

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

БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролол.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (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.

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

Препарат БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ применяется у взрослых при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые*

Препарат БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ следует принимать 1 раз в сутки утром с небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), β -адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН препаратом БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения препаратом БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ является

стабильная ХСН без признаков обострения. Лечение ХСН препаратом БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т.е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась. Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 2 недели.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы. Максимальная рекомендованная доза при ХСН составляет 10 мг бисопролола 1 раз в день. Во время титрования рекомендуется регулярный контроль артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с первого дня применения препарата. Если пациент плохо переносит максимально рекомендованную дозу препарата, возможно постепенное снижение дозы.

Во время фазы титрования или после нее могут возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы бисопролола или его отмена.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы, либо продолжить лечение.

Лечение препаратом БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ обычно является долговременной терапией.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени

При нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени обычно не требуется корректировать дозу.

При выраженных нарушениях функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Так как нет достаточного количества данных по применению бисопролола у детей, не

рекомендуется назначать препарат детям до 18 лет.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом I типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бисопрололу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая сердечная недостаточность (ОСН), ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора.
- Синдром слабости синусового узла.
- Синоатриальная блокада.
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин) до начала терапии.
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.).
- Тяжелые формы бронхиальной астмы.
- Выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно.
- Феохромоцитома (без одновременного применения α -адреноблокаторов).
- Метаболический ацидоз.
- Наследственная непереносимость лактозы, фруктозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Проведение десенсибилизирующей терапии.
- Стенокардия Принцметала.
- Гипертиреоз.

- Сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови.
- АВ блокада I степени.
- Выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин).
- Выраженные нарушения функции печени.
- Псориаз.
- Рестриктивная кардиомиопатия.
- Врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями.
- ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.
- Нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени.
- Тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).
- Нетяжелые формы бронхиальной астмы.
- Бронхоспазм (в анамнезе).
- Аллергические реакции (в анамнезе).
- Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия.
- Строгая диета.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

Особые указания

Прекращение терапии и «синдром отмены»

Не следует резко прерывать лечение бисопрололом или менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема β -адреноблокаторов). Если прекращение лечения необходимо, то дозу бисопролола следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

β -Адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной ХСН до тех пор, пока состояние пациента не стабилизировалось.

На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

β -Адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50–55 уд/мин следует уменьшить дозу или прекратить прием бисопролола.

Как и другие β -адреноблокаторы, бисопролол может вызывать удлинение интервала PQ на электрокардиограмме (ЭКГ). Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с АВ блокадой I степени.

Неселективные β -адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной α -рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы (включая бисопролол) при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом I типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями.

Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Дыхательная система

Несмотря на то, что селективные β_1 -адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные β -адреноблокаторы, пациентам с ХОБЛ и нетяжелыми формами бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств.

У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы β_2 -адреномиметиков.

У пациентов с ХОБЛ бисопролол, назначаемый в комплексной терапии с целью лечения сердечной недостаточности, следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).

Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия

При необходимости проведения хирургических вмешательств следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает β -адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшения рефлекторной

тахикардии и артериальной гипотензии). Рекомендуется без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т.к. блокада β -адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации трахеи). В случае необходимости прерывания лечения бисопрололом перед проведением хирургического вмешательства, препарат следует отменить не менее чем за 48 часов до операции.

Феохромоцитома

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол может быть назначен только на фоне применения α -адреноблокаторов.

Тиреотоксикоз

При гиперфункции щитовидной железы β -адреноблокаторы (включая бисопролол) могут маскировать тахикардию и уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза.

Реакции гиперчувствительности

β -Адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием β -адреноблокаторов. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема β -адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

Псориаз

При решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения β -адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

Вспомогательные вещества

Препарат БИСОПРОЛОЛ ВЕЛФАМ содержит в своем составе лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению АВ проводимости. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ блокаде. Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены β -адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект β -адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимоды и метопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимоды и бисопролола требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль ЧСС, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимоды и бисопролола).

Комбинации, требующие особой осторожности

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

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение АВ проводимости. Действие β -адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС). Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение АВ проводимости и увеличивать риск развития брадикардии. Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии – в частности тахикардия – могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при

применении неселективных β -адреноблокаторов. Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии (см. раздел 4.4).

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса, и таким образом, к развитию брадикардии. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать гипотензивный эффект бисопролола. Одновременное применение бисопролола с β -адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

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

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

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

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Алкалоиды спорыньи

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

Фармакокинетические взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками, такими как гидрохлоротиазид и циметидин. Бисопролол не оказывал эффекта на фармакокинетику теофиллина. Рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения ($T_{1/2}$) бисопролола, однако коррекции дозы препарата не требуется. Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фармакологические эффекты бисопролола могут оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и организм плода/новорожденного. В целом, β -адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте, что может приводить к задержке роста плода, внутриутробной гибели плода или преждевременным родам. У плода и новорожденного могут развиваться нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия).

При необходимости лечения β -адреноблокаторами предпочтение следует отдавать селективным β_1 -адреноблокаторам.

При беременности бисопролол следует применять только в случае абсолютной необходимости, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск развития нежелательных реакций у плода и/или новорожденного. Следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка. В случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода рекомендуется применять альтернативные методы терапии.

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

Лактация

По данным доклинических исследований бисопролол и/или его метаболиты выделяются в молоко лактирующих крыс. Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет.

Поэтому прием бисопролола не рекомендуется женщинам в период грудного вскармливания. Если прием бисопролола в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

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

Бисопролол не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; редко – потеря сознания.

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 – нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – брадикардия; часто – усугубление симптомов течения ХСН; нечасто – нарушение AV проводимости.

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 гиперчувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов и ангионевротический отек; очень редко – алопеция.

β -Адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов 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 – астения, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение концентрации триглицеридов и активности «печеночных» трансаминаз в крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее частые симптомы передозировки: АВ блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, ОЧН и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Лечение

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

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

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

При АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение β -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 β_2 -адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB07.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Селективный β_1 -адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством к β_2 -адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также к β_2 -адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол (в отличие от неселективных β -адреноблокаторов) в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2 -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 β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (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 α -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 $T_{1/2}$ из плазмы крови.

Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами, как и другие β -адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал ЧСС, 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).

Бисопролол оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro*, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95 %), а изофермент CYP2D6 играет лишь небольшую роль.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний КК 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением $C_{\max}$, AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{1/2}$ бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени отмечается высокая вариабельность и значительное замедление элиминации по сравнению со здоровыми людьми ($T_{1/2}$ бисопролола составляет от 8,3 до 21,7 часов). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены. В случае выраженной печеночной недостаточности кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный $T_{1/2}$ по сравнению со здоровыми добровольцами. C_{max} бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64 ± 21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; $T_{1/2}$ составляет 17 ± 5 часов. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

Лица 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Крахмал кукурузный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия белого цвета, содержащая гипромеллозу, титана диоксид (E171), макрогол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка и блистер в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной (ПВХ/ПВДХ/ПВХ) или пленки поливинилхлоридной (ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной, или фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена низкого или высокого давления с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

При отсутствии уплотняющего элемента в крышке полимерной свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку или 4, 8 контурных ячейковых упаковок (по 7 таблеток), или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок (по 10 таблеток) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: inbox@velpharm-m.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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