

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (Summary of Product Characteristics, SPC)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бипрол

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролола фумарат – 2,50 мг.

Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат.

Полный список вспомогательных веществ см. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Внутрь, с небольшим количеством жидкости, 1 раз в сутки утром (до завтрака, во время или после него). Таблетки не следует разжёвывать или растирать в порошок.

Предварительными условиями для начала лечения препаратом Бипрол являются стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения в течение шести недель; лечение оптимальными дозами препаратов стандартной терапии ХСН; отсутствие изменений в стандартной терапии ХСН в предшествующие две недели.

Начало лечения препаратом Бипрол требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Фаза титрования

Рекомендуемая начальная доза препарата Бипрол составляет 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 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 один раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться с интервалом не менее 2-х недель.

Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы. Максимальная рекомендуемая (целевая) доза препарата Бипрол при хронической сердечной недостаточности составляет 10 мг один раз в день.

Во время фазы титрования необходим регулярный контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления и признаков усугубления течения хронической сердечной недостаточности, которые могут развиваться с первого дня применения препарата.

После приёма начальной дозы 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг) пациента следует наблюдать в течение 4 часов (контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, нарушений проводимости, признаков усугубления течения сердечной недостаточности); при необходимости препарат отменяют.

Каждое увеличение дозы должно осуществляться только при условии хорошей переносимости предыдущей дозы и стабильного состояния пациента. При сомнительной переносимости и чрезмерном снижении артериального давления дозу увеличивают 1 раз в 4 недели; при этом целевая доза может быть достигнута к 24-й неделе. Если нет возможности достичь целевой дозы, пациент должен получать максимально переносимую дозу.

В период титрования или поддерживающей терапии могут наблюдаться временное ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальная гипотензия или брадикардия. В этих случаях рекомендуется сначала провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии (диуретика и/или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)); при неэффективности этой меры может потребоваться временное снижение, более медленное титрование дозы или отмена препарата Бипрол. Возобновление терапии и/или титрования дозы препарата Бипрол следует рассматривать только после стабилизации состояния пациента.

Не следует допускать внезапного прекращения приёма препарата Бипрол (как и любого бета-адреноблокатора), поскольку возможно развитие синдрома “отмены”, который проявляется признаками декомпенсации ХСН. Поэтому отмену и снижение дозы препарата Бипрол следует проводить постепенно, под наблюдением врача, с учётом индивидуальных реакций пациента (см. раздел 4.4.).

При пропуске приёма очередной дозы препарата не следует удваивать следующую дозу.

Продолжительность лечения. Препарат Бипрол обычно назначается для долговременной терапии, длительность которой определяется врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или печени. При нарушении функции почек или печени лёгкой или умеренной степени тяжести коррекции дозы не требуется. При тяжёлых нарушениях функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжёлыми заболеваниями печени титрование дозы проводится с особой осторожностью (см. раздел 4.4.); максимальная суточная доза препарата Бипрол составляет 10 мг.

Пациенты пожилого возраста. Коррекции дозы не требуется.

Дети. В связи с недостаточностью данных применение препарата Бипрол у детей до 18 лет не рекомендуется.

Пациенты с сопутствующими заболеваниями. В настоящее время недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 1, тяжёлыми нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врождёнными пороками сердца или пороками клапанов сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев (см. раздел 4.4.).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бисопрололу, другим бета-адреноблокаторам или любому из вспомогательных веществ препарата (см. раздел 6.1.)
- Острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующие внутривенного введения лекарственных средств с положительным инотропным действием
- Шок (в том числе кардиогенный)
- Атриовентрикулярная блокада II или III степени (без электрокардиостимулятора)
- Синдром слабости синусового узла
- Синоатриальная блокада
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов в минуту)
- Тяжёлая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), особенно при инфаркте миокарда
- Тяжёлые формы бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких в анамнезе
- Выраженные нарушения периферического кровообращения или тяжёлые формы синдрома Рейно
- Феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов)
- Метаболический ацидоз
- Одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (за исключением

ингибиторов МАО типа В), флоктафенина, сультоприда; одновременное внутривенное введение верапамила или дилтиазема

- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции (*в состав препарата входит лактозы моногидрат*).
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует применять препарат при следующих заболеваниях и состояниях: тяжёлые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин); тяжёлые нарушения функции печени; рестриктивная кардиомиопатия; врождённый порок сердца; порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями; инфаркт миокарда в анамнезе в течение последних 3 месяцев; АВ блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет 1-го типа или сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких; миастения; тиреотоксикоз; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); депрессия (в том числе в анамнезе); псориаз; отягощённый аллергологический анамнез, период проведения десенсибилизирующей терапии; строгая диета.

На начальных этапах лечения препаратом Бипрол пациенты нуждаются в наблюдении с контролем частоты сердечных сокращений, артериального давления (в начале лечения ежедневно, затем 1 раз в 3-4 месяца), электрокардиограммы, концентрации глюкозы в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом (1 раз в 4-5 месяцев). У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию почек 1 раз в 4-5 месяцев.

Следует обучить пациента методике подсчёта частоты сердечных сокращений и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при снижении её менее 60 уд/мин.

Нельзя резко прерывать лечение препаратом Бипрол или изменять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, особенно у пациентов с ИБС (риск развития тяжёлых аритмий, инфаркта миокарда, декомпенсации ХСН). Отмену проводят постепенно (в течение 2 и более недель), снижая дозу на $\frac{1}{4}$ в 3-4 дня.

У пациентов с отягощённым бронхолёгочным анамнезом перед началом лечения рекомендуется исследование функции внешнего дыхания. При бронхиальной астме или хронической обструктивной болезни лёгких показано одновременное назначение бронходилатирующих средств, периодический контроль клинического состояния и параметров функции внешнего дыхания. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что потребует применения более высокой дозы бета₂-адреномиметиков. У “курильщиков” эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

У пациентов с отягощённым аллергологическим анамнезом бета-адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повышать чувствительность к аллергенам и выраженность анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. При этом эффект от применения эпинефрина (адреналина) может отсутствовать (см. раздел 4.5.).

У пациентов с сахарным диабетом бисопролол может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией (см. раздел 4.5.). В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в плазме крови до нормального уровня.

У пациентов с АВ блокадой I степени, нарушением периферического кровообращения лёгкой и умеренной степени возможно усиление симптомов, обострение заболевания, особенно в начале лечения.

У пациентов с псориазом, в том числе в анамнезе, бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) можно применять, только тщательно взвесив соотношение пользы от лечения и риска.

При необходимости отмены препарата Бипрол *перед плановым хирургическим вмешательством*, это следует сделать постепенно и завершить за 48 час до начала общей анестезии. Пациенту, который принял препарат Бипрол перед хирургическим вмешательством, следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием (см. раздел 4.5.). Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить внутривенным введением атропина (1-2 мг).

У пациентов с феохромоцитомой препарат Бипрол может быть назначен только при достижении эффективной альфа-адреноблокады (риск развития парадоксальной артериальной гипертензии).

При тиреотоксикозе препарат Бипрол может маскировать симптомы гиперфункции щитовидной железы (например, тахикардию). Резкая отмена бисопролола у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку может усилить симптоматику.

При одновременном применении клонидина его приём может быть прекращён только через несколько дней после отмены препарата Бипрол.

Пациенты, принимающие препарат Бипрол в комбинации с препаратами, снижающими запасы катехоламинов (например, резерпин), должны находиться под наблюдением врача на предмет выявления артериальной гипотензии или брадикардии. В случае развития у пациентов, особенно пожилого возраста, нарастающей брадикардии (менее 60 уд/мин), артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.), АВ блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжёлых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение бисопрололом.

Рекомендуется прекратить терапию (постепенно снижая дозу) *при развитии депрессии*, вызванной приёмом препарата Бипрол, или *перед проведением исследования* содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина, ванилинминдальной кислоты, титра антинуклеарных антител.

В период лечения препаратом Бипрол необходимо избегать употребления алкоголя.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слёзной жидкости.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

На эффективность и переносимость бисопролола могут повлиять другие одновременно принимаемые лекарственные средства. Такое взаимодействие возможно также в случае, когда два лекарственных средства приняты через короткий промежуток времени. Необходимо информировать врача о других принимаемых лекарственных средствах, даже в случае их приёма без предписания (препараты безрецептурного отпуска).

Флоктафенин. В случае шока или артериальной гипотензии, обусловленных флоктафенином, бета-адреноблокаторы вызывают уменьшение компенсаторных сердечно-сосудистых реакций (совместное применение противопоказано).

Сультонрид. Вследствие аддитивного эффекта возможно развитие выраженной брадикардии; высокий риск желудочковых аритмий (совместное применение противопоказано).

Ингибиторы MAO. Не рекомендуется совместное применение (за исключением ингибиторов MAO типа В), поскольку велика вероятность значительного усиления антигипертензивного действия. Перерыв в лечении между приёмом ингибиторов MAO и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Блокаторы "медленных" кальциевых каналов верапамил и, в меньшей степени, дилтиазем. Вследствие синергизма действия при совместном применении с бисопрололом возможно замедление AV проводимости и снижение сократительной способности миокарда (следует

избегать этой комбинации).

В период лечения препаратом Бипрол внутривенное введение верапамила или дилтиазема, других антиаритмических препаратов противопоказано (опасность развития асистолии, АВ блокады высокой степени, выраженной брадикардии, тяжёлой артериальной гипотензии, усиления сердечной недостаточности).

Гипотензивные средства центрального действия (например, клонидин, апраклонидин, альфа-метилдопа, моксонидин, рилменидин). Не рекомендуется совместное применение с бисопрололом. Вследствие синергизма действия и угнетения симпатических компенсаторных механизмов повышается риск развития выраженной брадикардии, остановки синусового узла, нарушения АВ проводимости, выраженного снижения артериального давления, снижения сердечного выброса. Резкая отмена, особенно до отмены бисопролола, повышает риск развития “рикошетной” артериальной гипертензии (см. раздел 4.4.).

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при совместном применении с бисопрололом снижают АВ проводимость и усиливают отрицательное инотропное действие (требуется строгое клиническое и электрокардиографическое наблюдение).

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон). Возможно усиление негативного влияния на АВ проводимость.

Блокаторы “медленных” кальциевых каналов – производные дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин). Повышается риск выраженного снижения артериального давления и усиления сердечной недостаточности.

Парасимпатомиметики. Возможно усиление нарушений АВ проводимости и увеличение риска развития брадикардии.

Бета-адреноблокаторы для местного применения (например, глазные капли для лечения глаукомы) могут усилить системное действие бисопролола (снижение артериального давления, урежение частоты сердечных сокращений).

Инсулин и гипогликемические средства для приёма внутрь. При совместном применении возможно усиление гипогликемического действия. Признаки гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться. Подобное взаимодействие более характерно для неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для ингаляционной общей анестезии, производные углеводов (например, хлороформ, циклопропан, галотан, метоксифлуран) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность артериальной гипотензии (см. раздел 4.4.).

Сердечные гликозиды. Повышение риска развития брадикардии, удлинение времени АВ проведения.

Нестероидные противовоспалительные препараты (вследствие задержки ионов натрия и блокады синтеза простагландина почками), глюкокортикостероиды и эстрогены (вследствие задержки ионов натрия) ослабляют антигипертензивное действие бисопролола.

Бета-адреномиметики (например, изопреналин, добутамин). Возможно ослабление действия обоих препаратов.

Адреномиметики, влияющие на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин). Возможно усиление вазоконстрикторных эффектов этих средств, возникающих с участием альфа-адренорецепторов, с повышением артериального давления. Подобное взаимодействие более вероятно с неселективными бета-адреноблокаторами.

Диуретики, симпатолитики, гидралазин, другие лекарственные средства с потенциальным влиянием на артериальное давление. При совместном применении возможно чрезмерное снижение артериального давления.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты, седативные, снотворные и антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол. При совместном

применении возможно чрезмерное снижение артериального давления и усиление угнетения центральной нервной системы.

Мефлохин. Повышается риск развития брадикардии (аддитивное действие).

Симпатомиметики, ксантины (аминофиллин, теофиллин). Возможно взаимное ослабление терапевтических эффектов.

Баклофен. Повышается риск артериальной гипотензии.

Негидрированные алкалоиды спорыньи, эрготамин повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме крови.

Рифампицин укорачивает период полувыведения бисопролола (клинически незначимо).

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб могут провоцировать тяжёлые системные аллергические реакции у пациентов, получающих бисопролол (см. раздел 4.4.).

Йодсодержащие рентгеноконтрастные диагностические средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций, рефрактерных к лечению.

Бисопролол удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

4.6. Беременность, грудное вскармливание

Беременность. Бисопролол не оказывает прямого цитотоксического, мутагенного и тератогенного действия, но обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказать негативное влияние на течение беременности и/или плод, или новорожденного. Обычно бета-адреноблокаторы снижают плацентарную перфузию, что может привести к замедлению роста плода, внутриутробной гибели плода, выкидышам или преждевременным родам. У плода и новорожденного ребёнка могут возникнуть такие патологические реакции, как гипогликемия, брадикардия, угнетение дыхания.

Препарат Бипрол не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или ребёнка. В том случае, когда лечение препаратом Бипрол рассматривается в качестве необходимого, следует контролировать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием плода, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода применять альтернативные методы терапии. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов; симптомы гипогликемии и брадикардии возникают, как правило, в течение первых 3 дней жизни.

Лактация. Данных о выделении бисопролола в грудное молоко нет, поэтому не рекомендуется приём препарата Бипрол в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

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

В период лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Вследствие индивидуальных реакций способность к управлению транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также в случае одновременного употребления алкогольных напитков.

4.8. Нежелательные реакции

Частота приведённых ниже побочных эффектов указана в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* – более 10%; *часто* – более 1% и менее 10%; *нечасто* – более 0,1% и менее 1%; *редко* – более 0,01% и менее 0,1%; *очень редко* – менее 0,01%, включая отдельные случаи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *очень часто* – брадикардия, ощущение сердцебиения; *часто* – выраженное снижение артериального давления, ухудшение течения ХСН с развитием периферических отёков (отёчность лодыжек, стоп) и одышки, ощущение холода или онемения в конечностях (парестезия); *нечасто* – нарушение АВ проводимости (вплоть до полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, боль в груди.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: *часто* – головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость; *нечасто* – депрессия, бессонница; *редко* – галлюцинации, ночные кошмары.

Обычно эти явления развиваются в начале курса лечения, как правило, выражены незначительно и проходят в течение 1-2 недель после начала лечения.

Со стороны дыхательной системы: *нечасто* – ларинго- и бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе; *редко* – аллергический ринит, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: *часто* – тошнота, рвота, диарея, боль в животе, запор, ощущение сухости слизистой оболочки полости рта; *редко* – гепатит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: *нечасто* – мышечная слабость, судороги в икроножных мышцах, артралгия.

Со стороны органов чувств: *редко* – нарушение зрения, уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз), нарушения слуха, изменение вкуса; *очень редко* – ощущение сухости и болезненности глаз, конъюнктивит.

Со стороны кожных покровов: *редко* – повышенное потоотделение, псориазоподобные кожные реакции; *очень редко* – алопеция, обострение течения псориаза.

Со стороны эндокринной системы: *редко* – гипогликемия.

Со стороны репродуктивной системы: *редко* – нарушение потенции (частота не отличается от плацебо).

Со стороны иммунной системы: *редко* – появление антинуклеарных антител с необычной клинической симптоматикой волчаночноподобного синдрома, которые исчезают после окончания лечения.

Аллергические реакции: *редко* – кожный зуд, сыпь, крапивница, гиперемия кожи.

Лабораторные показатели: *редко* – повышение концентрации в плазме крови триглицеридов, повышение активности “печёночных” трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), билирубина; *очень редко* – тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: *очень редко* – синдром “отмены”.

4.9. Передозировка

Симптомы. Аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, выраженное снижение артериального давления, острая сердечная недостаточность, гипогликемия, акроцианоз, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочное состояние, судороги.

Случаи передозировки бисопролола единичные, наблюдалась брадикардия и/или выраженное снижение артериального давления. Чувствительность к однократному приёму высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Лечение. В случае передозировки рекомендуется, прежде всего, отмена бисопролола, промывание желудка, назначение адсорбирующих средств и проведение поддерживающей и симптоматической терапии.

При выраженной брадикардии – внутривенное введение атропина (1-2 мг). Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести изопреналин или другое средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При развившейся АВ блокаде пациенты должны находиться под постоянным

наблюдением, получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин (адреналин); в случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма.

При желудочковой экстрасистолии – лидокаин (антиаритмические препараты IA класса не применяются).

При выраженном снижении артериального давления – пациента следует перевести в положение Тренделенбурга; если нет признаков отёка лёгких, показано внутривенное введение плазмозамещающих растворов, при их неэффективности – введение эпинефрина (адреналин), допамина, добутамина (для поддержания хронотропного и инотропного действия и устранения выраженного снижения артериального давления).

При гипогликемии – внутривенное введение раствора декстрозы (глюкозы).

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

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

При судорогах – внутривенно диазепам.

Гемодиализ несущественно увеличивает выведение бисопролола.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета₁-адреноблокатор селективный, код АТХ: С07АВ07. Селективный бета₁-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие.

Блокируя в невысоких дозах бета₁-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, снижает атриовентрикулярную (AV) проводимость и возбудимость. Обладает лишь незначительным сродством к бета₂-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к бета₂-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены бета₂-адренорецепторы. При превышении терапевтической дозы оказывает бета₂-адреноблокирующее действие. Общее периферическое сосудистое сопротивление, которое в начале применения (в первые 24 часа) несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета₂-адренорецепторов), через 1-3 суток возвращается к исходному, а при длительном применении снижается.

Антигипертензивное действие связано с уменьшением минутного объёма крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активации в ответ на снижение артериального давления) и влиянием на центральную нервную систему. При артериальной гипертензии эффект развивается через 2-5 дней, стабильное действие – через 1-2 месяца.

Антиангинальное действие обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения частоты сердечных сокращений и снижения сократимости миокарда, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счёт повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать в начале лечения потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Антиаритмическое действие обусловлено устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного

содержания циклического аденозинмонофосфата, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением АВ проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградных направлениях) через атриовентрикулярный узел и по дополнительным путям.

При хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает выраженность активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует предупреждению прогрессирования заболевания, улучшению прогноза и уменьшению числа госпитализаций.

Бисопролол, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, при применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета₂-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен; не вызывает задержки ионов натрия в организме.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание. Бисопролол почти полностью (более 90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность после приёма внутрь составляет до 90% (вследствие незначительной метаболизации «при первичном прохождении» через печень). Приём пищи не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа.

Распределение. Связь с белками плазмы крови – около 30%, что снижает вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. Бисопролол распределяется достаточно широко, объём распределения – 3,5 л/кг. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры – низкая.

Метаболизм. Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты водорастворимы и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, фармакологически неактивны. В исследованиях с микросомами печени человека *in vitro* установлено, что бисопролол метаболизируется в основном с помощью изофермента CYP3A4 (до 95%) и в незначительной степени – изофермента CYP2D6. Биотрансформация бисопролола не ускоряется у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы.

Выведение. Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками (50%) в неизменённом виде и метаболизмом в печени (около 50%) до неактивных метаболитов, которые затем также выводятся почками; менее 2% выводится через кишечник (с желчью). Не накапливается в организме. Период полувыведения – 9-12 часов (что позволяет принимать бисопролол 1 раз в сутки). Общий клиренс бисопролола составляет 15,6±3,2 л/час, почечный клиренс – 9,6 л/час.

Линейность. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы линейная.

Фармакокинетика бисопролола в особых клинических случаях

Фармакокинетика бисопролола стабильная, не зависит от возраста и пола пациента.

У пациентов с ХСН (III функциональный класс по классификации NYHA) концентрация бисопролола в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев, а период полувыведения увеличивается до 17 часов.

Почечная недостаточность. В случае тяжёлого нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и у пациентов с анурией период полувыведения бисопролола может увеличиться в 2 раза.

Печёночная недостаточность. При тяжёлой печёночной недостаточности период полувыведения удлиняется до 13-15 часов.

Отсутствует информация о фармакокинетики бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

5.3. Данные доклинической безопасности

Среднелетальная доза (LD50) при пероральном введении бисопролола составляет у

мышей 734 мг/кг, у крыс – 1116 мг/кг. В долгосрочных исследованиях бисопролола на мышах (дозы до 250 мг/кг/сут, 24 месяца) и крысах (дозы до 125 мг/кг, 26 месяцев) никаких доказательств потенциальной канцерогенности не обнаружено. Применявшиеся дозы бисопролола были в 625 и 312 раз, соответственно, были выше максимальной суточной дозы, рекомендованной для человека (MRHD). В исследованиях мутагенности (тест Эймса, учет точечных мутаций и хромосомных aberrаций клеток V79 морских свинок, изучение ДНК-повреждающего действия, микроядерный тест на мышах) потенциальной мутагенности не выявлено.

Исследования репродуктивной функции на крысах при дозах 150 мг/кг/день (в 375 выше MRHD из расчета на вес тела) не обнаружили влияния на фертильность. У крыс тератогенность не проявлялась при дозах до 150 мг/кг/сутки, что в 375 и 77 раз выше MRHD из расчета на вес тела и на площадь поверхности тела соответственно. Выявлена фетотоксичность бисопролола - увеличение поздних резорбций у крыс при дозах 50 мг/кг/сутки (в 125 раз выше MRHD из расчета на вес тела); в дозах от 150 мг/кг/сутки – влияние на материнский организм (усиление аппетита и увеличение массы тела беременных крыс). Токсичность для материнского организма крыс проявилась при дозе, в 375 раз превышающей MRHD из расчета на вес тела и в 77 раз выше - из расчета на площадь поверхности тела. У кроликов бисопролол не оказывал тератогенного влияния в дозах до 12,5 мг/кг/сутки (в 31 раз выше MRHD из расчета на вес тела), однако приводил к повышению эмбриолетальности (увеличение ранних резорбций) при дозах 12,5 мг/кг/сутки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая – 40,00 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат 94,7-98,3%, повидон – 3-4%) – 38,05 мг, крахмал кукурузный – 7,20 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0,45 мг, кросповидон – 0,90 мг, магния стеарат – 0,90 мг; *плёночная оболочка*: титана диоксид – 0,43 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) – 0,20 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,27 мг, тальк – 0,10 мг.

6.2. Несовместимость

Сведения отсутствуют.

6.3. Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Условия хранения

В защищённом от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступных для детей местах.

6.5. Данные об упаковке

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.

6.6. Особые предупреждения по обращению с продуктом и/или упаковкой

Отсутствуют.

7. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

SPC

Бипрол таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг

8. Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Тел.: (48439) 90-500; факс: (48439) 90-525

9. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

В РФ: ЛП-002832

10. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ И ДАТА ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

В РФ: 22.01.2015

11. ДАТА ПОСЛЕДНЕГО ОБНОВЛЕНИЯ ТЕКСТА ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОДУКТА

15.02.2019