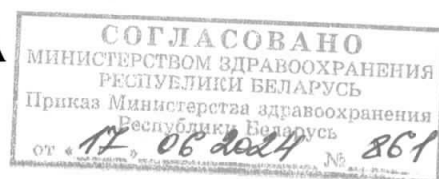


2412Б-2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БИКАРД АМ, 5 мг / 5 мг, таблетки
БИКАРД АМ, 5 мг / 10 мг, таблетки
БИКАРД АМ, 10 мг / 5 мг, таблетки
БИКАРД АМ, 10 мг / 10 мг, таблетки

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Одна таблетка 5 мг/10 мг, содержит:

действующие вещества: бисопролола фумарат – 5 мг, амлодипин – 10 мг (в виде 13,86 мг амлодипина бесилата).

Одна таблетка 5 мг/5 мг, содержит:

действующие вещества: бисопролола фумарат – 5 мг, амлодипин – 5 мг (в виде 6,93 мг амлодипина бесилата).

Одна таблетка 10 мг/5 мг, содержит:

действующие вещества: бисопролола фумарат – 10 мг, амлодипин – 5 мг (в виде 6,93 мг амлодипина бесилата).

Одна таблетка 10 мг/10 мг, содержит:

действующие вещества: бисопролола фумарат – 10 мг, амлодипин – 10 мг (в виде 13,86 мг амлодипина бесилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Бикард АМ, 5 мг/10 мг:

таблетки розового цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Допускается наличие вкраплений.

Бикард АМ, 5 мг/5 мг:

таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Бикард АМ, 10 мг/5 мг:

таблетки коричневатого-желтого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Допускается наличие вкраплений белого и коричневого цвета.

Бикард АМ, 10 мг/10 мг:

таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы с фаской и риской.

Риска на таблетках предназначена исключительно для облегчения приема одной таблетки (путем разламывания таблетки на две половинки), а не для деления таблетки на две дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Лекарственный препарат Бикард АМ показан для лечения артериальной гипертензии в качестве заместительной терапии у пациентов, у которых артериальное давление адекватно контролировалось совместным применением таблеток амлодипина и таблеток бисопролола в тех же дозах, что и в комбинированном лекарственном препарате.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки.

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

Продолжительность лечения

Лечение препаратом Бикард АМ обычно является долговременной терапией.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

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

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы.

Дети и подростки

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

Лечение препаратом не следует прекращать резко, так как это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Особенно лечение не следует резко прекращать у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рекомендуются постепенное снижение дозы.

Способ применения

Таблетки для приема внутрь. Таблетки следует принимать независимо от приема пищи, не разжевывая.

4.3 Противопоказания

По амлодипину:

- тяжелая гипотония;
- препятствие выбросу крови из левого желудочка (выраженный стеноз аорты);
- шок (включая кардиогенный);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

По бисопрололу:

- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла (СССУ);
- синоатриальная блокада;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД мене 100 мм рт.ст.);
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин);
- тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);

- метаболический ацидоз.

По комбинации амлодипин/бисопролол:

- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

По амлодипину

Эффективность и безопасность амлодипина при гипертонических кризах не установлена.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Пациентам с сердечной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью. Согласно результатам долгосрочного, плацебо-контролируемого исследования, проведенного у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью III/IV класса по NYHA, частота отека легких в группе амлодипина была выше, чем в группе плацебо, но это не было связано с ухудшением сердечной недостаточности. Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, в связи с возможным повышенным риском развития дальнейших событий со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

Пациенты с нарушением функции печени

Время полураспада амлодипина продлевается и значение AUC увеличивается у пациентов с нарушением функции печени. Рекомендации по дозированию у этой группы пациентов не установлены, таким образом, им следует назначать амлодипин с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек

В этой группе пациентов амлодипин может применяться в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится гемодиализом.

Пожилые пациенты

У пожилых следует соблюдать осторожность при повышении доз.

По бисопрололу

Лечение бисопрололом не должно прекращаться внезапно, особенно в случае ишемической болезни сердца, если только нет четких показаний к отмене препарата, иначе это может привести к временному ухудшению заболевания сердца.

Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией, связанными с сердечной недостаточностью. Бисопролол должен применяться с осторожностью при следующих состояниях:

- сахарный диабет с большими колебаниями уровня глюкозы в крови; симптомы гипогликемии (тахикардия, сильное сердцебиение, повышенная потливость) могут маскироваться;
- строгое голодание/диета;
- одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия. Как и другие бета-блокаторы, бисопролол может вызывать повышение чувствительности к аллергенам и утяжеление анафилактических реакций. Применение адреналина не всегда может дать ожидаемый терапевтический эффект;
- АВ-блокада первой степени;
- стенокардия Принцметала;
- окклюзионные заболевания периферических артерий (усиление жалоб может быть особенно выраженным в начале лечения);
- псориаз или его наличие в анамнезе - в этом случае бета-блокаторы (например, бисопролол) должны использоваться только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков;
- при лечении бисопрололом симптомы гипертиреоза могут быть стертыми;

- у пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-рецепторов;
- у пациентов, которым проводилась общая анестезия, бета-блокада уменьшала частоту аритмии и ишемии миокарда во время индукции анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. В настоящее время рекомендуется, чтобы поддержание бета-блокады обеспечивалось периоперационно. Анестезиологу следует помнить о бета-блокаде по причине потенциальной возможности взаимодействия с другими препаратами, что может вызвать брадиаритмию, ослабление рефлекторной тахикардии и угнетение рефлекторной возможности компенсировать кровопотерю. Если необходимо отменить бета-блокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно, и завершено примерно за 48 часов до анестезии;
- несмотря на то, что кардиоселективные (β_1 -селективные) бета-блокаторы в меньшей степени влияют на функцию легких, по сравнению с неселективными бета-блокаторами, при обструктивных легочных заболеваниях следует избегать их применения, также, как и других бета-блокаторов. При бронхиальной астме и других хронических обструктивных заболеваниях легких, которые могут вызывать симптомы, параллельно должна проводиться бронхорасширяющая терапия. Иногда у пациентов с бронхиальной астмой может развиваться повышение сопротивления в дыхательных путях, и по этой причине может потребоваться увеличение дозы β_2 -стимуляторов.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

По амлодипину

Применение амлодипина со следующими лекарственными препаратами было безопасным: с тиазидными диуретиками, β -блокаторами, нитратами продолжительного действия, сублингвальными препаратами тринитрата глицерина, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками, пероральными гипогликемическими лекарственными препаратами.

Эффект других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы CYP3A4: при комбинировании амлодипина с мощными или средними ингибиторами CYP3A4 (например, с ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми лекарственными препаратами, макролидами, как например, эритромицин или кларитромицин, или с верапамилом или дилтиаземом) можно ожидать повышения концентрации амлодипина в плазме крови до клинически значимых уровней. Клиническая интерпретация этих фармакокинетических изменений может быть более выражена у пожилых, поэтому целесообразно проводить клинический мониторинг и индивидуальный подбор доз у молодых пациентов и дилтиаземом у пожилых пациентов концентрация амлодипина в плазме соответственно повышалась на 22% и 50%. Однако клиническая значимость этого наблюдения неизвестна. Нельзя исключить, что мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут привести к более значительному повышению уровня амлодипина в плазме, чем дилтиазем. Амлодипин следует комбинировать с ингибиторами CYP3A4 с осторожностью, хотя и не сообщалось о побочных эффектах, связанных с такими комбинациями.

Индукторы CYP3A4: отсутствуют данные об эффекте индукторов CYP3A4 на амлодипин. Совместное применение индукторов CYP3A4 (рифампицин, зверобой продырявленный) может понизить концентрацию амлодипина в плазме. Амлодипин следует комбинировать с индукторами CYP3A4 с осторожностью.

В исследованиях лекарственных взаимодействий было показано, что сок грейпфрута, циметидин, алюминий/магний (антацид) и силденафил не влияют на фармакокинетику амлодипина.

Дантролен (инфузия): у животных наблюдалась желудочковая фибрилляция со смертельным исходом, сердечно-сосудистая недостаточность в сочетании с

гиперкалиемией при совместном применении верапамила с внутривенно вводимым дантроленом. В связи с риском развития гиперкалиемии следует избегать одновременного применения дантролена с блокаторами кальциевых каналов, например, с амлодипином, у пациентов, склонных к злокачественной гипертермии и при лечении злокачественной гипертермии.

Эффект амлодипина на другие препараты

Антигипертензивный эффект амлодипина усиливает антигипертензивные эффекты других лекарственных препаратов, понижающих артериальное давление. В исследованиях лекарственных взаимодействий было показано, что амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, или варфарина.

Такролимус: при совместном применении с амлодипином может возникнуть риск повышения уровня такролимуса в плазме крови, однако, фармакокинетический механизм этого взаимодействия до конца не выявлен. Во избежание токсичности такролимуса, назначение амлодипина пациентам, получающим такролимус, требует регулярного контроля уровня такролимуса в крови и уточнения его дозы, если это становится необходимым.

Циклоспорин: взаимодействие амлодипина с циклоспорином не изучалось ни у здоровых добровольцев, ни в других группах, за исключением пациентов с пересаженной почкой, у которых наблюдалось повышение минимальной концентрации циклоспорина различной степени (0-40 %). Может быть целесообразным мониторирование уровней циклоспорина у пациентов с пересаженной почкой, получающих амлодипин, и при необходимости следует понизить дозу циклоспорина.

Симвастатин: совместное применение с амлодипином может повысить уровень симвастатина в плазме крови. Дозы симвастатина, превышающие 20 мг/сутки, не рекомендуются пациентам, получающим амлодипин.

Амлодипин не влияет на результаты лабораторных исследований.

По бисопрололу

Нерекомендуемые комбинации

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

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

Комбинации, требующие осторожности

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

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

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

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

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

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии – в частности тахикардия – могут маскироваться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Препараты для проведения общей анестезии могут ослаблять рефлекторную тахикардию и увеличивать риск развития артериальной гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола. Одновременное применение бисопролола с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

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

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

Комбинации, которые необходимо учитывать

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

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

Рифампицин немного укорачивает период полувыведения ($T_{1/2}$) бисопролола. Как правило, коррекции дозы не требуется.

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственный препарат Бикард АМ не рекомендуется применять во время беременности, если только к тому нет строгих показаний. Если лечение лекарственным препаратом Бикард АМ необходимо, должны тщательно мониторироваться маточно-плацентарный кровоток и рост плода. В случае негативного влияния на беременность или плод, следует решить вопрос об альтернативном лечении.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Лактация

Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении бисопролола и амлодипина в грудное молоко человека. Однако известно, что некоторые БМКК-производные дигидропиридина экскретируются с грудным молоком. В связи с этим при необходимости назначения лекарственного препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

24 12 Б - 2022



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность в управлении транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами, особенно в начале лечения или при увеличении дозы лекарственного препарата.

4.8 Нежелательные реакции

При приеме препарата имеется вероятность развития побочных реакций, которые классифицированы по системам органов и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

По амлодипину

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко: аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко: гипергликемия.

Психические нарушения: нечасто: бессонница, изменение настроения (в т.ч. тревога), депрессия; редко: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль, головокружение, сонливость (особенно в начале лечения); нечасто: обморок, гипестезия, парестезия, дисгевзия, тремор; очень редко: мышечная гипертония, периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто: шум в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения: часто: тошнота, боль в животе; нечасто: рвота, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея), диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко: гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко: гепатит*, желтуха*.

Нарушения со стороны сердца: часто: ощущение сердцебиения; нечасто: аритмия (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий); очень редко: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: часто: «приливы» крови к лицу; нечасто: выраженное снижение АД; очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто: одышка, ринит; очень редко: кашель.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто: поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто: периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто: боль в груди, астения, боль, общее недомогание.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто: отеки лодыжек; нечасто: артралгия, миалгия, судороги мышц, боль в спине.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто: алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема; очень редко: ангионевротический отек, многоформная экссудативная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто: увеличение массы тела, снижение массы тела; очень редко: увеличение активности «печеночных» ферментов*.

*В большинстве случаев с холестазом.

По бисопрололу

Нарушения метаболизма и питания: редко: повышение концентрации триглицеридов.

Психические нарушения: нечасто: депрессия; редко: галлюцинации, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: часто: головная боль **, головокружение **; нечасто: бессонница; редко: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: редко: уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто: нарушение АВ проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН.

Нарушения со стороны сосудов: часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; нечасто: ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко: аллергический ринит.

Желудочно-кишечные нарушения: часто: тошнота, рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко: реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко: алоpecia. Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто: мышечная слабость, судороги мышц.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто: повышенная утомляемость **; нечасто: истощение **.

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

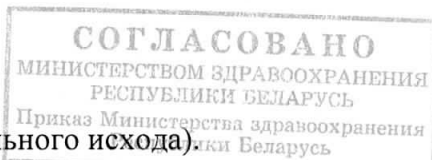
Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка***По амлодипину***

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой

24 12 Б-2022



артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

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

По бисопрололу

Симптомы: АВ блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьируется 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 препарат, обладающий положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

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

При АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как изопреналин. В случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма.

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

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

При гипогликемии: внутривенное введение декстрозы (глюкозы). Бисопролол практически не поддается диализу.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы в комбинации с другими препаратами. Бета-адреноблокаторы в комбинации с блокаторами кальциевых каналов.

Код АТХ: C07FB07.

Механизм действия

Механизм действия амлодипина

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

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

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

1. Расширение периферических артериол снижает общее периферическое сопротивление, т.е. постнагрузку. Поскольку амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии, потребление энергии и кислорода миокардом снижается.
2. Расширение крупных коронарных артерий и коронарных артериол улучшает снабжение

кислородом как нормальных, так и ишемизированных зон миокарда. Благодаря этим эффектам улучшается снабжение кислородом миокарда, даже при спазме коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

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

У пациентов со стенокардией прием препарата один раз в сутки увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, время до развития приступа стенокардии, а также время до выраженной депрессии сегмента ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребность сублингвального приема нитроглицерина.

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

Механизм действия бисопролола

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

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

Избирательное действие препарата на бета1-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона, бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 часа после приема внутрь. Даже при назначении бисопролола 1 раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов благодаря 10-12 часовому периоду полувыведения из плазмы крови. Как правило, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели после начала лечения.

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

При однократном приеме внутрь у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол урезает частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает минутный объем сердца и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

Фармакодинамическое действие

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

5.2. Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 6-12 ч. Прием препарата вместе с пищей не влияет на его всасывание. Абсолютная биодоступность составляет 64-80 %.

Распределение

Видимый объем распределения составляет 21 л/кг. Равновесная концентрация в плазме крови (5-15 нг/мл) достигается через 7-8 дней после начала приема препарата.

Исследования *in vitro* показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 93-98 % связан с белками плазмы крови.

Биотрансформация и элиминация

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

У пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики амлодипина.

Из-за снижения клиренса пациентам с печеночной недостаточностью следует назначать более низкие начальные дозы.

Бисопролол

Всасывание

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 концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 часа.

Распределение

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

По амлодипину

Канцерогенез

Крысы и мыши, получавшие амлодипин в рационе в течение двух лет в концентрациях, рассчитанных для обеспечения уровней суточной дозировки 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/день амлодипина, не продемонстрировали никаких доказательств канцерогенного действия препарата. Для мышей наивысшая доза в пересчете на мг/м² была аналогична максимальной рекомендованной дозе амлодипина для человека 10 мг/сутки. Для крыс самая высокая доза составляла в пересчете на мг/м², что примерно вдвое превышало максимальную рекомендуемую дозу для человека.

Мутагенез

Исследования мутагенности, проведенные с амлодипином, не выявили мутагенных эффектов ни на уровне гена, ни на уровне хромосом.

Фертильность

Стандартное исследование фертильности не выявило влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/день (в 8 раз больше максимальной рекомендованной дозы для человека 10 мг/день из расчета мг/м²).

Однако в опубликованном исследовании, в котором самцы крыс получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека в расчете на мг/кг, было обнаружено снижение концентрации плазменного фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, а также снижение плотности сперматозоидов, количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

По бисопрололу

Доклинические данные не указывают на особую опасность для человека, основанную на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенном потенциале, токсичности для репродуктивной системы. При проведении репродуктивных токсикологических тестов бисопролол не влиял на фертильность или общую репродуктивную способность.

Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол вызывал снижение потребления пищи и снижение массы тела у самок, эмбриотоксичность (увеличение частоты резорбции, снижение массы тела при рождении, задержка физического развития), но не оказывал тератогенного действия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

1 таблетка препарата Бикард АМ, 5 мг/5 мг, содержит:

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (102),
натрия крахмалгликолят (тип А),
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный.

1 таблетка препарата Бикард АМ, 5 мг/10 мг, содержит:

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (102),
натрия крахмалгликолят (тип А),
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
железа оксид красный (E172).

1 таблетка препарата Бикард АМ, 10 мг/5 мг, содержит:

вспомогательные вещества:

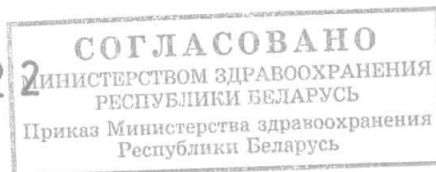
целлюлоза микрокристаллическая (102),
натрия крахмалгликолят (тип А),
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный,
железа оксид желтый (E172).

1 таблетка препарата Бикард АМ, 10 мг/10 мг, содержит:

вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая (102),
натрия крахмалгликолят (тип А),
магния стеарат,
кремния диоксид коллоидный безводный.

24 12 Б-2022

**6.2 Несовместимость**

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Дозировки 10 мг/10 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг:

по 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки полимерной (поливинилхлоридной) и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Дозировка 5 мг/5 мг:

по 10 или 15 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки полимерной (поливинилхлоридной) и фольги алюминиевой. По две контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, по три контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

6.6 Особые меры при уничтожении лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

Остатки лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь,

223141, Минская область, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к.301.

Тел./факс: +375 1774 53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, Минская область, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301

Тел./факс: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Бикард АМ доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://www.rceth.by>.