

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

Бісопролол САНДОЗ® комп
(Bisoprolol SANDOZ® comp)

Склад:

діючі речовини: бісопрололу фумарат, пірохлоротіазид;

1 таблетка містить бісопрололу фумарату 5 мг або 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або 25 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, кросповідон, кальцію гідрофосфат;

оболонка: опадрі білий (лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, поліетиленгліколь (макрогол 4000)).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Блокатори бета-адренорецепторів у комбінації з іншими діуретиками. Код АТС С07С В.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до бісопрололу, пірохлоротіазиду або до інших тіазидів, сульфонамідів, до будь-якої з допоміжних речовин препарату; гостра серцева недостатність або некомпенсована серцева недостатність, що вимагає внутрішньовенної інотропної терапії; кардіогенний шок; атріовентрикулярна блокада II або III ступеня (без кардіостимулятора); синдром слабкості синусового вузла; виражена синоатріальна блокада; симптоматична брадикардія (частота серцевих скорочень менше 60 уд/хв перед початком лікування); симптоматична артеріальна гіпотензія (систоличний артеріальний тиск нижче 100 мм рт. ст.); тяжка бронхіальна астма або тяжка хронічна обструктивна дисфункція легень; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або синдром Рейно; феохромоцитома, що не лікувалася; м'етаболічний ацидоз; тяжка ниркова недостатність з олігурією або анурією (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв та/або сироватковий креатинін понад 159 мкмоль/л); гострий гломерулонефрит; прекома або гепатична кома, тяжка печінкова недостатність; стійка до лікування гіпокаліємія; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; подагра; сумісний прийом флоктафеніну або сультоприду.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб з фіксованою комбінацією бісопрололу фумарату та гідрохлоротіазиду призначають пацієнтам, яким рекомендована комбінована терапія.

Режим дозування встановлювати індивідуально залежно від стану хворого, ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії та наявності інших супутніх факторів ризику. Лікування слід розпочинати з низьких доз препарату, поступово їх підвищуючи. Таблетки слід приймати вранці під час сніданку з невеликою кількістю рідини, не розжовуючи. При необхідності таблетки Бісопрололу САНДОЗ® комп можна ділити за розподільчою рискою.

Рекомендована початкова доза – 5 мг бісопрололу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду (1 або ½ таблетки залежно від вмісту діючих речовин) 1 раз на добу.

Якщо при застосуванні препарату у наведеній дозі артеріальний тиск не знижується, дозу можна збільшити до 10 мг бісопрололу та 25 мг гідрохлоротіазиду за один прийом. При наявності порушень функції печінки і нирок виведення препарату знижується, тому для таких пацієнтів доза не має перевищувати 5 мг бісопрололу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду (1 таблетка відповідного дозування).

Якщо під час фази титрування або після неї спостерігається погіршення серцевої недостатності, розвивається артеріальна гіпотензія або брадикардія, рекомендується коригування дози препарату, що може потребувати тимчасового зниження дози або, можливо, призупинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта лікування препаратом можна продовжити.

Курс лікування тривалий. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості хворого.

Не можна припиняти лікування раптово та змінювати рекомендовану дозу без консультації з лікарем, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. У разі необхідності лікування препаратом слід завершувати повільно, знижуючи дозу протягом 7-10 днів, особливо пацієнтам, хворим на ішемічну хворобу серця.

Побічні реакції.

Небажані ефекти класифіковані за частотою проявів: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), невідомі (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

З боку крові та лімфатичної системи: рідко поширені – лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, апластична анемія, нейтропенія; дуже рідко поширені – агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку.

З боку психіки: непоширені – депресія; рідко поширені – нічні жахи, галюцинації.

З боку центральної нервової системи: дуже поширені – запаморочення, головний біль; рідко поширені – синкопе, сплутаність свідомості, порушення сну, сонливість, зміни настрою, судоми, загальмованість, виснаження, дратівливість, неспокій, парестезії.

З боку органів зору: рідко поширені – зниження сльозовиділення, погіршення зору, ксантопісія; дуже рідко поширені – кон'юнктивіт.

З боку органів слуху: рідко поширені – погіршення слуху, вертиго.

З боку серцево-судинної системи: дуже поширені – брадикардія (у хворих із хронічною серцевою недостатністю; поширені – ознаки загострення вже існуючої серцевої недостатності (у хворих з ХСН), відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія; непоширені – порушення атріовентрикулярної провідності, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю, ортостатична гіпотензія, аритмії, погіршення перебігу хвороби Рейно; дуже рідко поширені – біль у грудній клітці.

З боку дихальної системи: непоширені – бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі та хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів; рідко поширені – алергічний риніт, респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмонію та набряк легень.

З боку травного тракту: поширені – нудота, блювання, діарея, запор; непоширені – втрата апетиту, біль у животі, зростання активності амілази, панкреатит, сухість у роті, посилення спраги, стоматит, глосит, сіаладеніт.

З боку гепатобілярної системи: рідко поширені – гепатит, жовтяниця, холецистит; дуже рідко поширені – печінкова енцефалопатія або печінкова кома.

З боку шкіри: рідко поширені – алергічні реакції (свербіж, почервоніння, екзантема), кропив'янка, пурпура, фотосенсибілізація; дуже рідко поширені – при лікуванні β -блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипу, алопеція, некротизуючий васкуліт, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, шкірні вовчакоподібні реакції.

З боку кістково-м'язової системи: непоширені – міастенія, спазм м'язів, біль у м'язах, судоми.

З боку репродуктивної системи: рідко поширені – порушення потенції.

З боку сечовидільної системи: непоширені – порушення функції нирок; рідко поширені – інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність.

З боку імунної системи: дуже рідко поширені – анафілактичні реакції, шок.

Метаболічні порушення: рідко поширені – порушення толерантності до глюкози, розвиток латентного цукрового діабету або його загострення, підвищення рівня сечовини та креатиніну у сироватці крові, загострення подагри.

Загальні розлади: поширені – астенія (у пацієнтів з ХСН), втомлюваність (особливо на початку лікування) зазвичай слабковиражені і проходять протягом 1-2 тижнів; непоширені – астенія (у пацієнтів з гіпертензією та ішемічною хворобою серця), підвищення температури тіла.

Лабораторні показники: поширені – гіперглікемія та глюкозурія, гіперурикемія, порушення балансу електролітів та рідин (зокрема гіпокаліємія та гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпохлоремія, гіперкальціємія), метаболічний ацидоз, гіпохлоремічний алкалоз; рідко поширені – підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АСТ, АЛТ). Через гіпокаліємію можуть виникати втомлюваність, міастенія, парестезія, парез, апатія, метеоризм, запор, аритмія,

паралітичний ілеус, сплутаність свідомості, зміни ЕКГ.

Лікування препаратом слід негайно припинити у наступних випадках: стійкий до лікування дисбаланс електролітів; ортостатична дисрегуляція; реакції гіперчутливості; тяжкі шлунково-кишкові ускладнення; порушення з боку ЦНС; панкреатит; зміни картини крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія); гострий холецистит; васкуліт; погіршення існуючої короткозорості; кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.

Передозування.

Симптоми: артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, тахікардія, аритмія, задишка, бронхоспазм, судоми, головний біль, слабкість, запаморочення, втрата свідомості, сплутаність свідомості, колапс, втомлюваність, паралітичний ілеус, блювання, метеоризм, запор, втрата рідини і електролітів, спрага, міалгія, м'язовий спазм, гостра ниркова недостатність, міастенія, парестезія, парез, апатія.

Лікування: промити шлунок, викликати блювання. Терапія симптоматична.

При брадикардії або артеріальній гіпотензії можна застосовувати антидоти: *атропін*: 0,5-2 мг внутрішньовенно болюсно; *глюкагон*: спочатку 1-10 мг внутрішньовенно, потім 2-2,5 мг за годину у вигляді безперервної інфузії; *симпатоміметики* залежно від маси тіла та ефекту: дофамін, добутамін, ізопреналін, орципреналін і адреналін. У випадку брадикардії, що не піддається лікуванню, слід застосувати тимчасовий водій ритму (пейсмейкер).

При бронхоспазмі застосовують β_2 -адреноміметики або амінофілін. При виникненні генералізованих судомних нападів рекомендується повільне внутрішньовенне введення діазепаму.

При судинній недостатності, виникненні гіповолемії, гіпокаліємії слід вжити необхідних терапевтичних заходів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату протипоказано у період вагітності.

Під час лікування препаратом слід припинити годування груддю.

Діти.

Застосування препарату протипоказане дітям.

Особливості застосування.

Особливо ретельний контроль за хворими необхідний у таких випадках:

- серцева недостатність (у пацієнтів із супутньою стабільною серцевою недостатністю лікування рекомендується розпочинати з монотерапії бісопрололом, поступово титруючи дозу);
- бронхоспазм (бронхіальна астма та інші обструктивні захворювання дихальних шляхів);
- одночасне лікування інгаляційними анестетиками;
- цукровий діабет з різкими коливаннями показників рівня глюкози у сироватці крові; симптоми гіпоглікемії (тахікардія, відчуття серцебиття, підвищене потовиділення) можуть бути приховані;
- тривале голодування;
- тривала десенсибілізуюча терапія;
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- порушення периферичного кровообігу (можливе посилення симптомів, особливо на початку терапії);
- гіповолемія;
- дисфункція печінки.

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних захворюваннях легень показана супутня терапія бронходилататорами. У деяких випадках через підвищення тону дихальних шляхів може потребуватися більш висока доза β_2 -симпатоміметиків.

Гідрохлоротіазид при тривалому прийомі може спричинити порушення водно-електролітного балансу та загострення метаболічного алкалозу, зокрема до появи гіпокаліємії та гіпонатріємії, а також гіпомагніємії, гіпохлоремії та гіперкальціємії. (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіпокаліємія підвищує ризик тяжкої аритмії, зокрема потенційно летального *torsades de pointes*.

Ефективність тіазидів повністю проявляється лише за умови нормальної функції нирок. При наявності ураження нирок потрібний особливо ретельний нагляд за хворими. Якщо погіршення функції нирок прогресує, слід припинити застосування діуретиків.

Лікування пацієнтів літнього віку слід розпочинати з низьких доз і під ретельним контролем. Терапія тiazидними діуретиками може спричинити гіперурикемію і загострення подагри у деяких пацієнтів.

Як і інші β-блокатори, біспролол здатний підвищувати чутливість до алергенів та посилювати тяжкість анафілактичних реакцій. Це необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів з тяжкими реакціями гіперчутливості.

Лікування адреналіном не завжди забезпечує очікуваний терапевтичний ефект.

Хворим на псоріаз (у т.ч. в сімейному анамнезі) β-блокатори призначають після ретельної оцінки користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою біспролол слід призначати тільки на тлі попередньої терапії α-адреноблокаторами.

При лікуванні біспрололом можуть маскуватися симптоми тиреотоксикозу.

Лікування β-блокаторами не можна переривати раптово, курс необхідно закінчувати повільно, з поступовим зниженням дози.

Не рекомендується застосовувати блокатори β-адренорецепторів під час хірургічних втручань. Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом препарату. Якщо перед проведенням операції необхідно припинити прийом бета-блокаторів, дозу слід поступово знизити та припинити прийом препарату приблизно за 48 годин до загальної анестезії.

Повідомлялося про випадки гострого холециститу у пацієнтів із холелітіазом.

Препарат містить гідрохлоротіазид, що може давати позитивний результат у допінг-тесті.

Біспролол може зменшувати сльозовидлення, що слід враховувати при користуванні контактними лінзами.

При застосуванні тiazидних діуретиків спостерігалися поодинокі випадки реакцій фоточутливості. У разі виникнення таких реакцій рекомендується припинити застосування препарату. Якщо лікування необхідно продовжувати, слід захищати відкриті ділянки тіла від сонячного або штучного УФ-випромінювання.

При тривалій терапії препаратом рекомендується регулярний контроль рівня електролітів у сироватці крові (особливо калію, натрію, кальцію), креатиніну та сечовини, ліпідів (холестерину і тригліцеридів), сечової кислоти, глюкози. При лікуванні препаратом необхідно вживати достатню кількість рідини та їжі, багатой на калій (банани, овочі, горіхи) через підвищену втрату калію. Втрату калію можна зменшити або попередити, застосовуючи калійзберігаючі діуретики.

Препарат містить лактозу, тому його не можна застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Застосування гідрохлоротіазиду, сульфонаміду, було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають різке зниження гостроти зору або біль в очах.

Вони зазвичай тривають протягом кількох годин на тиждень після початку лікування препаратом.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору.

Первинна терапія передбачає негайне припинення застосування гідрохлоротіазиду. Може потребуватися термінова медична або хірургічна допомога у випадку, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонаміду або пеніциліну в анамнезі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Оскільки під час лікування можуть виникати такі побічні явища як слабкість, сонливість, запаморочення, до з'ясування індивідуальної реакції на препарат слід дотримуватися обережності під час керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Біспролол не слід застосовувати одночасно з флоктафеніном, оскільки □-блокатори можуть перешкоджати компенсаторним серцево-судинним реакціям, пов'язаним з артеріальною гіпотензією або шоком, спричиненими флоктафеніном.

Біспролол не слід застосовувати одночасно із сультопридом, оскільки при цьому зростає ризик шлуночкової аритмії.

Не слід одночасно застосовувати блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем), клонідин на тлі терапії бісопрололом. Це може призвести до розвитку або погіршення брадикардії, атріовентрикулярної блокади, серцевої недостатності, зниження артеріального тиску.

При одночасному застосуванні з інгібіторами MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B) підвищується гіпотензивний ефект β-адреноблокаторів. Є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

Через зниження елімінації літію одночасне застосування з препаратами літію призводить до потенціювання їх кардіо- і нейротоксичності.

Не рекомендується одночасне застосування з препаратами, що здатні посилювати ризик розвитку *torsades de pointes* (астемізол, еритроміцин в/в, галофантрин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін).

При застосуванні ніфедипіну та інших блокаторів кальцієвих каналів (похідних дигідропіридину) може посилюватися гіпотензивна дія бісопрололу. Одночасне застосування з β-блокаторами може призводити до серцевої недостатності у пацієнтів з латентною серцевою недостатністю.

При застосуванні з інгібіторами АПФ (каптоприл, еналаприл) на початку лікування можливе потенціювання гіпотензивного ефекту.

При застосуванні з антиаритмічними засобами (дизопірамід, квінідин, аміодарон, соталол) може виникнути порушення провідності та негативний інотропний ефект. Рекомендується моніторинг інтервалу QT. У разі виникнення *torsades de pointes* протипоказане застосування антиаритмічних засобів або кардіостимулятора.

При застосуванні з парасимпатоміметичними препаратами (включаючи такрин) може збільшуватися час атріовентрикулярної провідності та підвищується ризик брадикардії.

Резерпін, α-метилдопа, гуанфацин можуть спричинити надмірне зниження артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та послаблювати провідність.

Дія бісопрололу може підсилюватися при одночасному застосуванні з β-блокаторами місцевої дії (зокрема тих, що входять до складу очних крапель).

Застосування препарату з інсуліном та пероральними антидіабетичними препаратами може спричинити гіпоглікемічний ефект. Блокада β-адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

При одночасному застосуванні з засобами для анестезії може підвищитися ризик виникнення аритмій та ішемії міокарда.

Одночасне застосування із серцевими глікозидами (препарати наперстянки) може призвести до зниження частоти серцевих скорочень, порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні з інгібіторами синтезу простагландину послаблюється гіпотензивний ефект бісопрололу, може посилитися токсичний вплив саліцилатів на ЦНС. У пацієнтів з гіповолемією нестероїдні протизапальні засоби можуть спричинити гостру ниркову недостатність.

Похідні ерготаміну при сумісному застосуванні з препаратом призводять до поглибленого порушення периферичного кровообігу.

При одночасному застосуванні з β-симпатоміметиками (добутамін, орципреналін) знижується ефект обох засобів. Симпатоміметики, які активують α- і β-адренорецептори (адреналін, норадреналін), підвищують артеріальний тиск та підсилюють явища переміжної кульгавості.

Трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин підсилюють гіпотензивний ефект.

При сумісному застосуванні з рифампіцином можливе незначне зниження часу напіввиведення бісопрололу. Зазвичай немає необхідності у регулюванні дози.

При одночасному застосуванні з препаратом зменшується ефективність лікарських засобів, що знижують рівень сечової кислоти.

Одночасне застосування глюкокортикостероїдів, АКТГ, карбенексолону, амфотерицину В, фуросеміду або проносних засобів може призвести до підвищеної втрати калію.

Дія курареподібних міорелаксантів може підсилюватися або подовжуватися при сумісному застосуванні з препаратом.

Токсичний вплив цитостатиків на кістковий мозок може підсилюватися.

Холестирамін, коlestипол знижують абсорбцію гідрохлоротіазиду.

Метилдопа: повідомлялося про окремі випадки гемолізу при сумісному застосуванні з препаратом.

При сумісному застосуванні з мефлохіном підвищується ризик розвитку брадикардії.

Циметидин потенціює дію препарату.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований антигіпертензивний препарат, який містить β -адреноблокатор (бісопролол) і тіазидний діуретик (гідрохлоротіазид).

Бісопролол – селективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні у терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності та клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда у кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи. Препарат тільки у поодиноких випадках може впливати на гладку мускулатуру бронхів і периферичних артерій, а також на метаболізм глюкози.

Бісопролол не має вираженого негативного інотропного ефекту.

Гідрохлоротіазид – діуретичний і салуретичний засіб. Блокує реабсорбцію іонів натрію, хлору і води в дистальних каналцях нефрона. Збільшує виведення іонів калію, магнію, бікарбонату; зменшує виведення кальцію із сечею в результаті прямої дії на дистальні каналці, що може запобігати утворенню кальцієвих ниркових конкрементів.

Препарат сприяє зниженню підвищеного артеріального тиску, спричиняє зменшення поліурії у хворих з нецукровим діабетом (механізм дії остаточно не з'ясований). У деяких випадках препарат знижує внутрішньоочний тиск при глаукомі.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо бісопролол добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % і не залежить від прийому їжі. Зв'язування з білками – близько 30 %. Період напіввиведення з плазми крові становить 10-12 годин. Бісопролол виводиться з організму двома рівноцінними шляхами – 50 % активної речовини перетворюється у печінці у неактивні метаболіти і виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому стані.

Біодоступність гідрохлоротіазиду після перорального застосування становить приблизно 80 %.

Зв'язування з білками – близько 64 %. 95 % прийнятої дози виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Тривалість діуретичного ефекту становить 10-12 годин, антигіпертензивний ефект зберігається до 24 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рискою з одного боку.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 (10 □ 3) блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина/Salutas Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження.

Отто-вон-Гюріке-Аллеє, 1, 39179 Барлебен, Німеччина/Otto-von-Guericke-Allee, 1, 39179 Barleben, Germany.