



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

27.09.2017 № 014-2405/17

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Бисопролол



Субъекты обращения  
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения специалистов в области здравоохранения письмо АО «Акрихин» о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Бисопролол (МНН: Бисопролол), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5мг, 10мг», производства Юникем Лабораториз Лимитед, Индия (регистрационное удостоверение ЛС-001526 от 02.05.2011 выдано Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша).

Приложение: на 17 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

04.09.2017 № 84/50

на № \_\_\_\_\_

от \_\_\_\_\_

**Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения Бисопролол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5мг, 10 мг, производитель «Юникем Лабораториз Лтд.», Индия, владелец РУ Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша, РУ ЛС-001526 от 02.05.2011, дата внесения изменений в РУ 28.06.2017,**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия выражает вам свое почтение и информирует о полученном решении МЗ РФ от 28.06.2017 № 20-3-4021584/ИД/ИЗМ о внесении изменений в регистрационные документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный препарат **Бисопролол, таблетки покрытые пленочной оболочкой 5мг, 10 мг, производитель «Юникем Лабораториз Лтд.», Индия, владелец РУ Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша, РУ ЛС-001526 от 02.05.2011, дата внесения изменений в РУ 28.06.2017.**

Сведения о новых данных по безопасности, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бисопролол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5мг, 10 мг, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<b>Торговое наименование препарата:</b> Корбис	<b>Торговое наименование препарата:</b> <b>Бисопролол</b>
<b>Фармакологические свойства</b> <b>Фармакодинамика</b> Селективный бета <sub>1</sub> -адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина в плазме крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в покое и при нагрузке). Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие.	<b>Фармакологические свойства</b> <b>Фармакодинамика</b> Селективный β <sub>1</sub> -адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина в плазме крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в покое и при нагрузке). Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Блокируя в невысоких дозах бета<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное, хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда.</p>	<p>Блокируя в невысоких дозах β<sub>1</sub>-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из <b>аденозинтрифосфата</b> (АТФ), снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда.</p>
<p>При увеличении дозы оказывает бета<sub>2</sub>-адреноблокирующее действие.</p>	<p>При увеличении дозы <b>выше терапевтической</b> оказывает β<sub>2</sub>-адреноблокирующее действие.</p>
<p>Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения препарата, в первые 24 ч, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов), которое через 1-3 суток возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.</p>	<p>Общее периферическое сопротивление <b>сосудов</b> в начале применения препарата, в первые 24 ч, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов), которое через 1-3 суток возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.</p>
<p>Антигипертензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиальдостероновой системы (имеет большое значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней, стабильное действие - через 1-2 месяца.</p>	<p><i>Антигипертензивный эффект</i> связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиальдостероновой системы (имеет большое значение для <b>пациентов</b> с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней, стабильное действие – через 1-2 месяца.</p>
<p>Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.</p>	<p><i>Антиангинальный эффект</i> обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у <b>пациентов</b> с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).</p>

#### **Фармакокинетика**

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта 80-90 %, прием пищи не влияет на абсорбцию. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1-3 ч, связь с белками плазмы крови около 30 %.

Проницаемость через гематоэнцефалический барьер и плацентарный барьер - низкая, секрция с грудным молоком - низкая.

Метаболизируется в печени, период полувыведения 10-12 часов. Выводится почками 98 %,

из них - 50 % в неизмененном виде, менее 2 % - через кишечник.

У пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени период полувыведения увеличивается.

**Антиаритмическое действие** обусловлено 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 атриовентрикулярной (AV) проводимости (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям.

Бисопролол, в отличие от неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, при применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие  $\beta_2$ -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен; не вызывает задержки ионов натрия в организме.

#### **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Бисопролол всасывается на 80-90 % из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность вследствие незначительной метаболизации «при первичном прохождении» через печень (на уровне примерно 10 %) составляет около 90 % после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны введенной дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 часа.

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

**Метаболизм.** Метаболизируется по окислительному пути без последующей



	<p>конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека <i>in vitro</i>, показывают, что биспролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95 %), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.</p> <p><b>Выведение.</b> Выводится почками 98 %, менее 2 % - через кишечник. Клиренс биспролола определяется равновесием между выведением почками в неизменном виде (около 50 %) и метаболизмом в печени (около 50 %) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/час. Период полувыведения – 10-12 часов.</p>
<p><b>Показания для применения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• артериальная гипертензия;</li> <li>• ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии.</li> </ul>	<p><b>Показания к применению</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- артериальная гипертензия;</li> <li>- ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия;</li> <li>- хроническая сердечная недостаточность.</li> </ul>
<p><b>Противопоказания для применения</b></p> <p>Повышенная чувствительность к компонентам препарата, шок (в том числе кардиогенный), коллапс, отек легких, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, AV блокада II-III степени (без искусственного водителя ритма), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (пульс в состоянии покоя менее 50 уд./мин), стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда), тяжелая бронхиальная астма и хроническая</p>	<p><b>Противопоказания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— повышенная чувствительность к биспрололу или к любому из компонентов препарата;</li> <li>— острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;</li> <li>— кардиогенный шок;</li> <li>— атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;</li> <li>— синдром слабости синусового узла;</li> <li>— синоатриальная блокада;</li> <li>— выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин);</li> <li>— выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.);</li> </ul>

<p>обструктивная болезнь легких в анамнезе, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (за исключением МАО-В), тяжелые нарушения периферического кровообращения, синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до, 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), период грудного вскармливания, сопутствующее применение флоктафенина и сультоприда.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— тяжелые формы бронхиальной астмы;</li> <li>— <b>выраженные</b> нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;</li> <li>— феохромоцитома (без одновременного применения <math>\alpha</math>-адреноблокаторов);</li> <li>— метаболический ацидоз;</li> <li>— возраст до 18 лет (<b>недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы</b>).</li> </ul>
<p><b>С осторожностью:</b> печеночная недостаточность, бронхоспазм в анамнезе, нарушения периферического кровообращения (особенно в начале терапии), общая анестезия, хроническая сердечная недостаточность, феохромоцитома (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 20 мл/мин.), миастения, тиреотоксикоз, сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в плазме крови; атриовентрикулярная блокада I степени, депрессия (в том числе в анамнезе), строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, псориаз, пожилой возраст.</p>	<p>С осторожностью</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— проведение десенсибилизирующей терапии;</li> <li>— <b>стенокардия Принцметала;</b></li> <li>— <b>гипертиреоз;</b></li> <li>— сахарный диабет I типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови;</li> <li>— атриовентрикулярная блокада I степени;</li> <li>— <b>выраженная</b> почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин);</li> <li>— <b>выраженные нарушения функции печени;</b></li> <li>— псориаз;</li> <li>— <b>рестриктивная кардиомиопатия;</b></li> <li>— <b>врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями;</b></li> <li>— хроническая сердечная недостаточность с <b>инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев;</b></li> <li>— <b>тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);</b></li> <li>— строгая диета.</li> </ul>
<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b> Применение при беременности возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и ребенка. При необходимости применения препарата</p>	<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b> При беременности препарат Бисопролол следует рекомендовать к применению только в том случае, когда польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или</p>

грудное вскармливание следует прекратить, так как бисопролол секретируется с грудным молоком.

ребенка.

Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут влиять на развитие плода. Следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода, принимать альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком нет. Поэтому применение препарата Бисопролол не рекомендуется в период кормления грудью. При необходимости приема препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, утром натощак, не разжевывая, 2,5-5 мг однократно. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 20 мг/сутки. У пациентов с нарушением функции почек при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени начальная доза, не должна превышать 2,5 мг в сутки, максимальная суточная доза - 10 мг. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. 2,5 мг соответствует 1/2 таблетки 5 мг.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, утром натощак, не разжевывая, однократно.

2,5 мг соответствует 1/2 таблетки 5 мг.

#### **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия**

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

Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза - 20 мг/сутки.

#### **Хроническая сердечная недостаточность**

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Начало лечения хронической

сердечной недостаточности требует обязательного проведения специальной фазы титрования и регулярного врачебного контроля.

Предварительным условием для лечения является стабильная ХСН без признаков обострения.

Лечение хронической сердечной недостаточности 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.

1я неделя:	1,25 мг	1 раз в день
2я неделя:	2,5 мг	1 раз в день
3я неделя:	3,75 мг	1 раз в день
4я- 7я неделя:	5 мг	1 раз в день
8я-11я неделя:	7,5 мг	1 раз в день
12я неделя и далее:	10 мг	1 раз в день

в качестве поддерживающей терапии

Для обеспечения соответствующего процесса титрования возможно применение лекарственных препаратов бисопролола, таблетки с риской, 2,5 мг, других производителей. Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимальная рекомендованная доза при лечении хронической сердечной недостаточности составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Если пациент плохо переносит максимально рекомендованную дозу препарата, следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

Во время фазы титрования или после нее может возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом



	<p>случае рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. При неэффективности этой меры может потребоваться временное снижение дозы препарата Бисопролол или его отмена.</p> <p>После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование, либо продолжить лечение.</p> <p><b>Особые группы пациентов</b></p> <p><b><u>Нарушение функции почек или печени</u></b></p> <p>Нарушения функции печени или почек легкой или умеренной степени обычно не требуют корректировки дозы.</p> <p>При выраженных нарушениях функции почек (КК &lt; 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.</p> <p><b><u>Пациенты пожилого возраста</u></b></p> <p>Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.</p> <p>К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата 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.</p>
<p><b>Побочное действие</b></p> <p><u>Со стороны центральной нервной системы:</u> повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с «перемежающейся» хромотой и</p>	<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Указанные ниже нежелательные эффекты приведены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (<math>\geq 10\%</math>); часто (<math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 10\%</math>); нечасто (<math>\geq 0,1\%</math>, <math>&lt; 1\%</math>); редко (<math>\geq 0,01\%</math>, <math>&lt; 0,1\%</math>); очень редко (<math>&lt; 0,01\%</math>, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по</p>

синдромом Рейно), тремор.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит, нарушение слуха, звон в ушах, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения, нарушение проводимости миокарда, АВ блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп; одышка), выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза), изменения вкуса.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов - ларинго- и бронхоспазм, кашель.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных сахарным диабетом 2 типа), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: аллергический ринит, кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение течения псориаза, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине, артралгия.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, изменение

имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Аллергические реакции: редко – кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны центральной нервной системы: часто – головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, слабость, расстройства сна, депрессия, беспокойство; редко – спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, **ночные кошмары**, галлюцинации, миастения, парестезии в конечностях (у пациентов с «перемежающейся» хромотой и синдромом Рейно), тремор, **судороги мышц**.

Со стороны кожных покровов: редко – усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции; **очень редко** – алопеция, обострение течения псориаза.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – боль в спине, артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе; редко – гепатит, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаза).

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

Со стороны органов чувств: редко – нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, нарушение слуха, звон в ушах, боль в ушах; **очень редко** – сухость и болезненность глаз, конъюнктивит, изменение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: **очень часто** – синусовая брадикардия, ощущение сердцебиения; часто – выраженное снижение АД, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического

активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), концентрации билирубина, триглицеридов.  
Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.  
Прочие: ослабление либидо, снижение потенции, синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно); **нередко** – нарушение проводимости миокарда, ортостатическая гипотензия, АВ-блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп; одышка), боль в груди.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у пациентов сахарным диабетом 2 типа), гипогликемия (у пациентов, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Со стороны репродуктивной системы: **очень редко** – ослабление либидо, снижение потенции.

Лабораторные показатели: **редко** – повышение концентрации триглицеридов, активности печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)), билирубина; **очень редко** – тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

**Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.**

#### **Передозировка**

Симптомы: аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, гипогликемия, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, затруднение дыхания; бронхоспазм, головокружение, обморок, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих лекарственных средств; симптоматическая терапия: при

#### **Передозировка**

Симптомы: аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, АВ блокада, гипогликемия, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморок, судороги.

Лечение: **прежде всего, необходимо прекратить прием препарата**, провести промывание желудка, принять

развившейся AV блокаде - внутривенное введение 1-2 мг атропина, эпинефрина или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии - лидокаин (препараты IA класса не применяются); при снижении АД - больной должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких - внутривенно плазмозамещающие растворы, при неэффективности - введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хронотропного и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД).

При сердечной недостаточности - сердечные гликозиды, диуретики; при гипогликемии - внутривенное введение декстрозы; при судорогах - внутривенное введение диазепама: при бронхоспазме - бета2-адреностимуляторы ингаляционно.

абсорбирующие средства и провести 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 искусственного водителя ритма.

*При выраженном снижении АД:* внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов (эпинефрин, допамин, добутамин - для поддержания хроно- и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД).

*При AV блокаде:* пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение β-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости - постановка искусственного водителя ритма.

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

*При бронхоспазме:* назначение бронходилататоров, в т.ч. β2-адреномиметиков и/или аминофиллина.

*При гипогликемии:* внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

*При желудочковой экстрасистолии:* лидокаин (препараты IA класса не применяются).

*При судорогах:* внутривенное введение диазепама.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих бисопролол.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

**Нерекомендуемые комбинации**  
**Лечение хронической сердечной недостаточности**

Антиаритмические средства I класса (хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропafenон) при



Йодосодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при внутривенном введении, лекарственные средства для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

При применении с антиаритмическими препаратами I (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон) увеличивается (взаимно) вероятность нарушения автоматизма, проводимости и сократимости сердца.

При одновременном применении с симпатомиметиками (эпинефрином, норэпинефрином) действие бисопролола может снижаться.

При одновременном применении с бета-адреномиметиками, возможно значительное снижение их действия.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами для местного применения (глазные капли) существует потенциальная опасность аддитивного эффекта с развитием гипотензии и/или значительной брадикардии.

При совместном применении с мефлохином возможно развитие брадикардии.

Противопоказан в комбинации с флоктафенином, сультопридом.

Изменяет эффективность инсулина и гипогликемических лекарственных средств для приема внутрь, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД).

Снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дипрофиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют нестероидные противовоспалительные препараты (задержка  $\text{Na}^+$  и блокада синтеза простагландина почками), глюкокортикостероиды и эстрогены (задержка ионов  $\text{Na}^+$ ).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин

одновременном применении с бисопрололом могут **снижать** AV проводимость и сократительную способность сердца.

Антиаритмические средства III класса (амиодарон). Возможно усиление негативного влияния на AV проводимость.

*Все показания к применению*

**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 AV проводимости.** В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим  $\beta$ -адреноблокаторы, может привести к **выраженной артериальной гипотензии** и AV 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 симптоматического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены  $\beta$ -адреноблокаторов может **увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.**

*Комбинации, требующие особой осторожности*

*Лечение артериальной гипертензии и стенокардии*

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

*Все показания к применению*

**БМКК производные дигидропиридина (нифедипин, фелодипин, амлодипин)** при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск



и гуанфацин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические лекарственные средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, АВ блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Если отменяют комбинированную терапию бисопролола с клонидином, то после прекращения приема клонидина лечение бисопрололом необходимо продолжать еще несколько дней, обеспечив медицинское наблюдение за состоянием пациента.

Совместное применение нифедипина и бисопролола может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные лекарственные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три - и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО В) вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения; сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме; рифампицин укорачивает период полувыведения.

развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

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

β-адреноблокаторы для местного применения (глазные капли для лечения глаукомы) могут усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

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

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

Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии.

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 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**

	<p>эффекты этих средств, возникающих с участием <math>\alpha</math>-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных <math>\beta</math>-адреноблокаторов.</p> <p><u>Антигипертензивные средства</u>, также, как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, <b>трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины</b>) могут усиливать гипотензивный эффект бисопролола.</p> <p><u>Мефлохин</u> при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.</p> <p><u>Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)</u> (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать гипотензивный эффект <math>\beta</math>-адреноблокаторов. <b>Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.</b></p>
<p><b>Особенности применения</b></p> <p>Контроль за больными, принимающими Корбис, должен включать измерение ЧСС и АД (в начале лечения - ежедневно, затем 1 раз в 3-4 месяца), проведение ЭКГ, определение концентрации глюкозы в плазме крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4-5 месяцев). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4-5 месяцев).</p> <p>Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд/мин.</p> <p>Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у больных с отягощенным бронхолегочным анамнезом.</p> <p>Примерно у 20 % больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины - тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд/мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.</p> <p>У «курильщиков» эффективность бета-</p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p>Не прерывайте лечение препаратом резко и <b>не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом</b>, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно.</p> <p>На начальных этапах лечения препаратом Бисопролол пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.</p> <p><b>Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы;</b></li> <li>- <b>сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии), такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость, могут маскироваться;</b></li> <li>- <b>строгая диета;</b></li> <li>- <b>проведение десенсибилизирующей терапии;</b></li> </ul>

адреноблокаторов ниже.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии, если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада.

При тиреотоксикозе бисопролол может маскировать его клинические симптомы (тахикардию). Резкая отмена препарата у больных с тиреотоксикозом противопоказана, так как возможно усиление его симптомов.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном приеме клонидина, его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены бисопролола. Возможно усиление выраженности реакции гиперчувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить внутривенным введением атропина (1-2 мг).

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (в том числе, резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания лекарственных средств; должны находиться под постоянным наблюдением врача на

- AV блокада I степени;

- стенокардия Принцметала;

- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);

- псориаз (в т.ч. в анамнезе).

*Дыхательная система:*

При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что потребует более высокой дозы  $\beta_2$ -адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ бисопролол, назначаемый в комплексной терапии с целью лечения сердечной недостаточности, следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля).

*Аллергические реакции:*

$\beta$ -адреноблокаторы, включая препарат Бисопролол, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под их действием. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

*Общая анестезия:*

При проведении общей анестезии следует учитывать риск возникновения блокады  $\beta$ -адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом Бисопролол перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно и завершать за 48 ч до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что Вы принимаете препарат Бисопролол.

*Феохромоцитома:*

<p>предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии. Больным с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные аденоблокаторы в случае непереносимости и /или неэффективности других гипотензивных лекарственных средств. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.</p> <p>В случае выявления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии, (менее 50 уд/мин), выраженного понижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), AV- блокады, необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение. Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии.</p> <p>Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и. инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (снижают дозу на 25 % в 3-4 дня). Следует отменять перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.</p>	<p>У пациентов с опухолью надпочечников (феохромоцитомой) препарат Бисопролол может быть назначен только на фоне применения <math>\alpha</math>-адреноблокаторов.</p> <p><b>Гипертиреоз:</b> При лечении препаратом Бисопролол симптомы гиперфункции (гипертиреоза) щитовидной железы могут маскироваться.</p>
<p><b>Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими сложными механизмами:</b> в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>	<p><b>Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами</b> Препарат Бисопролол не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.</p>
<p><b>Владелец регистрационного удостоверения</b> «Юникем Лабораториз Лтд.», Индия Юнит-II, Виладж Бхатаули Калан, Бадди, Дистрикт Солан (Х.П.) – 173205</p>	<p><b>Владелец регистрационного удостоверения</b> Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, 83-200 Старогард Гданьски, ул. Пельплиньска 19, Польша</p>
<p><b>Адрес для направления претензий и</b></p>	<p><b>Организация, принимающая претензии</b></p>

<p><b>получения дополнительных данных о препарате:</b>  Представительство в РФ «Юникем Лабораториз Лтд.»  119180, г. Москва, ул. Б. Якиманка, 31/18  Тел.: (499) 230-23-80  Факс: (499) 238-79-34</p>	<p><b>потребителей</b>  Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»),  Россия  142450 Московская область,  Ногинский район, г. Старая Купавна,  ул. Кирова, д. 29  Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.</p>
---	---

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Бисопролол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5мг, 10 мг, производитель «Юникем Лабораториз Лтд.», Индия, владелец РУ Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: safety@akrikhin.ru.

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору

Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена