

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

Бисопролол, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Бисопролол, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролол.

Бисопролол, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый Е110 (см. раздел 4.4).

Бисопролол, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг бисопролола (в виде бисопролола фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый Е110 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой желтого цвета.

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

Препарат Бисопролол показан к применению у взрослых пациентов для лечения следующих состояний:

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС): стабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

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 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 максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

ХСН

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

Предварительным условием для лечения препаратом Бисопролол является стабильная ХСН без признаков обострения.

Лечение ХСН препаратом Бисопролол 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* 1 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.

**следует учитывать, что препарат Бисопролол не выпускается в дозировке 1,25 мг; 2,5 мг; 3,75 мг; 7,5 мг; при необходимости применения бисопролола в данных дозировках следует назначать другие препараты, обеспечивающие требуемую разовую дозу.*

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

Максимально рекомендованная доза 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 максимально 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 или его отмена.

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

Продолжительность лечения при всех показаниях к применению препарата Бисопролол

Лечение препаратом Бисопролол 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.

Прочие категории пациентов

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата Бисопролол у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 1-го 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.

Дети и подростки

Так как нет достаточного количества данных по применению препарата Бисопролол у детей, не рекомендуется назначать препарат детям младше 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата

Таблетки следует принимать 1 раз в сутки утром, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, независимо от времени приема пищи.

Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к бисопрололу, другим β -адреноблокаторам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая сердечная недостаточность, ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии.
- Кардиогенный шок.
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II–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 <100 мм рт.ст.).
- Тяжелые формы бронхиальной астмы.
- Тяжелые нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно.
- Феохромоцитома (без одновременного применения α -адреноблокаторов).
- Метаболический ацидоз.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Проведение десенсибилизирующей терапии.
- Стенокардия Принцметала.
- Гипертиреоз.
- Сахарный диабет 1-го 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.
- Период беременности.
- Период грудного вскармливания.

Особые указания

Прекращение терапии и «синдром отмены»

Не прерывайте лечение препаратом Бисопролол резко и не меняйте 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 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 следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.

На начальных этапах лечения препаратом Бисопролол пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

Заболевания, при которых необходимо с осторожностью применять препарат

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость, могут маскироваться;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей терапии;
- АВ блокада I степени;
- стенокардия Принцметала; наблюдались случаи коронарospазма. Несмотря на высокую β -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

β -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.

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 ЭКГ. Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с атриовентрикулярной 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 -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-го 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 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 β -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).

Аллергические реакции

β -адреноблокаторы, включая препарат Бисопролол, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием β -адреноблокаторов. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

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 опухолью надпочечников (феохромоцитомой) препарат Бисопролол может быть назначен только на фоне применения α -адреноблокаторов.

Гипертиреоз

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.

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

Лекарственный препарат Бисопролол содержит краситель солнечный закат желтый E110, который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Лечение ХСН

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 Бисопролол

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 нарушению АВ проводимости.

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 препарата Бисопролол 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 финголимоды и препарата Бисопролол).

Комбинации, требующие особой осторожности

Лечение артериальной гипертензии и 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 Бисопролол

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 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 антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата Бисопролол 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.

Гипотензивные препараты, также, как и другие препараты с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола. Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

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

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск развития анафилактических реакций.

Клиренс лидокаина и ксантинов (кроме теofilлина) может снижаться в связи с возможным повышением их концентрации в плазме крови, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теofilлина под влиянием курения.

Действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов в период лечения бисопрололом могут удлиняться.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Алкалоиды спорыньи

Негидрированные алкалоиды спорыньи и эрготамин 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 гидрохлортиазид и циметидин. Бисопролол не оказывал эффекта на фармакокинетику теofilлина. Рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола, однако коррекции дозы препарата не требуется. Сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме крови.

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 побочных эффектов 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

Препарат Бисопролол не влияет на способность управлять транспортными средствами согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять транспортными средствами 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

Частота нежелательных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить 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 (у пациентов с ХСН);

Часто – усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с ХСН);

Нечасто – нарушение АВ проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), усугубление симптомов течения ХСН (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

Нарушения со стороны сосудов

Часто – ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН;

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, кожная сыпь, гиперемия кожных покровов;

Очень редко – алопеция.

β-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 – астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*;

Нечасто – астения (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

Лабораторные и инструментальные данные

Редко – повышение концентрации триглицеридов и активности «печеночных» трансаминаз в крови (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550-99-03

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

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы

Наиболее частые симптомы передозировки: АВ 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, провести промывание желудка, назначить адсорбирующие препараты 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 вазопрессивных препаратов. Внутривенное введение глюкагона может быть целесообразным.

При АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получить лечение β -адреномиметиками, такими как эпинефрин (адреналин). 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).

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы. Селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB07.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Бисопролол – 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 цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и не явно выраженное 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. 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 периоду полувыведения из плазмы крови.

Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами, как и другие β -адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал частоту сердечных сокращений, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синоатриального и атриовентрикулярного узлов. Отмечается удлинение интервалов RR и PQ, а также скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).

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 (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного 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 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Бисопролол почти полностью (более 90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность после приема внутрь вследствие незначительной метаболизации при «первичном 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 принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация 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%. Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер низкая.

Биотрансформация

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты обладают сильной полярностью 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 его через почки в виде неизмененного вещества (около 50%) и окислением в печени (около 50%) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс составляет $15,6 \pm 3,2$ л/час, причем почечный клиренс равен $9,6 \pm 1,6$ л/час. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 10-12 часов. Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями 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.

Пациенты с нарушениями 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с ХСН

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный период полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64 ± 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

магния стеарат

кремния диоксид коллоидный безводный

кросповидон (тип А)

кукурузный крахмал

целлюлоза микрокристаллическая 102

Состав пленочной оболочки

поливиниловый спирт частично гидролизированный

макрогол 4000/ПЭГ 4000

тальк

титана диоксид

краситель хинолиновый желтый Е104

краситель железа оксид желтый

краситель солнечный закат желтый Е110

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание упаковки

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По две, три, пять или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по две контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»

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

Телефон: (01774)-53801

Электронная почта: office@lekpharm.by

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм»

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

Телефон: (01774)-53801

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

Российская Федерация

Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр
Фармаконадзора»

143026, г. Москва, Большой бульвар, д. 42, стр. 1, пом. 103, ком. 13

Телефон: 8 800 777-86-04

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

Представительство СООО «Лекфарм» в Республике Казахстан,

050000, г. Алматы, Бостандыкский район, проспект Аль-Фараби 19,

корпус 2Б, офис 202 (БЦ «Нұрлы Тау»)

Телефон: 8(727)-3110454, телефон 24/7: +77013285139

Электронная почта: sideeff_kz@lekpharm.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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