

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бисопролол Алкалоид, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бисопролол Алкалоид, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бисопролол Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролол.

Бисопролол Алкалоид, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2,5 мг бисопролола фумарата.

Бисопролол Алкалоид, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг бисопролола фумарата.

Бисопролол Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг бисопролола фумарата.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бисопролол Алкалоид, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

Бисопролол Алкалоид, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с риской на одной стороне.

Бисопролол Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого со слабым коричневатым оттенком цвета, с риской на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Бисопролол Алкалоид показан к применению у взрослых.

- Артериальная гипертензия;
- Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия;
- Хроническая сердечная недостаточность.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия

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

Обычно начальная доза препарата составляет 5 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. При лечении артериальной гипертензии и стабильной стенокардии максимальная рекомендованная доза препарата составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Стандартная схема лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения ХСН препаратом Бисопролол Алкалоид требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля. Предварительным условием для лечения препаратом Бисопролол Алкалоид является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения.

Лечение ХСН препаратом Бисопролол Алкалоид начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, то есть дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась. Для обеспечения соответствующего процесса титрования на начальных этапах лечения рекомендуется применять бисопролол в лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг один раз в сутки. 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 сутки. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через две недели.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимально рекомендованная доза препарата Бисопролол Алкалоид при лечении ХСН составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль артериального давления (АД), ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с первого дня применения препарата.

Если пациент плохо переносит максимальную рекомендованную дозу препарата, следует рассмотреть возможность постепенного снижения 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 препарата Бисопролол Алкалоид или его отмена.

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

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 достаточно данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Особые группы пациентов

Нарушение 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 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.

Способ применения

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

Лечение препаратом Бисопролол Алкалоид обычно является долговременной терапией.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность 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 альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Бисопролол Алкалоид следует применять с осторожностью при следующих состояниях:

Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, атриовентрикулярная 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.

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 бета-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, при которых необходимо с осторожностью применять препарат

Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (выраженного снижения концентрации глюкозы в крови), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала): наблюдались случаи коронарораспазма несмотря на высокую бета1-селективность, приступы стенокардии нельзя полностью исключить при приеме бисопролола у пациентов со стенокардией Принцметала. Следует с особой осторожностью принимать препарат.;
- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- псориаз (в т.ч. в анамнезе).

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности до тех пор, пока состояние пациента не стабилизировалось.

На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

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

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

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала) вследствие опосредованной альфа-рецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета₁-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 1 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 бета₁-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (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 бета₂-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 бета-адреноблокаторы (риск лекарственных взаимодействий с развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшения рефлекторной тахикардии и артериальной гипотензии). Рекомендуются без явной необходимости не прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (т.к. блокада бета-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 альфа-адреноблокаторов.

Тиреотоксикоз

При гиперфункции щитовидной железы бета-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

Бета-адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций/реакций гиперчувствительности из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-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 бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Лечение хронической сердечной недостаточности

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

Все показания к применению препарата

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 бета-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 бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

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

Комбинации, требующие особой осторожности

Лечение артериальной гипертензии и стабильной стенокардии

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

Все показания к применению препарата

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 бета-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 бета-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 бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

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

Антигипертензивные средства, так же 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 бета-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.

Рифампицин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения 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, бета-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 реакции (например, гипогликемия и брадикардия). При необходимости лечения бета-адреноблокаторами предпочтение следует отдавать селективным бета₁-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 реакций 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 проникают 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 транспортными средствами, согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может быть нарушена. На это следует обратить внимание в начале лечения и после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций (НР), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Психические нарушения

нечасто: нарушения сна, депрессия;

редко: галлюцинации, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение*, головная боль*;

редко: потеря сознания.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз);

очень редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

редко: нарушения слуха.

Нарушения со стороны сердца

очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН);

часто: усугубление симптомов ХСН (у пациентов с ХСН);

нечасто: нарушение атриовентрикулярной проводимости, усугубление симптомов ХСН (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

Нарушения со стороны сосудов

часто: ощущение холода или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью;

нечасто: ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями 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, гиперемия кожных покровов, кожная сыпь, ангионевротический отек);

очень редко: алопеция.

Бета-адреноблокаторы могут вызвать обострение или ухудшение течения псориаза, либо 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 (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*;

нечасто: астения (у пациентов с гипертонией или стенокардией).

Лабораторные и инструментальные данные

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

*У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией 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 любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская пл., 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, Ереван, проспект Комитаса, 49/5

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее частые симптомы передозировки: ~~атриовентрикулярная блокада, выраженная~~ брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия.

Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, пациенты с 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 недостаточен, возможно применение с осторожностью лекарственных средств, обладающих положительным хронотропным действием. В некоторых случаях может потребоваться временная постановка электрокардиостимулятора.

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

При атриовентрикулярной блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин (адреналин). В случае необходимости – постановка электрокардиостимулятора.

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

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

При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C07AB07.

Механизм действия

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

В терапевтических дозах бисопролол блокирует бета₁-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие.

Бисопролол уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, в незначительной степени снижает ударный объем, повышает давление в правом предсердии и давление заклинивания легочной артерии в покое и при нагрузке. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, снижает активность ренина плазмы крови.

Фармакодинамические эффекты

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

Максимальный гемодинамический эффект достигается через 3–4 часа после приема внутрь. При применении 1 раз в сутки терапевтический эффект бисопролола сохраняется в течение 24 часа благодаря 10-12-часовому периоду полувыведения из плазмы крови.

Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами, как и другие бета-адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал частоту сердечных сокращений, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синоатриального и атриовентрикулярных 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.

Механизм антигипертензивного действия бисопролола изучен не полностью. Антигипертензивный эффект может быть связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением содержания ренина в плазме крови и активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней, максимальное снижение артериального давления (АД) достигается, как правило, через 2 недели после начала лечения.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. При однократном применении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардия, повышенная активность симпатической нервной системы, увеличенное содержание цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям.

5.2. Фармакокинетика

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 %. Прием пищи не влияет на

биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны введенной дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 2-3 часа.

Распределение

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

Биотрансформация

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты высокополярны (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 неизмененном виде (около 50 %) и метаболизмом в печени (около 50 %) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 10-12 часов. Отсутствует информация о фармако-кинетики бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний клиренс креатинина [КК] 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением $C_{\max}$, AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{1/2}$ бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности не отмечается. В случае тяжелой почечной недостаточности (КК <20 мл/мин) кумуляция может происходить и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

Нарушение функции печени

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

Пожилый возраст

У пациентов пожилого возраста отмечается ~~незначительное увеличение некоторых~~ фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, C_{max}) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бисопролол Алкалоид, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

просолв

целлюлоза микрокристаллическая 98 %

кремния диоксид коллоидный 2 %

кросповидон

глицерил дибегенат

Оболочка:

гипромеллоза (E464)

макрогол 400

титана диоксид (E171)

Бисопролол Алкалоид, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

просолв

целлюлоза микрокристаллическая 98 %

кремния диоксид коллоидный 2 %

кросповидон

глицерил дибегенат

Оболочка:

гипромеллоза (E464)

краситель железа оксид желтый (E172)

макрогол 400

титана диоксид (E171)

Бисопролол Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

просолв

целлюлоза микрокристаллическая 98 %

кремния диоксид коллоидный 2 %

кросповидон

глицерил дибегенат

Оболочка:

гипромеллоза (E464)

краситель железа оксид желтый (E172)

макрогол 400

титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки прозрачной (PVC/PVDC).

По 3 блистера (30 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье

Тел.: + 389 2 310 40 00

Эл. почта: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1а

Тел.: (495) 502-92-97

Эл. почта: infoAlk@alkaloid.com.mk

Республика Армения

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12

1000 Скопье, Республика Северная Македония

Тел.: + 389 2 310 40 00

Эл. почта: alkaloid@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Бисопролол Алкалоид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC