

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бисопролол + Гидрохлоротиазид, 2,5 мг + 6,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бисопролол + Гидрохлоротиазид, 5 мг + 6,25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: бисопролол + гидрохлоротиазид.

Бисопролол + Гидрохлоротиазид, 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.

Бисопролол + Гидрохлоротиазид, 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.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. разделы 4.3, 4.4), натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при артериальной гипертензии мягкой и умеренной степени тяжести.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Дозу препарата следует подбирать индивидуально.

Начальная доза препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид – 1 таблетка, содержащая бисопролол 2,5 мг + гидрохлоротиазид 6,25 мг 1 раз в сутки.

При недостаточной выраженности терапевтического эффекта дозу можно увеличить до 1 таблетки, содержащей бисопролол 5 мг + гидрохлоротиазид 6,25 мг 1 раз в сутки.

##### *Продолжительность лечения*

Лечение препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид обычно является долговременной

терапией. При необходимости прекращения терапии рекомендуется постепенная отмена препарата, так как резкое прекращение приема бисопролола может приводить к острому ухудшению состояния пациента, в особенности, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции дозы не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции печени и/или почек*

Коррекции дозы не требуется в случае нарушения функции печени или почек (клиренс креатинина (КК) более 30 мл/мин) от легкой до умеренной степени.

#### Дети

Данных о применении препарата у детей нет, поэтому он не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет.

#### Способ применения

Внутрь.

Препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид рекомендуется принимать утром (во время приема пищи или после него). Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидным диуретикам, 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;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени;
- выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин) до начала терапии;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт. ст.);
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- тяжелые формы нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- тяжелые нарушения функции почек ( $\text{КК} \leq 30$  мл/мин.);
- тяжелые нарушения функции печени;
- рефрактерная гипокалиемия, рефрактерная гипонатриемия, гиперкальциемия;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует принимать с осторожностью при следующих состояниях: ХСН; сахарный диабет; строгая диета; атриовентрикулярная 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 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; нарушение функции почек; увеличение интервала QT на электрокардиограмме (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 (НМРК) (см. подраздел «Особые указания»).

##### Особые указания

Применение препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Лекарственный препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид не следует применять для купирования гипертонического криза. При применении препарата у пациентов, пользующихся контактными линзами, возможно снижение продукции слезной жидкости.

*Меры предосторожности, связанные с бисопрололом*

##### 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-адреноблокаторы ( $\beta_1$ ) 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 бета<sub>2</sub>-адреномиметиков.

##### ХСН

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 с осторожностью применять у пациентов с АВ блокадой I степени.

### Стенокардия Принцметала

У пациентов со стенокардией Принцметала были отмечены случаи коронарospазма. Несмотря на высокую бета<sub>1</sub>-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 бета<sub>1</sub>-селективные бета-блокаторы.

### Феохромоцитома

Пациентам с феохромоцитомой не следует применять Бисопролол + Гидрохлоротиазид до тех пор, пока не проведено лечение альфа-адреноблокаторами. Необходим тщательный контроль АД.

### Пациенты пожилого возраста

Обычно не требуется коррекции дозы. Лечение необходимо проводить под тщательным контролем состояния пациента (см. подраздел «Водно-электролитный баланс»).

### Сахарный диабет

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

### Псориаз

На фоне терапии бета-адреноблокаторами возможно обострение течения псориаза. 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 рефлекторной тахикардии и снижение рефлекторной способности компенсировать потерю крови. Если необходимо прекратить терапию препаратом

Бисопролол + Гидрохлоротиазид 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

Бисопролол + Гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью пациентам, соблюдающим строгую диету.

#### Комбинация с верапамилом, дилтиаземом

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

#### Меры предосторожности, связанные с гидрохлоротиазидом

##### Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой 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 легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

##### Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазид) 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 АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов,

получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и 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. Рекомендуется 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, ХСН. 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



гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии 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.

### Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой 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.

### 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, так как 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.

##### Вспомогательные вещества

Препарат Бисопролол + Гидрохлоротиазид содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути, «не содержит натрия».

#### **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 АВ проводимости. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): при одновременном применении с препаратом



Бисопролол + Гидрохлоротиазид могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Однако 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): финголимод может 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 Бисопролол + Гидрохлоротиазид требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль частоты сердечных сокращений, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимод и препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид).

*Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания*

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 Бисопролол + Гидрохлоротиазид 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): при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ проводимости.

М-холиномиметики: при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Бета-адреноблокаторы для местного применения (например, глазные капли для лечения глаукомы) могут усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь: гипогликемическое действие может усиливаться. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать признаки гипогликемии. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для проведения анестезии: ослабление рефлекторной тахикардии и увеличение риска гипотензии (см. раздел 4.4, подраздел «Особые указания»).

Сердечные гликозиды: при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать время проведения импульса, вызывать развитие брадикардии.

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

Бета-адреномиметики (например, изопреналин, добутамин): одновременное применение с препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Адреномиметики, действующие на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин): сочетание с бисопрололом может приводить к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

*Сочетания лекарственных препаратов, требующих внимания*

Мефлохин: 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 сочетания лекарственных препаратов*

Препараты лития

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.

*Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания*

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

*антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);*

*антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;*

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, цiproфлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;*
- *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);*
- *прочие лекарственные средства (анагелид, 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 гидрохлоротиазидом 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 гидрохлоротиазида 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 (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

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

#### Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипوماгнемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида 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.

*Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания*

#### Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (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 гидрохлоротиазида и потенцирование

ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

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

НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 3$  г/сут)

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 диазоксидом 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 увеличивать 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, циклофосфида 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 гидрохлортиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлортиазида 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 гидрохлортиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлортиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

Беременность

Применять данный комбинированный препарат во время беременности не рекомендуется, поскольку он содержит диуретик из группы тиазидов.

Бисопролол

Бисопролол оказывает фармакологическое действие, которое может оказывать отрицательное влияние на беременность и/или плод/новорожденного. В целом блокаторы бета-адренорецепторов уменьшают плацентарную перфузию, что связано с задержкой роста, внутриутробной смертью, выкидышем или преждевременными родами. Нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия) могут возникнуть у плода и новорожденного. Если лечение блокаторами бета-адренорецепторов необходимо, то бета<sub>1</sub>-селективные блокаторы адренорецепторов являются предпочтительными.



### Гидрохлоротиазид

Имеется ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в течение первого триместра. Исследования на животных недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер.

На основании фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида его применение в течение второго и третьего триместра беременности 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 применять для терапии гестационного отека, гестационной гипертонии или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы крови и плацентарной гипоперфузии, без положительного эффекта на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения гипертонической болезни у беременных женщин кроме как в редких ситуациях, когда нельзя применять другие препараты для лечения.

### Лактация

Кормление грудью во время лечения препаратом Бисопролол + Гидрохлоротиазид не рекомендовано, поскольку бисопролол и возможно гидрохлоротиазид выводятся с грудным молоком в незначительных количествах. Гидрохлоротиазид может подавлять секрецию грудного молока.

### Фертильность

Исследований по воздействию препарата на фертильность у людей не проводилось.

Бисопролол или гидрохлоротиазид не оказывали влияния на фертильность или общую репродуктивную функцию у животных.

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

Влияние препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось. Из-за возможного появления побочных эффектов, таких как головокружение, в период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

## **4.8. Нежелательные реакции**

### Табличное резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ); *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); *нечасто* ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); *редко* ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); *очень редко* ( $< 1/10000$ ); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

| Системно-органный класс MedDRA                                    | Частота            | Бисопролол + Гидрохлоротиазид | Бисопролол | Гидрохлоротиазид                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------|
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования | частота неизвестна | -                             | -          | немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и |



|                                                    |                    |                                                                                                                                                                                        |                                            |                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (включая кисты и полипы)                           |                    |                                                                                                                                                                                        |                                            | плоскоклеточная карцинома кожи)                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | редко              | лейкопения, тромбоцитопения                                                                                                                                                            | -                                          | -                                                                                                                                                                                                     |
|                                                    | очень редко        | агранулоцитоз                                                                                                                                                                          | -                                          | лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия                                                                                                               |
|                                                    | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                                      | тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения | -                                                                                                                                                                                                     |
| Нарушения со стороны иммунной системы              | редко              | -                                                                                                                                                                                      | -                                          | респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легкого), анафилактические реакции вплоть до шока                                                                             |
| Нарушения метаболизма и питания                    | часто              | -                                                                                                                                                                                      | -                                          | гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия с развитием приступа подагры, декомпенсация сахарного диабета, снижение толерантности к глюкозе, увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови |
|                                                    | нечасто            | потеря аппетита, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса (в частности гипокалиемия и гипонатриемия, гипوماгнемия и гипохлоремия, а также гиперкальциемия) | -                                          | -                                                                                                                                                                                                     |
|                                                    | очень редко        | метаболический ацидоз                                                                                                                                                                  | -                                          | -                                                                                                                                                                                                     |
| Психические нарушения                              | нечасто            | депрессия, бессонница                                                                                                                                                                  | депрессия, бессонница                      | -                                                                                                                                                                                                     |
|                                                    | редко              | галлюцинации, ночные кошмары                                                                                                                                                           | спутанность сознания или                   | -                                                                                                                                                                                                     |

|                                                     |                           |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     |                           |                                                                                                                   | кратковременная<br>потеря памяти,<br>«кошмарные»<br>сновидения,<br>галлюцинации,<br>миастения,<br>тремор                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |
| Нарушения со<br>стороны нервной<br>системы          | часто                     | головокружение*,<br>головная боль                                                                                 | головокружение,<br>головная боль,<br>астения,<br>повышенная<br>утомляемость,<br>беспокойство                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                                     |
|                                                     | нечасто                   | -                                                                                                                 | депрессия,<br>бессонница                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                     |
|                                                     | редко                     | -                                                                                                                 | спутанность<br>сознания или<br>кратковременная<br>потеря памяти,<br>«кошмарные»<br>сновидения,<br>галлюцинации,<br>миастения, тремор,<br>судороги мышц.<br>Обычно эти<br>явления носят<br>легкий характер и<br>проходят, как<br>правило, в<br>течение 1-2<br>недель после<br>начала лечения,<br>нарушение вкуса | головокружение,<br>обморок, головная<br>боль, парестезия                                                                                                              |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>зрения            | редко                     | снижение продукции<br>слезной жидкости<br>(следует учитывать при<br>ношении контактных<br>линз), нарушения зрения | нарушение<br>зрения,<br>уменьшение<br>слезоотделения<br>(следует<br>учитывать при<br>ношении<br>контактных линз)                                                                                                                                                                                                | преходящая<br>нечеткость<br>зрения, острая<br>миопия, острый<br>приступ<br>закрытоугольной<br>глаукомы,<br>ксантопсия,<br>уменьшение<br>выделения<br>слезной жидкости |
|                                                     | очень<br>редко            | конъюнктивит                                                                                                      | сухость и<br>болезненность<br>глаз,<br>конъюнктивит                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                                                                                                                     |
|                                                     | частота<br>неизвест<br>на | хориоидальный выпот                                                                                               | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | хориоидальный<br>выпот                                                                                                                                                |
| Нарушения со<br>стороны органа<br>слуха и лабиринта | редко                     | нарушение слуха                                                                                                   | шум в ушах,<br>снижение слуха,<br>боль в ухе                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                                                                                                                     |

|                                                                                       |                    |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | очень часто        | -                                                                                          | урежение ЧСС (брадикардия, особенно у пациентов с ХСН), ощущение сердцебиения                                                                                                                                                                                            |                                      |
|                                                                                       | нечасто            | брадикардия, нарушение АВ проводимости, усугубление симптомов течения ХСН                  | нарушение АВ проводимости (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, боль в груди                                                                                                                                                       | -                                    |
|                                                                                       | редко              | -                                                                                          | -                                                                                                                                                                                                                                                                        | брадикардия                          |
|                                                                                       | частота неизвестна | -                                                                                          | синдром «отмены» (учащение приступов стенокардии, повышение АД)                                                                                                                                                                                                          | -                                    |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | часто              | ощущение похолодания и онемения в конечностях                                              | выраженное снижение АД (особенно у пациентов с ХСН), проявление ангиоспазма (усиление нарушений периферического кровообращения, ощущение холода в конечностях (парестезия)), усугубление течения ХСН с развитием периферических отеков (отечность лодыжек, стоп, одышка) | -                                    |
|                                                                                       | нечасто            | ортостатическая гипотензия                                                                 | ортостатическая гипотензия                                                                                                                                                                                                                                               | -                                    |
|                                                                                       | редко              | обморок                                                                                    | -                                                                                                                                                                                                                                                                        | ортостатическая гипотензия, васкулит |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | нечасто            | бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе | бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе                                                                                                                                                              | -                                    |

|                                                    |                    |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                    |                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | очень редко        | острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)                                                                                                                                          |                                                                                                                                                    |                                                                                                                        |
|                                                    | редко              | аллергический ринит                                                                                                                                                                   | аллергический ринит, заложенность носа                                                                                                             | -                                                                                                                      |
|                                                    | частота неизвестна | интерстициальная болезнь легких                                                                                                                                                       | -                                                                                                                                                  | -                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта    | часто              | тошнота, диарея, рвота, запор                                                                                                                                                         | тошнота, рвота, диарея, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе                                                               | -                                                                                                                      |
|                                                    | нечасто            | боль в животе                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                  | гингивит                                                                                                               |
|                                                    | редко              | -                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                  | панкреатит, диарея, сиалоаденит, запор, анорексия, тошнота, рвота                                                      |
|                                                    | очень редко        | панкреатит                                                                                                                                                                            | -                                                                                                                                                  | -                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | редко              | гепатит, желтуха                                                                                                                                                                      | гепатит, повышение активности ферментов печени (АЛТ, АСТ), повышение концентрации билирубина, изменение вкуса                                      | холецистит, холестатическая желтуха                                                                                    |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей       | редко              | реакции гиперчувствительности, такие как кожный зуд, внезапные «приливы» крови к лицу, кожная сыпь, фотодерматит, пурпура (геморрагическая сыпь), крапивница, ангионевротический отек | кожный зуд, кожная сыпь, крапивница, повышенное потоотделение, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, ангионевротический отек | крапивница, кожная сыпь и кожный зуд, пурпура, некротизирующий васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация |
|                                                    | очень редко        | алопеция, кожная красная волчанка                                                                                                                                                     | алопеция                                                                                                                                           | -                                                                                                                      |
|                                                    | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                  | обострение течения системной красной волчанки                                                                          |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и           | нечасто            | мышечная слабость, судороги мышц                                                                                                                                                      | артралгия, боль в спине, мышечная слабость, судороги мышц                                                                                          | -                                                                                                                      |

|                                                              |                    |                                                                                                                                                                        |                                              |                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| соединительной ткани                                         | редко              | -                                                                                                                                                                      | -                                            | мышечная слабость                                                                                           |
|                                                              | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                      | -                                            | артралгия, спастические мышечные сокращения, мышечная ригидность, тетания                                   |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей             | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                      | -                                            | нарушение почечной функции, интерстициальный нефрит                                                         |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | редко              | нарушение                                                                                                                                                              | нарушение потенции, ослабление либидо        | -                                                                                                           |
|                                                              | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                      | -                                            | снижение потенции                                                                                           |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                   | часто              | повышенная утомляемость*                                                                                                                                               | -                                            | -                                                                                                           |
|                                                              | нечасто            | астения                                                                                                                                                                | -                                            | -                                                                                                           |
|                                                              | очень редко        | боль в груди                                                                                                                                                           | -                                            | -                                                                                                           |
| Лабораторные и инструментальные данные                       | 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))                                                   | повышение концентрации триглицеридов в крови | -                                                                                                           |
|                                                              | частота неизвестна | -                                                                                                                                                                      | тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения   | -                                                                                                           |
| Нарушения водно-электролитного баланса                       | часто              | -                                                                                                                                                                      | -                                            | гипомагниемия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз: сухость слизистой оболочки полости рта, чувство |



|  |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  | жажды, аритмия,<br>изменения в<br>настроении или<br>психике, судороги<br>и боли в мышцах,<br>тошнота, рвота,<br>необычная<br>утомляемость или<br>слабость;<br>гипохлоремическ<br>ий алкалоз может<br>вызывать<br>печеночную<br>энцефалопатию<br>или печеночную<br>кому;<br>гипонатриемия<br>(спутанность<br>сознания,<br>судороги,<br>летаргия,<br>замедление<br>процесса<br>мышления,<br>повышенная<br>утомляемость,<br>возбудимость,<br>раздражительно<br>сть, мышечные<br>судороги |
|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\* особенно часто данные нарушения появляются в начале курса лечения. Обычно эти нарушения носят легких характер и проходят, как правило, в течение 1–2 недель после начала лечения.

Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

#### 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](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

#### **4.9. Передозировка**

Бисопролол

### *Симптомы*

Наиболее частыми симптомами передозировки бета-адреноблокаторами являются АВ блокада, выраженное снижение АД, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, 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 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 выраженной гипотензии: внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов. Внутривенное введение глюкагона может быть целесообразным.

При атриовентрикулярной блокаде (II и III степени): пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин. 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 бета<sub>2</sub>-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

### 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:

Со стороны сердца: тахикардия, шок;

Со стороны сосудов: снижение АД;

Со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;

Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание 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 показаны 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 содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его 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

Препарат представляет собой комбинацию селективного блокатора бета<sub>1</sub>-адренорецепторов – бисопролола, и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида.

Клинические исследования показали, что антигипертензивный эффект этих двух препаратов суммируется, а также продемонстрировали эффективность самой маленькой дозы (2,5 мг + 6,25 мг) при лечении артериальной гипертензии легкой или умеренной степени. 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 бета<sub>1</sub>-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством к бета<sub>2</sub>-адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также к бета<sub>2</sub>-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 бета<sub>2</sub>-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 бета<sub>1</sub>-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 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 бисопролола в плазме крови ( $C_{\max}$ ) 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/час. Период полувыведения – 10–12 часов. Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

#### *Особые группы пациентов*

##### Пациенты с нарушением 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 тяжести почечной недостаточности не отмечается. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <20 мл/мин) возможна кумуляция препарата, в связи с чем, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

### Пациенты с нарушением 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 часа). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены. У пациентов с печеночной прогрессирующей печеночной недостаточностью возможна кумуляция препарата, в связи с чем, суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

### Пациенты с ХСН

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный период полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет  $64 \pm 21$  нг/мл при суточной дозе 10 мг; период полувыведения составляет  $17 \pm 5$  часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

### Пациенты пожилого возраста

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

#### *Абсорбция*

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 %.

#### *Элиминация*

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 КК менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

У пациентов пожилого возраста также возможно увеличение  $C_{max}$ .

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и выводится с грудным молоком.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Крахмал кукурузный

Повидон-К25  
Кроскармеллоза натрия  
Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза  
Титана диоксид  
Макрогол-4000

**6.2. Несовместимость**

Не применимо.

**6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

**6.5. Характер и содержание упаковки**

По 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

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

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия  
ООО «Озон»  
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия  
ООО «Озон»  
445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.



Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Бисопролол + Гидрохлоротиазид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.