

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Конкор НСТ, таблетки покрытые пленочной оболочкой,
2,5 мг + 6,25 мг, 5 мг + 6,25 мг, 10 мг + 6,25 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролол+ гидрохлоротиазид.

Конкор НСТ, 2,5 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг бисопролола (в виде фумарата) и 6,25 мг гидрохлоротиазида.

Конкор НСТ, 5 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг бисопролола (в виде фумарата) и 6,25 мг гидрохлоротиазида.

Конкор НСТ, 10 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг бисопролола (в виде фумарата) и 6,25 мг гидрохлоротиазида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Конкор НСТ, 2,5 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Таблетки желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и «2.5» - с другой.

Конкор НСТ, 5 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Таблетки светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и «5» - с другой.

Конкор НСТ, 10 мг + 6,25 мг, таблетки покрытые пленочной оболочкой

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и «10» - с другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Конкор НСТ применяется у взрослых по показаниям.

- артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Таблетки препарата Конкор НСТ следует принимать один раз в сутки утром с небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

Артериальная гипертензия

Во всех случаях режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально, в частности, учитывая частоту сердечных сокращений (ЧСС) и состояние пациента.

Обычно начальная доза составляет 2,5 мг бисопролола + 6,25 гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. При недостаточной выраженности терапевтического эффекта дозу можно увеличить до 1 таблетки, содержащей 5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Если терапевтический эффект недостаточно выражен, дозу препарата можно увеличить до 1 таблетки, содержащей 5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения при всех показаниях к применению препарата Конкор НСТ

Лечение препаратом Конкор НСТ обычно является долговременной терапией. При необходимости прекращения терапии рекомендуется постепенная отмена препарата, т.к. резкое прекращение приема бисопролола может приводить к острому ухудшению состояния пациента, особенно у пациентов с ИБС.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек или печени

При нарушении функции печени или почек (клиренс креатинина более 30 мл/мин) легкой или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу.

Увеличение дозы у таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Данные по применению препарата у детей ограничены, поэтому применение Конкор НСТ не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) до начала терапии;
- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.);
- тяжелые формы нарушения периферического кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени;
- рефрактерная гипокалиемия, рефрактерная гипонатриемия, гиперкальциемия;
- беременность и период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- хроническая сердечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- строгая диета;
- AV блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- нарушения периферического кровообращения;
- гиповолемия;
- нарушение функции печени;
- гиперурикемия;
- псориаз;

- тиреотоксикоз;
- феохромоцитома (на фоне лечения альфа-адреноблокаторами);
- водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия);
- депрессии (в том числе и в анамнезе);
- миастения;
- пожилой возраст;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- бронхоспазм (в анамнезе);
- аллергические реакции (в анамнезе);
- обширные хирургические вмешательства и общая анестезия;
- нарушения функции почек;
- увеличение интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызвать гипокалиемию, сердечных гликозидов, препаратов лития;
- подагра;
- системная красная волчанка;
- ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз коронарных или церебральных артерий;
- немеланомный рак кожи в анамнезе;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

Особые указания

Применение препарата Конкор НСТ у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения . Лекарственный препарат Конкор НСТ не следует применять для купирования гипертонического криза.

При применении препарата у пациентов, пользующихся контактными линзами, возможно снижение продукции слезной жидкости.

Меры предосторожности, связанные с биспрололом

Прекращение терапии

Не следует внезапно прекращать лечение, в особенности у пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардией). Резкое прекращение терапии может привести к тяжелой сердечной аритмии, инфаркту миокарда или внезапной смерти.

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких

Несмотря на то что кардиоселективные бета-блокаторы (β_1) могут оказывать меньшее влияние на функцию легких, чем неселективные бета-блокаторы, как и для всех бета-блокаторов следует избегать их применения у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, если нет убедительных клинических показаний для их использования. 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.

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.

Атриовентрикулярная блокада I степени

Учитывая отрицательное дромотропное действие бета-адреноблокаторов, их следует назначать с осторожностью пациентам с АВ блокадой I степени.

Стенокардия Принцметала

У пациентов со стенокардией Принцметала были отмечены случаи коронарospазма. Несмотря на высокую бета₁-селективность, приступы стенокардии нельзя полностью исключить при приеме бисопролола у пациентов со стенокардией Принцметала. Следует с особой осторожностью принимать препарат.

Нарушения периферического кровообращения

У пациентов с нарушениями периферического кровообращения или синдромом Рейно бета-адреноблокаторы могут вызывать обострение течения заболевания. Таким пациентам предпочтительно назначать β_1 -селективные бета-блокаторы.

Феохромоцитома

Пациентам с феохромоцитомой не следует назначать Конкор НСТ до тех пор, пока не проведено лечение альфа-адреноблокаторами. Необходим тщательный контроль АД.

Пожилые пациенты

Обычно не требуется коррекции дозы. Лечение необходимо проводить под тщательным контролем состояния пациента (см. Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения).

Сахарный диабет

Пациенты, принимающие Конкор НСТ, должны быть предупреждены о возможности возникновения гипогликемии и о необходимости регулярного контроля концентрации глюкозы в крови в начале лечения.

Симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенное потоотделение, могут маскироваться.

Псориаз

Терапия бета-адреноблокаторами может обострять течение псориаза. Бисопролол можно назначать только в случае необходимости.

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, используемых в терапии реакций гиперчувствительности.

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 рефлексной тахикардии и снижение рефлексной способности компенсировать потерю крови. Если необходимо прекратить терапию препаратом Конкор НСТ перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно и завершать за 48 часов до проведения общей анестезии.

Тиреотоксикоз

При лечении бисопрололом симптомы тиреотоксикоза со стороны сердечно-сосудистой системы могут маскироваться.

Строгая диета

Конкор НСТ следует применять с осторожностью пациентам, соблюдающим строгую диету.

Комбинация с верапамилом или дилтиаземом

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

Меры предосторожности, связанные с гидрохлортиазидом

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлортиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлортиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлортиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлортиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлортиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлортиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы

нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуются определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа “пируэт”, которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа “пируэт” или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У

некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Острая миопия/ вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, развитию острой преходящей миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым,

может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легочной функции и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Конкор НСТ и назначить соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития

НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Меры предосторожности, связанные с бисопрололом и гидрохлоротиазидом

Спортсмены

Спортсмены должны быть информированы о том, что данное лекарственное средство содержит активные вещества, которые могут давать положительные результаты при проведении допинг-тестов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Бисопролол

Нерекомендуемые комбинации

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила и дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV проводимости. 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 препаратом Конкор НСТ

могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Не следует прерывать лечение без консультации лечащего врача. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Иммунодепрессанты, такие как финголимод, могут усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимод и бисопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимод и препарата Конкор НСТ требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль ЧСС, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимод и препарата Конкор НСТ).

Комбинации, требующие особой осторожности

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

Гипотензивные средства и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (трициклические антидепрессанты, барбитураты, производные фенотиазина, баклофен): в комбинации с препаратом Конкор НСТ могут увеличивать риск развития гипотензии.

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ проводимость и усиливать отрицательный инотропный эффект.

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

М-холиномиметики: при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ 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-адренорецепторов может маскировать признаки гипогликемии. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для проведения анестезии могут приводить к ослаблению рефлекторной тахикардии и увеличению риска гипотензии.

При одновременном применении сердечных гликозидов с бисопрололом может увеличиваться время проведения импульса, может развиваться брадикардия.

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

Одновременное применение препарата Конкор НСТ с бета-адреномиметиками (например, изопrenalин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов. Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может приводить к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

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

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) за исключением ингибиторов МАО В, могут усиливать антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития в плазме крови, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличить его токсичность. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида, следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Комбинации, требующие особой осторожности

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- *антиаритмические лекарственные препараты IА класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IС класса* (флекаинид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амидарон;

Другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как :

- *нейролептики*: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин,

тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;

- *антидепрессанты*: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- *антибактериальные средства*: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), котримоксазол;
- *противогрибковые средства*: азолы (вориконазол, интраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопрозоидные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *другие лекарственные средства* (анагредид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол); в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия)

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлортиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска

(возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызвать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлортиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлортиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипوماгнемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлортиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатель ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, каптоприл, эналаприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II: риск значительного снижения АД и/или острая почечная недостаточность в начале лечения ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II у пациентов с гипонатриемией (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). Если предшествующий прием диуретиков вызвал гипонатриемию, необходимо либо прекратить прием диуретиков за три дня до начала лечения ингибиторами АПФ, либо начинать лечение последними в малых дозах, с постепенным их увеличением.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлортиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлортиазида и потенцирование

ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких, как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действие гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств). Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами или диазоксином может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличить риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают

биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострение подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фармакологические эффекты бисопролола могут оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и организм плода/новорожденного. В целом, блокаторы бета-адренорецепторов уменьшают плацентарную перфузию, что может приводить к задержке роста плода, внутриутробной гибели плода или преждевременным родам. У плода и новорожденного могут развиваться нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия). Если лечение блокаторами бета-адренорецепторов необходимо, то бета1-селективные блокаторы адренорецепторов являются предпочтительными.

Во время беременности, особенно в течение первого триместра имеется ограниченный опыт использования гидрохлоротиазида. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основании фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида его использование в течение второго и третьего триместра может нарушить перфузию в системе «плод-плацента» и вызвать появление нежелательных реакций со стороны плода или новорожденного, например желтуху, нарушение баланса электролитов и тромбоцитопению. Гидрохлоротиазид не следует использовать для терапии гестационного отека, гестационной гипертензии или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентрной гипоперфузии, без положительного эффекта на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует использовать для лечения гипертонической болезни у беременных женщин, только в случае абсолютной необходимости.

Лактация

Кормление грудью во время лечения препаратом не рекомендовано. Гидрохлоротиазид может подавлять секрецию грудного молока.

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

Вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, а также при одновременном употреблении алкоголя.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\ 000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: лейкопения, тромбоцитопения;

очень редко: агранулоцитоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

нечасто: потеря аппетита, гипергликемия, гиперурикемия, нарушение водно-электролитного баланса (в частности гипокалиемия и гипонатриемия, гипомagneмизация и гипохлоремия, а также гиперкальциемия);

очень редко: метаболический алкалоз.

Нарушения психики

нечасто: депрессия, бессонница;

редко: галлюцинации, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение*, головная боль*.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: снижение продукции слезной жидкости (следует учитывать при ношении контактных линз), нарушение зрения;

очень редко: конъюнктивит;

частота неизвестна: хориоидальный выпот, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

редко: нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца

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

Нарушения со стороны сосудов

часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях;

нечасто: ортостатическая гипотензия;

редко: обморок (синкопе).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе;

редко: аллергический ринит;

очень редко: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

частота неизвестна: интерстициальная легочная болезнь.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея или запор;

нечасто: боль в животе;

очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

редко: реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, внезапные «приливы» крови к лицу, кожная сыпь, фотодерматит, пурпура (геморрагическая сыпь), крапивница и ангионевротический отёк;

очень редко: анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), алопеция, кожная красная волчанка. Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

нечасто: мышечная слабость, судороги мышц.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

редко: эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

часто: повышенная утомляемость*;

нечасто: астения;

очень редко: боль в груди.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

нечасто: повышение активности амилазы, обратимое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови и мочевины, повышение концентрации триглицеридов и холестерина, глюкозурия;

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований между гидрохлоротиазидом и НМРК была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь (см. разделы «Фармакотерапевтические свойства» и «Особые указания»).

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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Бисопролол

Симптомы

Наиболее частые симптомы передозировки бета-адреноблокаторами являются брадикардия, АВ блокада, 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 сердечной недостаточностью обладают высокой чувствительностью.

Лечение

При возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием 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 постановка электрокардиостимулятора.

При выраженном гипотензии: внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов. Внутривенное введение глюкагона может быть целесообразным.

При АВ блокаде (II или III степени): пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение в виде инъекций изопrenalина. В случае необходимости – постановка электрокардиостимулятора.

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 раствора декстрозы (глюкозы).

Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что бисопролол плохо выводится при диализе.

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- тахикардия, снижение АД, шок;
- слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушение сознания, усталость;
- тошнота, рвота, жажда;
- полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышение содержания азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью);

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показана индукция рвоты

или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержания калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, степень выведения не установлена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы в комбинации с тиазидными диуретиками; селективные бета-адреноблокаторы в комбинации с тиазидными диуретиками.

Код АТХ: C07BB07

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Комбинация селективного блокатора бета₁-адренорецепторов бисопролола и тиазидного диуретика - гидрохлоротиазида.

Антигипертензивный эффект этих двух препаратов суммируется.

Фармакодинамические эффекты, включающие гипокалиемию (гидрохлоротиазид) и брадикардию, астению и головную боль (бисопролол), обусловлены дозой.

Комбинирование двух лекарственных веществ в одном препарате в дозах одной четвертой + половины от используемых при монотерапии (2,5 мг+ 6,25 мг) уменьшает проявление таких эффектов.

Бисопролол – селективный бета₁-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством к бета₂-адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также бета₂-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол (в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов) в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета₂-адренорецепторы, и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме. Выраженность атерогенного действия бисопролола не отличается от действия пропранолола. В

терапевтических дозах бисопролол блокирует бета₁-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и не явно выраженное инотропное действие. Бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, в незначительной степени снижает ударный объем. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, снижает активность ренина плазмы крови.

В начале лечения, в первые 24 часа после приема бисопролола общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов). Через 1-3 суток ОПСС возвращается к исходному. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается.

Максимальный гемодинамический эффект достигается через 3-4 часа после приема внутрь. При применении 1 раз в сутки терапевтический эффект бисопролола сохраняется в течение 24 часов благодаря 10-12 часовому периоду полувыведения из плазмы крови. Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами, как и другие бета-адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал частоту сердечных сокращений, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синоатриального и атриовентрикулярного узлов. Отмечается удлинение интервалов RR и PQ, а также скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).

Гидрохлоротиазид является диуретиком из группы тиазидов с антигипертензивной активностью. Его диуретический эффект обусловлен ингибированием активного транспорта ионов натрия из почечных канальцев в кровь, что влияет на реабсорбцию ионов натрия.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 (C_{max}) 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

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.

Элиминация

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизменном виде (около 50 %) и метаболизмом в печени (около 50 %) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/ч. $T_{1/2}$ – 10-12 часов. Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний 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 легкой и умеренной степенью почечной недостаточности не отмечается. В случае тяжелой почечной недостаточности (КК < 20 мл/мин) кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

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. В случае выраженной печеночной недостаточности кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

Хроническая Сердечная Недостаточность

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный $T_{1/2}$ по сравнению

со здоровыми добровольцами. $C_{\max}$ бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64 ± 21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; $T_{1/2}$ составляет 17 ± 5 часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

Пожилой 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.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

Биодоступность гидрохлоротиазида колеблется от 60% до 80%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет около 4 часов (от 1,5 до 5 часов).

Распределение

Связь с белками плазмы крови 40%.

Выведение

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и почти полностью выводится в неизменном виде посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции.

Период полувыведения гидрохлоротиазида составляет около 8 часов.

В случае почечной и сердечной недостаточности почечный клиренс гидрохлоротиазида снижается, и период полувыведения увеличивается.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

У пациентов пожилого возраста также возможно увеличение максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$).

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и выводится с грудным молоком.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дозировка 2,5 мг + 6,25 мг

магния стеарат

кросповидон

крахмал кукурузный

крахмал кукурузный, прежелатинизированный

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат, безводный

Состав оболочки:

Опадрай желтый

полисорбат 80

краситель железа оксид желтый E172

макрогол 400

титана диоксид

гипромеллоза 2910/3

гипромеллоза 2910/6

Дозировка 5 мг + 6,25 мг

кремния диоксид коллоидный, безводный

магния стеарат

крахмал кукурузный

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат, безводный

Состав оболочки:

Опадрай розовый

полисорбат 80

краситель железа оксид желтый E172

краситель железа оксид красный E172

макрогол 400

титана диоксид

гипромеллоза 2910/3

гипромеллоза 2910/5

Дозировка 10 мг + 6,25 мг

кремния диоксид коллоидный, безводный

магния стеарат

крахмал кукурузный

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат, безводный

Состав оболочки:

Опадрай белый

полисорбат 80

макрогол 400

титана диоксид

гипромеллоза 2910/3

гипромеллоза 2910/5

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток в блистер из ПВХ/Ал или ПП/Ал; по 1 блистеру вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении 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, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел.: +7 495 937 33 04

Факс: +7 495 937 33 05

Е-mail: safety@merck.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Конкор НСТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.