!

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз);
- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;

- синдром слабости синусового узла (СССУ);
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 ударов/мин);
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: ХСН (в т.ч. неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет I типа, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, строгая диета, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушение периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени, псориаз (в т.ч. в анамнезе), феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и нетяжелые формы бронхиальной астмы, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (в течение первого месяца), одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Нельзя прерывать лечение препаратом Конкор АМ резко и не менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно.

По амлодипину:

В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. Отсутствуют данные о безопасности и эффективности амлодипина при гипертоническом кризе.

У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неишемического генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не

связано с усугублением симптомов течения ХСН.

У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показателей AUC (площади под кривой «концентрация-время» могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента.

Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется.

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Коррекция дозы не требуется, но необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Пациентам пожилого возраста следует с осторожностью увеличивать дозу. Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

По бисопрололу:

Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. Как и в случае с другими бета-адреноблокаторами, бисопролол может вызывать повышение чувствительности к аллергенам и усиление анафилактических реакций, поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременно проводимой десенсибилизирующей терапии.

Применение эпинефрина (адреналина) не всегда может дать ожидаемый терапевтический эффект. При применении бисопролола симптомы гиперфункции щитовидной железы (гипертиреоза) могут быть в скрытой форме.

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α -адреноблокаторов).

Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска.

У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета₁-адреноблокаторов снижает

частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета₁-адренорецепторов периоперационно. У пациентов со стенокардией Принцметала были отмечены случаи коронарного спазма. Несмотря на высокую селективность к бета₁-адренорецепторам, приступы стенокардии не могут быть полностью исключены при применении бисопролола. Следует проявлять крайнюю осторожность при применении бисопролола у таких пациентов.

Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадиаритмии, подавлению рефлексорной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии.

При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

По амлодипину:

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при

совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками. Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с эссенциальной 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.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

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

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах). Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились.

Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином 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 циклоспорина и амлодипина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный

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

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина*.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг 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 гипотензивного эффекта.

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса

в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

По бисопрололу:

Нерекомендуемые комбинации:

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

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

Комбинации, требующие осторожности

БМКК производные дигидропиридина (например, нифедипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

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

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

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

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

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь

может усиливаться. Блокада бета-адреноблокаторов может скрыть признаки гипогликемии - в частности тахикардии. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета- адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут ослаблять рефлекторную тахикардию и увеличивать риск развития артериальной гипотензии (см. раздел 4.4).

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени AV проводимости и к развитию брадикардии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение бисопролола 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.

Гипотензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

Производные эрготамина при одновременном применении с бисопрололом увеличивают риск развития нарушения периферического кровообращения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

По амлодипину:

Безопасность амлодипина в период беременности у человека не установлена.

По бисопрололу:

Бисопролол обладает фармакологическим эффектом, который может оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и/или плод/новорожденного (например, гипогликемия и брадикардия).

Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут неблагоприятно влиять на развитие плода (задержка роста, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, внутриутробная гибель плода).

Препарат Конкор АМ не рекомендуется применять во время беременности, если предполагаемая польза для матери не превосходит потенциальный риск для плода. Если во

время беременности необходимо применение препарата Конкор АМ, следует мониторировать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, и, в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода, использовать альтернативные методы терапии. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Лактация

Данные о выделении бисопролола в грудное молоко отсутствуют.

Амлодипин проникает в грудное молоко. Данные о влиянии амлодипина на ребенка отсутствуют, поэтому прием препарата Конкор АМ не рекомендуется женщинам в период грудного вскармливания. Если прием препарата в период грудного вскармливания необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Конкор АМ на фертильность у человека отсутствуют. Бисопролол не влияет на фертильность или репродуктивные свойства, что доказано доклиническими исследованиями.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Амлодипин может оказывать слабое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Если у пациентов, принимающих амлодипин, появляется головокружение, головная боль, усталость или тошнота, способность к реагированию может ухудшиться.

В ходе исследования с участием пациентов с коронарной болезнью сердца бисопролол не ухудшал способность к вождению автомобиля. Тем не менее, в зависимости от ответа отдельных пациентов на лечение, эффект на способность управлять автомобилем или работать с оборудованием исключать нельзя.

Указанные явления могут происходить в основном в начале терапии, при изменении терапии и одновременном потреблении алкоголя.

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность в управлении транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании действующих веществ

раздельно, представлены ниже в зависимости от частоты их возникновения.

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

По амлодипину:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко: гипергликемия.

Психические нарушения:

нечасто: бессонница, изменение настроения (в т.ч. тревога), депрессия;

редко: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения);

нечасто: обморок, гипестезия, парестезия, дисгевзия, тремор;

очень редко: мышечная гипертония, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

часто: ощущение сердцебиения;

нечасто: аритмия (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий);

очень редко: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: «приливы»;

нечасто: выраженное снижение АД;

очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: одышка;

нечасто: кашель, ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея);

нечасто: рвота, сухость слизистой оболочки полости рта;

очень редко: гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко: гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз в крови*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница;

очень редко: ангионевротический отек, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

часто: отеки лодыжек, судороги мышц;

нечасто: артралгия, миалгия, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: поллакиурия, расстройство мочеиспускания, никтурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто: эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто: периферические отеки;

часто: повышенная утомляемость, астения;

нечасто: боль в груди, боль, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела.

*В большинстве случаев с холестазом.

Были отмечены отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

По бисопрололу:

Нарушения метаболизма и питания:

редко: повышение концентрации триглицеридов.

Психические нарушения:

нечасто: депрессия, нарушение сна;

редко: галлюцинации, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головная боль**, головокружение**;

нечасто: бессонница;

редко: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко: уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз);

очень редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях;

нечасто: гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивной болезнью легких в анамнезе;

редко: аллергический ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: тошнота, рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко: реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов;

очень редко: алоpecia, бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани:

нечасто: мышечная слабость, судороги мышц.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редко: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто: повышенная утомляемость**;

нечасто: истощение**.

Лабораторные и инструментальные данные:

редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз в крови (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

** 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

По амлодипину:

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).

Некардиогенный отек легких редко описывается, как следствие передозировки амлодипина, который может развиваться отсрочено (через 24-48 часов после приема) и требует дыхательной поддержки. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

Промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, придание возвышенного положения нижним конечностям, контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом. Интенсивная симптоматическая терапия. Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение глюконата кальция. Гемодиализ не эффективен.

По бисопрололу

Симптомы

Наиболее частые симптомы передозировки: AV 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 высокой чувствительностью.

Лечение

При возникновении передозировки прежде всего необходимо прекратить приём препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии: внутривенное введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная установка трансвенозного кардиостимулятора.

При выраженном снижении АД: внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов. Также может быть показано внутривенное введение глюкагона.

При AV блокаде (II или III степени): пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин, инфузии изопrenalина. В случае необходимости -установка кардиостимулятора.

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

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в том числе бета2-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

Бисопролол практически не поддается диализу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы, другие комбинации; бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C07FB07

Данный лекарственный препарат обладает выраженными антигипертензивным и антиангинальным эффектами благодаря взаимодополняющему действию двух активных ингредиентов: БМКК - амлодипина и селективного бета₁-адреноблокатора - бисопролола.

Механизм действия

Амлодипин

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

Антигипертензивный эффект амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов, что ведет к снижению сопротивления периферических сосудов.

Механизм антиангинального действия до конца не изучен, возможно он связан с двумя следующими эффектами:

1. Расширение периферических артериол снижает общее периферическое сопротивление, т.е. постнагрузку. Поскольку амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии, потребление энергии и кислорода миокардом снижается.
2. Расширение крупных коронарных артерий и коронарных артериол улучшает снабжение кислородом как нормальных, так и ишемизированных зон миокарда. Благодаря этим эффектам улучшается снабжение кислородом миокарда даже при спазме коронарных артерий (стенокардия Принцметала или нестабильная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием препарата один раз в день вызывает клинически значимое снижение АД в положении «лежа» и «стоя» на протяжении всего 24-часового интервала между приемами препарата. В связи с медленным развитием антигипертензивного эффекта амлодипина он не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией прием препарата один раз в сутки увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, время до развития приступа стенокардии, а также время до значительного снижения интервала ST-T мм, и снижает частоту приступов стенокардии и потребность сублингвального приема нитроглицерина.

Амлодипин не связан с какими-либо неблагоприятными метаболическими нарушениями

или изменениями уровня липидов плазмы крови. Возможно использование у пациентов с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Бисопролол

Бисопролол - селективный бета₁-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием.

Он обладает лишь незначительным сродством к бета₂-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к бета₂-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены бета₂-адренорецепторы.

Избирательное действие препарата на бета₁-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 часа после приёма внутрь. Даже при назначении бисопролола 1 раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов благодаря 10-12 часовому периоду полувыведения из плазмы крови. Как правило, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели после начала лечения.

Бисопролол снижает активность симпатoadреналовой системы (САС), блокируя бета₁-адренорецепторы сердца.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков ХСН бисопролол урежает ЧСС, уменьшает ударный объём сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Амлодипин:

Абсорбция

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 6-12 ч. Прием препарата вместе с пищей не влияет на его всасывание. Абсолютная биодоступность составляет 64-80 %. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме схоже у пожилых и молодых пациентов.

Распределение

Видимый объем распределения составляет 21 л/кг. Равновесная концентрация в плазме крови (5-15 нг/мл) достигается через 7-8 дней после начала приема препарата. Исследования *in vitro* показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 97,5 % связан с белками плазмы крови.

Биотрансформация и элиминация

Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. Примерно 90 % принятой дозы преобразуется в неактивные производные пиридина. Примерно 10 % принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде. Примерно 60 % количества неактивных метаболитов выводится почками и 20-25 % через кишечник. Снижение концентрации в плазме крови имеет двухфазный характер. Конечный период полувыведения составляет примерно 35-50 часов, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Общий клиренс составляет 7 мл/мин/кг (25 л/ч у пациента весом 60 кг). У пожилых пациентов он составляет 19 л/ч.

Клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению с последующим увеличением AUC и периода полувыведения у пожилых пациентов. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью ожидаемо для данной изученной возрастной группы пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики амлодипина. Амлодипин не диализируется.

Пациентам с печеночной недостаточностью из-за снижения клиренса, приводящего к более длительному периоду полувыведения и увеличению AUC приблизительно на 40-60 %, следует назначать более низкие начальные дозы.

Бисопролол:

Абсорбция

Бисопролол почти полностью (более 90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации «при первом прохождении» через печень (на уровне примерно 10 %) составляет около 90 % после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа.

Распределение

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связь с белками плазмы крови достигает примерно 30 %.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. 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.

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизмененном виде (около 50 %) и метаболизмом в печени (около 50 %) до метаболитов, которые также выводятся почками. Поскольку выведение происходит через почки и печень в одинаковом объеме, подбор дозы не требуется для пациентов с легкой и умеренной печеночной или почечной недостаточностью. Общий клиренс составляет 15 л/час. Период полувыведения - 10-12 часов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистер из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)// алюминиевой фольги; 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Мерк»

115054 Москва, ул. Валовая, д. 35

Телефон: +7 495 937 33 04

Факс: +7 495 937 33 05

Адрес электронной почты: safety@merck.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Конкор АМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.