

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БІПРОЛОЛ
(BIPROLOL)

Склад:

діюча речовина: бісопрололу фумарат;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату (у перерахуванні на 100 % безводну речовину);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172) (у складі таблетки з дозуванням 10 мг), лактози моногідрат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг: таблетки круглої форми, світло-жовтого кольору з вкрапленнями, з двоопуклою поверхнею, з рискою;

таблетки 10 мг: таблетки круглої форми, від бежевого до бежевого з оранжевим відтінком кольору, з вкрапленнями, з двоопуклою поверхнею, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів. Бісопролол.
C07A B07.

Код АТХ

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Селективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні в терапевтичних дозах не чинить внутрішньої симпатоміметичної активності і не має клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну дію: зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень (ЧСС) і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі.

Чинить гіпотензивну дію завдяки зменшенню серцевого викиду, гальмуванню секреції реніну нирками, а також впливу на барорецептори дуги аорти і каротидного синуса. При тривалому застосуванні бісопрололу знижується, в першу чергу, підвищений периферичний судинний опір. При хронічній серцевій недостатності пригнічує активовану симпатoadреналову і ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Має дуже низьку спорідненість з β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також з β_2 -рецепторами ендокринної системи. Препарат тільки в поодиноких випадках може впливати на гладку мускулатуру бронхів і периферичних артерій, а також на метаболізм глюкози. При одноразовому застосуванні дія зберігається протягом 24 годин.

Фармакокінетика.

Всмоктуваність. Після прийому внутрішньо препарат добре адсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 1-3 години після прийому їжі. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 30 %.

Метаболізм та виведення. Ефект «першого проходження» через печінку виражений незначною мірою (менше 10 %). У печінці біотрансформується близько 50 % дози з утворенням неактивних метаболітів. Близько 98 % виводиться з організму нирками, 50 % – в незміненому вигляді, останнє – у вигляді метаболітів, приблизно 2 % дози – через кишечник. Період напіввиведення становить 10-12 годин. Фармакокінетика бісопрололу лінійна, її показники не залежать від віку.

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

- ☐ Артеріальна гіпертензія;
- ☐ ішемічна хвороба серця (стенокардія);
- ☐ хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

Протипоказання.

- ☐ Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату;
- ☐ гостра серцева недостатність або серцева недостатність у фазі декомпенсації, що потребує внутрішньовенної інотропної терапії;
- ☐ кардіогенний шок;
- ☐ АВ-блокада II та III ступеня (за винятком пацієнтів зі штучним водієм ритму);
- ☐ синдром слабкості синусового вузла;
- ☐ виражена синоатріальна блокада;
- ☐ симптоматична брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв до початку лікування);
- ☐ симптоматична артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск нижче 90 мм рт. ст.);
- ☐ тяжкі форми порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно;
- ☐ тяжкі форми бронхіальної астми або хронічних обструктивних захворювань легень;
- ☐ метаболічний ацидоз;
- ☐ нелікована феохромоцитома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Флоктафенін: β-блокатори можуть перешкоджати компенсаторним серцево-судинним реакціям, пов'язаним з гіпотонією або шоком, що можуть бути спричинені прийомом флоктафеніну.

Сультоприд: існує підвищений ризик шлуночкової аритмії.

Нерекомендовані комбінації.

При всіх показаннях.

Антагоністи кальцію типу верапамілу та меншою мірою типу дилтіазему: зростає негативний вплив на інотропну функцію міокарда, АВ-провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, які приймають β-блокатори, може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та АВ-блокади.

Антигіпертензивні препарати центральної дії (наприклад, клонидін, гуанфацин, метилдопа, моксонідин, рилменідин): можливі погіршення симптомів серцевої недостатності, значне зниження ЧСС, серцевого викиду, вазодилатація. При швидкій відміні комбінованої терапії підвищується ризик «рикошетної гіпертензії». Для зниження ризику цього ускладнення β-адреноблокатор слід відмінити за кілька днів до припинення лікування препаратом вищезазначеної групи. Якщо препарат даної групи потрібно замінити на β-адреноблокатор, останній слід призначати не раніше, ніж через декілька днів після припинення терапії цим препаратом.

При лікуванні серцевої недостатності.

Антиаритмічні препарати I класу (наприклад, дизопірамід, хінідин, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): підвищення негативного впливу на АВ-провідність та інотропну функцію міокарда.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

При лікуванні артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця (стенокардії).

Антиаритмічні препарати I класу (наприклад, дизопірамід, хінідин, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): підвищення негативного впливу на АВ-провідність та інотропну функцію міокарда.

При всіх показаннях.

Антагоністи кальцію типу дигідропіридину (наприклад, ніфедипін, фелодипін, амлодипін): підвищується ризик артеріальної гіпотензії. Не можна виключити ризик подальшого погіршення насосної функції шлуночків у пацієнтів з латентною серцевою недостатністю, прискорення або посилення серцевої недостатності.

Антиаритмічні препарати III класу (наприклад, аміодарон): можливе потенціювання впливу на АВ-провідність та негативний інотропний ефект (пригнічення компенсаторних симпатичних реакцій).

Інші β-блокатори, в т.ч. місцевої дії (наприклад, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми): посилення системних ефектів бісопрололу.

Парасимпатоміметичні препарати, в т.ч. інгібітори холінестерази (такрин): можливе збільшення часу АВ-провідності та підвищення ризику брадикардії.

Інсулін та пероральні протидіабетичні препарати: підвищення гіпоглікемічної дії цих препаратів.

Блокада β-адренорецепторів може маскувати ознаки гіпоглікемії. Подібна взаємодія більш імовірна при застосуванні неселективних β-блокаторів.

Засоби для загальної анестезії: збільшується ризик пригнічення функції міокарда та розвитку гіпотензивних реакцій.

Серцеві глікозиди: зниження ЧСС, подовження АВ-провідності.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): зниження антигіпертензивного ефекту бісопрололу.

β-симпатоміметичні агенти (ізопреналін, добутамін, орциприналін): комбінація з бісопрололом може зменшити ефекти обох препаратів.

Симпатоміметики, які активують α- і β-адренорецептори (наприклад, адреналін, норадреналін): комбінація з бісопрололом проявляє асоційовані з α-адренорецепторами вазоконстрикторні ефекти, що призводить до підвищення артеріального тиску та посилення симптомів переміжної кульгавості. Подібна взаємодія більш імовірна для неселективних β-блокаторів. При лікуванні алергічних реакцій можуть бути необхідні більш високі дози адреналіну.

Трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазини, інші антигіпертензивні препарати або препарати з антигіпертензивними властивостями: посилення ризику артеріальної гіпотензії.

Моксисиліт: можливий розвиток серйозної постуральної гіпотензії.

Баклофен, аміфостин: підвищення антигіпертензивної активності бісопрололу.

Комбінації, які слід брати до уваги.

Мефлохін: підвищений ризик розвитку брадикардії.

Інгібітори МАО (крім інгібіторів МАО-В): підвищення гіпотензивного ефекту β-блокаторів, а також існує ризик гіпертонічного кризу.

Похідні ерготаміну (у т.ч. ерготамінвмісні засоби від мігрені): загострення порушень периферичного кровообігу.

Рифампіцин: можливе незначне скорочення періоду напіввиведення бісопрололу завдяки індукції печінкових ферментів. Зазвичай корекція дозування останнього не потрібна.

Кортикостероїди: зниження антигіпертензивного ефекту внаслідок затримки води і натрію.

Бісопролол не впливає на протромбіновий час у пацієнтів, які приймають стабільні дози *варфарину*.

Ефект препарату може посилюватись при одночасному застосуванні з *алкоголем*.

Особливості застосування.

Лікування Біпрололом, як правило, є тривалим та потребує регулярного лікарського нагляду.

Не можна припиняти лікування раптово, особливо пацієнтам з ішемічною хворобою серця. При раптовій відміні препарату можливий розвиток синдрому «відміни», що проявляється загостренням хвороби, тому курс лікування повинен закінчуватися плавно, з поступовим зниженням дози, під наглядом лікаря, з урахуванням індивідуальних реакцій пацієнта. Ініціювання та припинення лікування бісопрололом вимагає регулярного моніторингу.

На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування бісопрололом *хронічної серцевої недостатності* у пацієнтів з такими захворюваннями і патологічними станами:

- ☐ інсулінозалежний цукровий діабет (тип I);
- ☐ тяжкі порушення функції нирок;
- ☐ тяжкі порушення функції печінки;
- ☐ рестриктивна кардіоміопатія;
- ☐ вроджені пороки серця;
- ☐ гемодинамічно значущі набуті клапанні пороки серця;
- ☐ інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців.

Для всіх показань.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам:

- з цукровим діабетом зі значними коливаннями рівня цукру в крові. Бісопролол може маскувати симптоми гіпоглікемії (наприклад, тахікардію, відчуття серцебиття, підвищене потовиділення);
- при дотриманні суворої дієти;
- при АВ-блокаді I ступеня, при вазоспастичній стенокардії (стенокардії Принцметала);
- зі стабільним перебігом хронічної серцевої недостатності. Препарат слід призначати за умови компенсації клінічного стану та можливості адекватного медичного нагляду. Лікування бісопрололом даної патології слід розпочинати з фази титрування: починати з мінімальної дози, дотримуючись ретельного титрування доз. У випадку розвитку непереносимості або при прогресуванні симптомів серцевої недостатності (виражена артеріальна гіпотензія, гострий набряк легень) під час підвищення дози рекомендується, в першу чергу, знизити дозу або припинити прийом препарату;
- з хронічними обструктивними захворюваннями легенів, бронхіальною астмою (в т.ч. в анамнезі). Перед початком лікування препаратом рекомендується провести дослідження функції зовнішнього дихання; слід одночасно проводити бронходилатаційну терапію; у деяких випадках на фоні прийому препарату через підвищення тону дихальних шляхів можливе застосування більш високих доз β_2 -симпатоміметиків;
- під час десенсибілізаційної специфічної імунотерапії (СИТ). Препарат може підвищувати чутливість до алергенів і вираженість анафілактичних реакцій. При лікуванні анафілаксії адреналін слід призначати з обережністю, оскільки він може не чинити звичайного позитивного ефекту. Альтернативою застосуванню високих доз адреналіну є інтенсивні підтримуючі заходи, зокрема введення рідин і застосування β -агоністів (парентеральне введення салбутамолу або ізопроterenолу) для усунення бронхоспазму або норадреналіну для усунення артеріальної гіпотензії;
- з оклюзійними захворюваннями периферичних артерій (можливе посилення скарг, особливо на початку терапії). При тяжких формах цих захворювань препарат протипоказаний;
- при загальній анестезії. У пацієнтів, яким проводиться загальна анестезія, застосування β -блокаторів знижує випадки аритмії та ішемії міокарда під час введення в наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. На даний час рекомендується підтримуюча терапія β -блокаторами впродовж періопераційного періоду. Перед хірургічним втручанням слід обов'язково попередити анестезіолога про прийом бісопрололу, оскільки анестезіолог повинен врахувати можливість взаємодій з іншими лікарськими засобами, які можуть призвести до брадиаритмії, рефлекторної тахікардії та до зниження можливостей рефлекторної компенсації втрати крові, різкого зниження артеріального тиску. У разі необхідності відміни бісопрололу до оперативного втручання дозу слід знижувати поступово, припинивши прийом препарату за 48 годин до початку загальної анестезії.

Пацієнтам з феохромоцитомою не слід застосовувати препарат, якщо попередньо не досягнута ефективна α -адреноблокада.

Пацієнтам з міастенією, з псоріазом (в т.ч. в сімейному анамнезі), з депресією (в т.ч. в анамнезі) призначати препарат слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Застосування бісопрололу при тиреотоксикозі може маскувати адренергічні симптоми захворювання.

Комбіноване застосування бісопрололу з антагоністами кальцію типу верапамілу або дилтіазему, з антиаритмічними препаратами I класу, а також з антигіпертензивними препаратами центральної дії зазвичай не рекомендується (детально в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат дає позитивний результат при антидопінговому контролі.

Пацієнтам з порушеннями толерантності до вуглеводів, такими як вроджена галактоземія, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції, лактазна недостатність, не показане застосування препарату через вміст у ньому лактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого.

У період вагітності препарат можна застосовувати тільки у випадку, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Як правило, β -адреноблокатори зменшують кровотік у плаценті та можуть вплинути на розвиток плода. Можуть розвинути побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування β -блокатором необхідне, бажано застосовувати β_1 -селективний адреноблокатор. Слід контролювати кровотік у плаценті та матці. У разі

шкідливого впливу на перебіг вагітності або плід слід розглянути можливість альтернативного лікування. Після пологів новонароджений повинен знаходитися під ретельним наглядом. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати протягом перших 3 дб.

Даних щодо екскреції бісопрололу в грудне молоко або безпеки впливу на грудних дітей немає. Тому прийом препарату не рекомендується в період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. В окремих випадках препарат може вплинути на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Особливу увагу слід приділяти на початку лікування, при зміні дози препарату або при взаємодії з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймати 1 раз на добу, не розжовуючи, запивати невеликою кількістю рідини, незалежно від прийому їжі, бажано вранці.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (стенокардія).

Рекомендована доза становить 5 мг на добу (1 таблетка препарату по 5 мг).

При артеріальній гіпертензії II ступеня (діастолічний артеріальний тиск до 105 мм рт.ст.) на початку лікування слід застосовувати дозу 2,5 мг на добу (1/2 таблетки по 5 мг). За необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг (1 таблетка препарату по 10 мг).

Зміну та коригування дози лікар встановлює індивідуально, залежно від стану пацієнта.

Максимальна добова доза – 20 мг препарату на добу.

Біпролол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, що супроводжуються серцевою недостатністю.

Хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ (або блокатори ангіотензинових рецепторів у разі непереносимості інгібіторів АПФ), β-блокатори, діуретики і за необхідності – серцеві глікозиди.

Препарат слід призначати для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без ознак загострення відповідно до поданої нижче схеми титрування та коригувати залежно від індивідуальних реакцій організму:

- 1,25 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом 1 тижня, підвищуючи до
- 2,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 3,75 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до
- 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до
- 10 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу як підтримуюча терапія.

**На початку терапії хронічної серцевої недостатності рекомендується застосовувати препарати бісопрололу з можливістю відповідного дозування.*

Максимальна рекомендована доза бісопрололу фумарату становить 10 мг 1 раз на добу.

На початку лікування хронічної серцевої недостатності необхідно проводити регулярний моніторинг. Впродовж фази титрування необхідний контроль за показниками життєдіяльності (артеріальний тиск, ЧСС) і симптомами прогресування серцевої недостатності.

Модифікація лікування.

Якщо під час фази титрування або після неї спостерігається погіршення серцевої недостатності, розвивається артеріальна гіпотензія або брадикардія, рекомендується корекція дози препарату, що може потребувати тимчасового зниження дози бісопрололу або, можливо, призупинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта лікування препаратом продовжують.

Пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця. Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок легкого та середнього ступеня тяжкості зазвичай не потрібна.

Для пацієнтів з вираженим порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) та/або тяжким порушенням функції печінки максимальна добова доза не повинна перевищувати 10 мг Біпрололу.

Хронічна серцева недостатність. Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю одночасно з порушенням функції печінки та/або нирок, тому збільшувати дозу необхідно з обережністю.

Для пацієнтів літнього віку (якщо тільки у них немає значних порушень функції нирок або печінки) корекція дозування Біпрололу зазвичай не потрібна, проте ця категорія пацієнтів може виявляти підвищену чутливість навіть до звичайних доз препарату.

Для всіх показань.

Курс лікування препаратом тривалий. Тривалість його залежить від характеру та перебігу захворювання. Не слід припиняти лікування раптово та змінювати рекомендовану дозу, особливо хворим на стенокардію, без консультації з лікарем, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. Лікування препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу.

Діти.

Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні, тому препарат не рекомендується застосовувати в педіатричній практиці.

Передозування.

При передозуванні (наприклад, застосування добової дози 15 мг замість 7,5 мг) були зафіксовані випадки АВ-блокади III ступеня, брадикардія та запаморочення. На даний час відомо декілька випадків передозування (максимальна доза – 2000 мг) бісопрололу. Відзначалися брадикардія або артеріальна гіпотензія.

Симптоми: брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, бронхоспазм, порушення дихання, судоми, аритмії (в т.ч. АВ-блокада II та III ступеня), запаморочення, гіпоглікемія. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату.

У випадку передозування слід негайно звернутися до лікаря.

Лікування: відміна препарату, промивання шлунка, прийом активованого вугілля. За необхідності – підтримуюча та симптоматична терапія. Обмежені дані свідчать про те, що при передозуванні бісопролол навряд чи піддається діалізу.

- ☐ При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю слід вводити ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У деяких випадках можливе трансвенозне введення кардіостимулятора.
- ☐ При артеріальній гіпотензії: внутрішньовенне введення рідин та вазопресорних препаратів, глюкагону.
- ☐ При АВ-блокаді II і III ступеня: інфузійне введення ізопреналіну, орципреналіну; за необхідності – трансвенозне введення кардіостимулятора.
- ☐ При різкому загостренні хронічної серцевій недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів, іноторопних препаратів, вазодилаторів.
- ☐ При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад, ізопреналін, орципреналін), β_2 -адреноміметики та/або еуфілін (амінофілін).
- ☐ При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом.

Побічні реакції.

Серцево-судинна система.

- ☐ Брадикардія (дозозалежний ефект).
- ☐ Поява/посилення проявів серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, парестезії, артеріальна гіпотензія (в основному у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю), на початку лікування – погіршення стану пацієнтів з перемірною кульгавістю або іншими порушеннями периферичного кровообігу.
- ☐ Пальпітація, порушення ритму, порушення АВ-провідності, ортостатична гіпотензія.
- ☐ Біль у ділянці грудної клітки, задишка при фізичному навантаженні.

Нервова система, психічні порушення.

- ☐ Запаморочення*, головний біль*.

- ☐ Порушення сну, депресія.
- ☐ Відчуття тривожності, знервованість, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів літнього віку), галюцинації, парестезії, зниження швидкості рухових та психічних реакцій, кошмарні сновидіння, синкопе.

Дихальна система.

- ☐ Задишка, кашель, бронхоспазм (особливо у хворих на бронхіальну астму або з обструктивними захворюваннями легень в анамнезі).
- ☐ Закладеність носа, алергічний риніт, синусит (дозозалежний ефект).

Травний тракт/гепатобіліарна система.

- ☐ Диспепсія, сухість у роті, біль у животі, нудота, блювання, діарея, запор.
- ☐ Випадки гепатотоксичності – підвищення активності печінкових ферментів (АСАТ, АЛАТ) у плазмі крові, гепатит, жовтяниця.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- ☐ Реакції гіперчутливості, такі як свербіж, висипання (в т.ч. кропив'янка, ексfolіативний дерматит), ангіоневротичний набряк, припливи, підвищена пітливість.
- ☐ Алопеція, псоріазоподібні висипання, розвиток або загострення симптомів псоріазу.

Органи зору.

- ☐ Зменшення секреції слізної рідини (варто врахувати при носінні контактних лінз).
- ☐ Порушення зору, очний біль/відчуття тиску, кон'юнктивіт.

Органи слуху.

- ☐ Погіршення слуху, шум у вухах, можливий біль у вухах.

Опорно-руховий апарат.

- ☐ М'язова слабкість, тремор/судоми, біль у м'язах та/або суглобах, артропатії.

Сечостатеві органи.

- ☐ Порушення потенції (зниження лібідо/імпотенція), еректильна дисфункція, дизурія, ниркова коліка.

Ендокринна система.

- ☐ Можливе зниження толерантності до глюкози (при латентному цукровому діабеті) і маскування ознак гіпоглікемії, збільшення маси тіла.

Кров та лімфатична система.

- ☐ Можливі агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура.

Імунна система.

- ☐ Можлива поява антиядерних антитіл з розвитком клінічних симптомів вовчакоподібного синдрому, який зазвичай зникає після припинення лікування бісопрололом.

Загальні порушення.

- ☐ Підвищена втомлюваність*, астенія.

Лабораторні показники.

Зрідка – незначне збільшення концентрації сечової кислоти, сечовини, креатиніну, калію в сироватці крові, глюкози та фосфору та зменшення лейкоцитів, тромбоцитів, підвищення рівня тригліцеридів у крові. Ці зміни, як правило, не мають клінічного значення і рідко призводять до припинення прийому бісопрололу.

Поява побічних ефектів вимагає негайної корекції призначеної пацієнтам дози.

**Стосується тільки пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця.*

Особливо ці симптоми виникають на початку терапії, зазвичай помірні, зникають впродовж 1-2 тижнів.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці; по 90 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

БИПРОЛОЛ (BIPROLOL)

Состав:

действующее вещество: бисопролола фумарат;

1 таблетка содержит 5 мг или 10 мг бисопролола фумарата (в пересчете на 100 % безводное вещество);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172) (в составе таблетки с дозировкой 10 мг), лактозы моногидрат, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки 5 мг: таблетки круглой формы, светло-желтого цвета с вкраплениями, с двояковыпуклой поверхностью, с риской;

таблетки 10 мг: таблетки круглой формы, от бежевого до бежевого с оранжевым оттенком цвета, с вкраплениями, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы β -адренорецепторов. Бисопролол. Код АТХ C07A B07.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Селективный β_1 -адреноблокатор. При применении в терапевтических дозах не оказывает внутренней симпатомиметической активности и не имеет клинически выраженных мембраностабилизирующих свойств. Оказывает антиангинальное действие: уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уменьшения сердечного выброса и снижения артериального давления, увеличивает снабжение миокарда кислородом за счет уменьшения конечно-диастолического давления и удлинения диастолы.

Оказывает гипотензивное действие благодаря уменьшению сердечного выброса, торможению секреции ренина почками, а также влиянию на барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса. При длительном применении бисопролола снижается, в первую очередь, повышенное периферическое сосудистое сопротивление. При хронической сердечной недостаточности подавляет активированную симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Имеет очень низкое сродство с β_2 -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также с β_2 -рецепторами эндокринной системы. Препарат только в единичных случаях может влиять на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также на метаболизм глюкозы. При однократном применении действие сохраняется в течение 24 часов.

Фармакокинетика.

Всасываемость. После приема внутрь препарат хорошо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет около 90 % и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1-3 часа после приема пищи. Связывание с белками плазмы крови составляет около 30 %.

Метаболизм и выведение. Эффект «первого прохождения» через печень выражен незначительно (менее 10 %). В печени биотрансформируется около 50 % дозы с образованием неактивных метаболитов. Около 98 % выводится из организма почками, 50 % – в неизмененном виде, остальное – в виде метаболитов, приблизительно 2 % дозы – через кишечник. Период полувыведения составляет 10-12 часов.

Фармакокинетика бисопролола линейная, ее показатели не зависят от возраста.

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени или почек легкой и средней степени тяжести не требуется.

Клинические характеристики.

Показания.

- ☐ Артериальная гипертензия;
- ☐ ишемическая болезнь сердца (стенокардия);
- ☐ хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, в случае необходимости – сердечными гликозидами.

Противопоказания.

- ☐ Повышенная чувствительность к бисопрололу или к другим компонентам препарата;
- ☐ острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, требующая внутривенной инотропной терапии;
- ☐ кардиогенный шок;
- ☐ АВ-блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма);
- ☐ синдром слабости синусового узла;
- ☐ выраженная синоатриальная блокада;
- ☐ симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин до начала лечения);
- ☐ симптоматическая артериальная гипотензия (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.);
- ☐ тяжелые формы нарушения периферического кровообращения или болезни Рейно;
- ☐ тяжелые формы бронхиальной астмы или хронических обструктивных заболеваний легких;
- ☐ метаболический ацидоз;
- ☐ нелеченная феохромоцитома.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказанные комбинации.

Флоктафенин: β -блокаторы могут препятствовать компенсаторным сердечно-сосудистым реакциям, связанным с гипотонией или шоком, что могут быть вызваны приемом флоктафенина.

Сультоприд: существует повышенный риск желудочковой аритмии.

Нерекомендованные комбинации.

При всех показаниях.

Антагонисты кальция типа верапамила и в меньшей мере типа дилтиазема: возрастает негативное влияние на инотропную функцию миокарда, АВ-проводимость. Внутривенное введение верапамила пациентам, принимающим β -блокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и АВ-блокаде.

Антигипертензивные препараты центрального действия (например, клонидин и гуанфацин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): возможно ухудшение симптомов сердечной недостаточности, значительное снижение ЧСС, сердечного выброса, вазодилатация. При быстрой отмене комбинированной терапии повышается риск «рикошетной гипертензии». Для снижения риска этого осложнения β -адреноблокатор следует отменить за несколько дней до прекращения лечения препаратом вышеобозначенной группы. Если препарат данной группы нужно заменить на β -адреноблокатор, последний следует назначать не ранее, чем через несколько дней после прекращения терапии этим препаратом.

При лечении сердечной недостаточности.

Антиаритмические препараты I класса (например, дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): повышение негативного влияния на АВ-проводимость и инотропную функцию миокарда.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

При лечении артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца (стенокардии).

Антиаритмические препараты I класса (например, дизопирамид, хинидин, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): повышение негативного влияния на АВ-проводимость и инотропную функцию миокарда.

При всех показаниях.

Антагонисты кальция типа дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин): повышается риск артериальной гипотензии. Нельзя исключить риск дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков у пациентов с латентной сердечной недостаточностью, ускорение или усиление сердечной недостаточности.

Антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон): возможно потенцирование влияния на АВ-проводимость и негативный инотропный эффект (угнетение компенсаторных симпатических реакций).

Другие β-блокаторы, в т.ч. местного действия (например, содержащиеся в глазных каплях для лечения глаукомы): усиление системных эффектов бисопролола.

Парасимпатомиметические препараты, в т.ч. ингибиторы холинэстеразы (такрин): возможно увеличение времени АВ-проводимости и повышение риска брадикардии.

Инсулин и пероральные противодиабетические препараты: повышение гипогликемического действия этих препаратов. Блокада β-адренорецепторов может маскировать признаки гипогликемии. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных β-блокаторов.

Средства для общей анестезии: увеличивается риск угнетения функции миокарда и развития гипотензивных реакций.

Сердечные гликозиды: снижение ЧСС, удлинение АВ-проводимости.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): снижение антигипертензивного эффекта бисопролола.

β-симпатомиметические агенты (изопреналин, добутамин, орциприналин): комбинация с бисопрололом может уменьшить эффекты обоих препаратов.

Симпатомиметики, которые активируют α- и β-адренорецепторы (например, адреналин, норадреналин): комбинация с бисопрололом проявляет ассоциированные с α-адренорецепторами вазоконстрикторные эффекты, что приводит к повышению артериального давления и усилению симптомов перемежающейся хромоты. Подобное взаимодействие более вероятно для неселективных β-блокаторов. При лечении аллергических реакций могут быть необходимы более высокие дозы адреналина.

Трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины, другие антигипертензивные препараты или препараты с антигипертензивными свойствами: усиление риска артериальной гипотензии.

Моксисилит: возможно развитие серьезной постуральной гипотензии.

Баклофен, амифостин: повышение антигипертензивной активности бисопролола.

Комбинации, которые следует принимать во внимание.

Мефлохин: повышенный риск развития брадикардии.

Ингибиторы МАО (кроме ингибиторов МАО-В): повышение гипотензивного эффекта β-блокаторов, а также существует риск гипертонического криза.

Производные эрготамина (в т.ч. эрготаминсодержащие средства от мигрени): обострение нарушений периферического кровообращения.

Рифампицин: возможно незначительное сокращение периода полувыведения бисопролола благодаря индукции печеночных ферментов. Обычно коррекция дозировки последнего не требуется.

Кортикостероиды: снижение антигипертензивного эффекта вследствие задержки воды и натрия.

Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильные дозы *варфарина*. Эффект препарата может усиливаться при одновременном применении с *алкоголем*.

Особенности применения.

Лечение Бисопрололом, как правило, является длительным и требует регулярного врачебного наблюдения.

Нельзя прекращать лечение внезапно, особенно пациентам с ишемической болезнью сердца. При резкой отмене препарата возможно развитие синдрома «отмены», который проявляется обострением болезни, поэтому курс лечения должен заканчиваться плавно, с постепенным снижением дозы, под наблюдением врача, с учетом индивидуальных реакций пациента.

Инициирование и прекращение лечения бисопрололом требует регулярного мониторинга.

В настоящее время нет достаточного терапевтического опыта лечения бисопрололом *хронической сердечной недостаточности* у пациентов с такими заболеваниями и патологическими состояниями:

- ☐ инсулинозависимый сахарный диабет (тип I);
- ☐ тяжелые нарушения функции почек;
- ☐ тяжелые нарушения функции печени;
- ☐ рестриктивная кардиомиопатия;
- ☐ врожденные пороки сердца;
- ☐ гемодинамически значимые приобретенные клапанные пороки сердца;
- ☐ инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев.

Для всех показаний.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам:

- ☐ с сахарным диабетом со значительными колебаниями уровня сахара в крови. Бисопролол может маскировать симптомы гипогликемии (например, тахикардию, ощущение сердцебиения, повышенное потоотделение);

- ☐ при соблюдении строгой диеты;

- ☐ при АВ-блокаде I степени, при вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала);

- ☐ со стабильным течением хронической сердечной недостаточности. Препарат следует назначать при условии компенсации клинического состояния и возможности адекватного медицинского наблюдения.

Лечение бисопрололом данной патологии следует начинать с фазы титрования: начинать с минимальной дозы, придерживаясь тщательного титрования доз. В случае развития непереносимости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности (выраженная артериальная гипотензия, острый отек легких) во время повышения дозы рекомендуется, в первую очередь, снизить дозу или прекратить прием препарата;

- ☐ с хроническими обструктивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой (в т.ч. в анамнезе).

Перед началом лечения препаратом рекомендуется провести исследование функции внешнего дыхания; следует одновременно проводить бронходилатационную терапию; в некоторых случаях на фоне приема препарата из-за повышения тонуса дыхательных путей возможно применение более высоких доз β_2 -симпатомиметиков;

- ☐ во время десенсибилизирующей специфической иммунотерапии (СИТ). Препарат может повышать чувствительность к аллергенам и выраженность анафилактических реакций. При лечении анафилаксии адреналин следует назначать с осторожностью, поскольку он может не оказывать обычного позитивного эффекта. Альтернативой применению высоких доз адреналина являются интенсивные поддерживающие мероприятия, в частности введение жидкостей и применение β -агонистов (парентеральное введение сальбутамола или изопротеренола) для устранения бронхоспазма или норадреналина для устранения артериальной гипотензии;

- ☐ с окклюзионными заболеваниями периферических артерий (возможно усиление жалоб, особенно в начале терапии). При тяжелых формах этих заболеваний препарат противопоказан;

- ☐ при общей анестезии. У пациентов, которым проводится общая анестезия, применение β -блокаторов снижает случаи аритмии и ишемии миокарда во время введения в наркоз, интубации и послеоперационного периода. В настоящее время рекомендуется поддерживающая терапия β -блокаторами в течение периоперационного периода. Перед хирургическим вмешательством следует обязательно предупредить анестезиолога о приеме бисопролола, поскольку анестезиолог должен учесть возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, которые могут привести к брадиаритмии, рефлекторной тахикардии и к снижению возможностей рефлекторной компенсации потери крови, резкому снижению артериального давления. В случае необходимости отмены бисопролола до оперативного вмешательства дозу следует снижать постепенно, прекратив прием препарата за 48 часов до начала общей анестезии.

Пациентам с феохромоцитомой не следует применять препарат, если предварительно не достигнута эффективная α -адреноблокада.

Пациентам с миастенией, с псориазом (в т.ч. в семейном анамнезе), с депрессией (в т.ч. в анамнезе) назначать препарат следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Применение бисопролола при тиреотоксикозе может маскировать адренергические симптомы заболевания. Комбинированное применение бисопролола с антагонистами кальция типа верапамила или дилтиазема, с антиаритмическими препаратами I класса, а также с антигипертензивными препаратами центрального действия обычно не рекомендуется (подробно в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Препарат дает положительный результат при антидопинговом контроле.

Пациентам с нарушениями толерантности к углеводам, таким как врожденная галактоземия, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, лактазная недостаточность, не показано применение препарата из-за содержания в нем лактозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Бисопролол имеет фармакологические свойства, которые могут вызвать вредное воздействие на течение беременности и/или развитие плода/новорожденного.

В период беременности препарат можно применять только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Как правило, β -адреноблокаторы уменьшают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода. Могут развиваться побочные эффекты у плода и новорожденного (например, гипогликемия, брадикардия). Если лечение β -блокаторами необходимо, желательно применять β_1 -селективный адреноблокатор. Следует контролировать кровоток в плаценте и матке. В случае вредного влияния на течение беременности или плод следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

После родов новорожденный должен находиться под тщательным наблюдением. Симптомы гипогликемии и брадикардии можно ожидать в течение первых 3 суток.

Данных об экскреции бисопролола в грудное молоко или безопасности влияния на грудных детей нет. Поэтому прием препарата не рекомендуется в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

В отдельных случаях препарат может повлиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Особое внимание следует уделять в начале лечения, при изменении дозы препарата или при взаимодействии с алкоголем.

Способ применения и дозы.

Препарат принимать 1 раз в сутки, не разжевывая, запивать небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи, желательно утром.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия).

Рекомендуемая доза составляет 5 мг в сутки (1 таблетка препарата по 5 мг).

При артериальной гипертензии II степени (диастолическое артериальное давление до 105 мм рт.ст.) в начале лечения следует применять дозу 2,5 мг в сутки (1/2 таблетки по 5 мг). При необходимости суточная доза может быть повышена до 10 мг (1 таблетка препарата по 10 мг). Изменение и корректирование дозы врач устанавливает индивидуально, в зависимости от состояния пациента.

Максимальная суточная доза – 20 мг препарата в сутки.

Бисопролол следует применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сопровождающихся сердечной недостаточностью.

Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, в случае необходимости – сердечными гликозидами.

Стандартная терапия хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов в случае непереносимости ингибиторов АПФ), β -блокаторы, диуретики и при необходимости – сердечные гликозиды.

Препарат следует назначать для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью без признаков обострения в соответствии с представленной ниже схемой титрования и корректировать в зависимости от индивидуальных реакций организма:

– 1,25 мг * бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение 1 недели, повышая до

– 2,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, повышая до

– 3,75 мг * бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, повышая до

- 5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4-х недель, повышая до
- 7,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4-х недель, повышая до
- 10 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии.

**В начале терапии хронической сердечной недостаточности рекомендуется применять препараты бисопролола с возможностью соответствующего дозирования.*

Максимальная рекомендованная доза бисопролола фумарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

В начале лечения хронической сердечной недостаточности необходимо проводить регулярный мониторинг. В течение фазы титрования необходим контроль за показателями жизнедеятельности (артериальное давление, ЧСС) и симптомами прогрессирования сердечной недостаточности.

Модификация лечения.

Если во время фазы титрования или после нее наблюдается ухудшение сердечной недостаточности, развивается артериальная гипотензия или брадикардия, рекомендуется коррекция дозы препарата, что может потребовать временного снижения дозы бисопролола или, возможно, приостановление лечения. После стабилизации состояния пациента лечение препаратом продолжают.

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени или почек легкой и средней степени тяжести обычно не требуется.

Для пациентов с *выраженным нарушением функции почек* (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и/или *тяжелым нарушением функции печени* максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг Бипролола.

Хроническая сердечная недостаточность. Нет данных о фармакокинетике бисопролола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью одновременно с нарушением функции печени и/или почек, поэтому увеличивать дозу необходимо с осторожностью.

Для *пациентов пожилого возраста* (если только у них нет значительных нарушений функции почек или печени) коррекция дозировки Бипролола обычно не требуется, однако эта категория пациентов может проявлять повышенную чувствительность даже к обычным дозам препарата.

Для всех показаний.

Курс лечения препаратом длительный. Длительность его зависит от характера и течения заболевания. Не следует прекращать лечение внезапно и изменять рекомендуемую дозу, особенно больным стенокардией, без консультации с врачом, поскольку это может привести к ухудшению состояния пациента. Лечение препаратом следует завершать медленно, постепенно снижая дозу.

Дети.

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата для лечения детей отсутствуют, поэтому препарат не рекомендуется применять в педиатрической практике.

Передозировка.

При передозировке (например, применение суточной дозы 15 мг вместо 7,5 мг) были зафиксированы случаи АВ-блокады III степени, брадикардия и головокружение. В настоящее время известно несколько случаев передозировки (максимальная доза – 2000 мг) бисопролола. Отмечались брадикардия или артериальная гипотензия.

Симптомы: брадикардия, артериальная гипотензия, острая сердечная недостаточность, бронхоспазм, нарушение дыхания, судороги, аритмии (в т.ч. АВ-блокада II и III степени), головокружение, гипогликемия. Существует широкая вариабельность индивидуальной чувствительности к однократной высокой дозе бисопролола, пациенты с сердечной недостаточностью могут быть более чувствительны к препарату.

В случае передозировки следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием активированного угля. При необходимости – поддерживающая и симптоматическая терапия. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что при передозировке бисопролол вряд ли поддается диализу.

- При брадикардии: внутривенное введение атропина. Если реакция отсутствует, с осторожностью следует вводить изопrenalин или другой препарат с позитивным хронотропным эффектом. В некоторых случаях возможно трансвенное введение кардиостимулятора.
- При артериальной гипотензии: внутривенное введение жидкостей и вазопрессорных препаратов, глюкагона.

- ☐ При АВ-блокаде II и III степени: инфузионное введение изопrenalина, орциrenalина при необходимости – трансвенное введение кардиостимулятора.
 - ☐ При резком обострении хронической сердечной недостаточности: внутривенное введение диуретических средств, инотропных препаратов, вазодилаторов.
 - ☐ При бронхоспазме: бронхолитические препараты (например, изопrenalин, орциrenalин), β_2 -адреномиметики и/или эуфиллин (аминофиллин).
 - ☐ При гипогликемии: внутривенное введение глюкозы.
- Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Побочные реакции.

Сердечно-сосудистая система.

- ☐ Брадикардия (дозозависимый эффект).
- ☐ Появление/усиление проявлений сердечной недостаточности, чувство холода или онемения конечностей, парестезии, артериальная гипотензия (в основном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), в начале лечения – ухудшение состояния пациентов с перемежающейся хромотой или другими нарушениями периферического кровообращения.
- ☐ Пальпитация, нарушения ритма, нарушения АВ-проводимости, ортостатическая гипотензия.
- ☐ Боль в области грудной клетки, одышка при физической нагрузке.

Нервная система, психические нарушения.

- ☐ Головокружение*, головная боль*.
- ☐ Нарушение сна, депрессия.
- ☐ Чувство тревожности, нервозность, спутанность сознания (особенно у пациентов пожилого возраста), галлюцинации, парестезии, снижение скорости двигательных и психических реакций, кошмарные сновидения, синкопе.

Дыхательная система.

- ☐ Одышка, кашель, бронхоспазм (особенно у больных бронхиальной астмой или с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе).
- ☐ Заложенность носа, аллергический ринит, синусит (дозозависимый эффект).

Пищеварительный тракт/гепатобилиарная система.

- ☐ Диспепсия, сухость во рту, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор.
- ☐ Случаи гепатотоксичности – повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) в плазме крови, гепатит, желтуха.

Кожа и подкожная клетчатка.

- ☐ Реакции гиперчувствительности, такие как зуд, сыпь (в т.ч. крапивница, эксфолиативный дерматит), ангионевротический отек, приливы, повышенная потливость.
- ☐ Алопеция, псориазоподобные высыпания, развитие или обострение симптомов псориаза.

Органы зрения.

- ☐ Уменьшение секреции слезной жидкости (следует учесть при ношении контактных линз).
- ☐ Нарушение зрения, глазная боль/ощущение давления, конъюнктивит.

Органы слуха.

- ☐ Ухудшение слуха, шум в ушах, возможна боль в ушах.

Опорно-двигательный аппарат.

- ☐ Мышечная слабость, тремор/судороги, боль в мышцах и/или суставах, артропатии.

Мочеполовые органы.

- ☐ Нарушение потенции (снижение либидо/импотенция), эректильная дисфункция, дизурия, почечная колика.

Эндокринная система.

- ☐ Возможно снижение толерантности к глюкозе (при латентном сахарном диабете) и маскирование признаков гипогликемии, увеличение массы тела.

Кровь и лимфатическая система.

- ☐ Возможны агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Иммунная система.

- ☐ Возможно появление антиядерных антител с развитием клинических симптомов волчаночноподобного синдрома, который обычно исчезает после прекращения лечения бисопрололом.

Общие нарушения.

- ☐ Повышенная утомляемость*, астения.

Лабораторные показатели.

Изредка – незначительное увеличение концентрации мочевой кислоты, мочевины, креатинина, калия в сыворотке крови, глюкозы и фосфора и уменьшение лейкоцитов, тромбоцитов, повышение уровня триглицеридов в крови. Эти изменения, как правило, не имеют клинического значения и редко приводят к прекращению приема бисопролола.

Появление побочных эффектов требует немедленной коррекции назначенной пациентам дозы.

**Касается только пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца.*

Особенно эти симптомы возникают в начале терапии, обычно умеренные, исчезают в течение 1-2 недель.

Срок годности. 5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке; по 60 таблеток в контейнере, по 1 контейнеру в пачке; по 90 таблеток в контейнере, по 1 контейнеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.