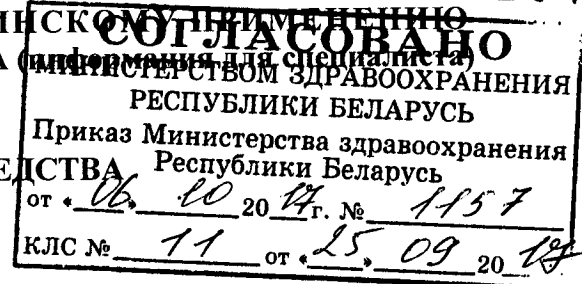


ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
 ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (информация для специалиста)



**1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Диавенон, 5 мг/75 мг, капсулы твердые

**2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

Международное непатентованное название: *Bisoprolol fumarate, Acetylsalicylic acid*

**Краткая характеристика готовой лекарственной формы**

Белые непрозрачные капсулы размера 1, с надписью 5/75, содержащие белую таблетку, покрытую оболочкой, и белый или почти белый порошок.

**3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Одна капсула содержит:

**активные вещества:** бисопролола фумарат 5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг;

**вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кислота стеариновая, магния стеарат, спирт поливиниловый, частично гидролизированный, диоксид титана (E171), тальк, лецитин, ксантановая камедь, желатин.

**4. ФОРМА ВЫПУСКА**

Капсулы твердые

**5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы, другие комбинации.

Код АТХ: C07FX04

**6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Бисопролол представляет собой мощный высокоселективный блокатор бета-1-адренорецепторов. Механизм действия бисопролола при артериальной гипертензии изучен не до конца, однако известно, что лекарственное средство значительно снижает активность ренина в плазме крови. У пациентов со стенокардией блокада бета-1-адренорецепторов приводит к уменьшению силы и частоты сердечных сокращений и таким образом обуславливает снижение потребности миокарда в кислороде. В результате этого бисопролол способен эффективно устранять или уменьшать симптомы стенокардии.

Ацетилсалициловая кислота подавляет процесс активации тромбоцитов: блокируя циклооксигеназу тромбоцитов путем ее ацетилирования, она угнетает синтез тромбксана А2 – физиологически активного вещества, которое выделяется тромбоцитами и играет важную роль в возникновении осложнений атеросклеротических заболеваний.

При многократном приеме ацетилсалициловой кислоты в дозах 20–325 мг активность фермента снижается на 30–95 %. В связи с тем, что связь ацетилсалициловой кислоты с указанным ферментом является необратимой, эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцита (7–10 дней). Ингибирующий эффект ацетилсалициловой кислоты не ослабевает при длительном лечении. После прекращения лечения

активность фермента постепенно возрастает по мере восстановления популяции тромбоцитов (через 24–48 часов после отмены).

Ацетилсалициловая кислота удлиняет время кровотечения приблизительно на 50–100 %, однако эта величина у различных пациентов может варьировать.

### **Фармакокинетика**

#### **Бисопролол**

После перорального приема бисопролол подвергается всасыванию. Биодоступность бисопролола при пероральном применении составляет около 90 %, а степень связывания с белками плазмы крови – около 30 %. Объем распределения равен 3,5 л. Общий показатель клиренса составляет приблизительно 15 л/ч. Период полувыведения бисопролола из плазмы крови составляет 10–12 часов, что обеспечивает 24-часовой терапевтический эффект при приеме бисопролола с частотой один раз в день.

Бисопролол выводится из организма двумя путями. Около 50 % введенной дозы метаболизируется печенью с образованием неактивных метаболитов, которые затем экскретируются почками. Оставшиеся 50 % введенной дозы выводятся почками в неизменном виде. Поскольку бисопролол выводится из организма в равной степени почками и печенью, коррекция дозы бисопролола у пациентов с нарушением функции печени или почечной недостаточностью не требуется. Фармакокинетика бисопролола у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и нарушением функции печени или почек не изучалась.

Фармакокинетика бисопролола имеет линейный характер и не зависит от возраста.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) концентрация бисопролола в плазме крови была выше, а его период полувыведения – длительнее, чем у здоровых добровольцев. Максимальная концентрация бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии при его введении в суточной дозе 10 мг составляла  $64 \pm 21$  нг/мл, а период полувыведения –  $17 \pm 5$  часов.

#### **Ацетилсалициловая кислота**

##### *Всасывание*

Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\text{макс}}$ ) достигается приблизительно через 50 минут ( $t_{\text{макс}}$ ). Основным местом всасывания является проксимальный отдел тонкого кишечника. Однако во время всасывания значительная часть введенной дозы лекарственного средства подвергается гидролизу до салициловой кислоты в стенке кишечника.

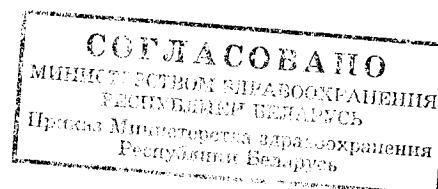
Степень гидролиза зависит от скорости всасывания.

Одновременный прием пищи приводит к замедлению всасывания ацетилсалициловой кислоты (к снижению концентрации в плазме крови), но не уменьшает степень всасывания.

##### *Распределение*

Объем распределения ацетилсалициловой кислоты составляет приблизительно 0,16 л на 1 кг массы тела. Первым веществом, образующимся из ацетилсалициловой кислоты в организме, является салициловая кислота, степень связывания которой с белками плазмы крови (преимущественно альбумином) превышает 90 %. Салициловая кислота способна медленно диффундировать в синовиальную жидкость, проходить через плацентарный барьер и проникать в грудное молоко.

##### *Биотрансформация*



Ацетилсалициловая кислота преимущественно подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты.

Период полувыведения ацетилсалициловой кислоты является достаточно коротким и составляет приблизительно 15–20 минут.

Салициловая кислота впоследствии метаболизируется, формируя конъюгаты с глицином и глюкуроновой кислотой. В ходе метаболизма также образуются следовые количества гентизиновой кислоты. При введении высоких терапевтических доз ацетилсалициловой кислоты активность ферментативного превращения салициловой кислоты в организме становится недостаточной, в результате чего ее фармакокинетика приобретает нелинейный характер. Это приводит к удлинению кажущегося периода полувыведения салициловой кислоты от нескольких часов до примерно 24 часов.

#### *Выведение*

Ацетилсалициловая кислота выводится преимущественно почками. Канальцевая реабсорбция ацетилсалициловой кислоты является рН-зависимой. При подщелачивании мочи доля неизменной ацетилсалициловой кислоты в моче может повышаться приблизительно с 10 до 80 %.

## **7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Диавенон показан:

- для лечения артериальной гипертензии после ее стабилизации, достигнутой ранее в результате лечения активными веществами данного лекарственного средства (в виде самостоятельных лекарственных средств);
- для лечения стенокардии после ее стабилизации, достигнутой ранее в результате лечения активными веществами данного лекарственного средства (в виде самостоятельных лекарственных средств).

## **8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### **Взрослые**

Обычная доза у взрослых составляет 1 капсулу в сутки.

### **Дети**

Диавенон не предназначен для применения у детей.

### **Пациенты пожилого возраста**

Обычно коррекции дозы не требуется.

### **Пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек или печени**

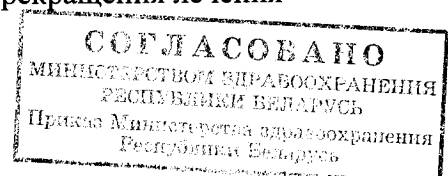
В связи с тем, что Диавенон содержит ацетилсалициловую кислоту, он противопоказан пациентам с тяжелой недостаточностью функции печени или почек. Применение лекарственного средства у пациентов с легкой или среднетяжелой недостаточностью функции печени или почек требует повышенной осторожности.

### **Способ применения**

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Диавенон следует принимать в одно и то же время.

### **Продолжительность лечения**

Лечение, как правило, продолжается длительное время и не должно резко прекращаться, поскольку это может привести к временному ухудшению состояния пациента. Предостережение о недопустимости резкого прекращения лечения



в особенности касается пациентов с ишемической болезнью сердца. Снижать суточную дозу лекарственного средства следует постепенно.

### **В случае пропуска приема лекарственного средства Диавенон**

В случае, если пациент забыл принять Диавенон, следует принять его как можно скорее, если с момента пропущенного приема прошло не более 12 часов. Если с момента пропущенного приема прошло более 12 часов, следует подождать следующего приема лекарственного средства. Не следует принимать двойную дозу лекарственного средства, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

## **9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### Сводная таблица побочных действий

Нежелательные реакции классифицированы в зависимости от частоты возникновения и принадлежности к тому или иному классу систем органов.

По частоте возникновения побочные действия были разделены на следующие категории встречаемости:

Очень часто ( $\geq 1/10$ ).

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).

Нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ).

Редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ).

Очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

Частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

### Бисопролол

Ниже представлены данные о побочных действиях при лечении бисопрололом.

#### Нарушения психики

Нечасто: нарушения сна, депрессия.

Редко: ночные кошмары, галлюцинации.

#### Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение\*, головная боль\*.

Редко: обморок.

#### Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: снижение продукции слезы (необходимо принимать во внимание, если пациент пользуется контактными линзами).

Очень редко: конъюнктивит.

#### Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: нарушения слуха.

#### Нарушения со стороны сердца:

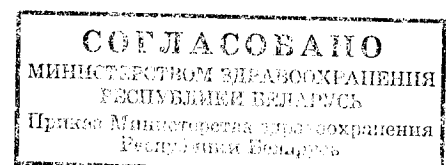
Нечасто: брадикардия, усугубление имеющейся сердечной недостаточности, нарушения атриовентрикулярной проводимости.

#### Нарушения со стороны сосудов:

Часто: ощущение похолодания или онемения конечностей.

Нечасто: артериальная гипотензия.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:



Нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или с наличием обструктивных заболеваний дыхательных путей в анамнезе.

Редко: аллергический ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Редко: реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь).

Очень редко: первичное возникновение псориаза или усугубление его течения, появление псориазоподобной сыпи или алопеции (под влиянием бета-блокаторов).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: мышечная слабость, мышечный спазм.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Редко: нарушения потенции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: утомляемость\*.

Нечасто: астения.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Редко: повышение уровня триглицеридов, повышение уровней ферментов печени (АЛТ, АСТ).

\*Эти симптомы особенно часто появляются после начала лечения. В большинстве случаев они имеют легкую степень тяжести и исчезают в течение 1–2 недель.

Ацетилсалициловая кислота

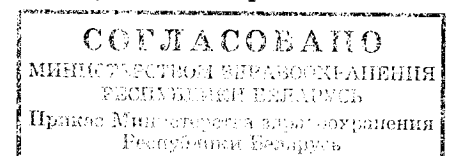
Нежелательные эффекты ацетилсалициловой кислоты часто имеют дозозависимый характер и связаны с ее фармакологическим действием. Большинство побочных действий представляют собой нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациенты с установленным наличием аллергии или бронхиальной астмы имеют повышенный риск реакций гиперчувствительности. Может развиваться перекрестная гиперчувствительность к другим НПВС. Сообщалось также о гемолизе и гемолитической анемии у пациентов с серьезным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: удлинение времени кровотечения. Данный эффект может сохраняться в течение нескольких дней после прекращения лечения и может обуславливать возрастание риска кровотечений в случае хирургического вмешательства или приводить к увеличению кровопотери во время менструации.

Нечасто: внутричерепное кровоизлияние, гематурия.

Редкие: геморрагический синдром (кровотечения из носа или десен, наличие примесей крови в рвотных и каловых массах и др.).



Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: крапивница, кожная сыпь, ангионевротический отек, ринит, спазмы бронхов.  
Очень редко: анафилактический шок, усиление симптомов пищевой аллергии.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Очень редко: гипогликемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень редко: замедление экскреции мочевой кислоты с возможным развитием острой подагры у пациентов, предрасположенных к данному заболеванию (при лечении ацетилсалициловой кислотой в низких дозах).

Нарушения со стороны нервной системы:

Редкие: головокружение, головная боль, шум в ушах. Эти симптомы, как правило, являются первыми проявлениями передозировки (см. раздел «Передозировка»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: жалобы со стороны желудка, указывающие на повышенную кислотность, тошнота.

Часто: рвота, гастрит, небольшая или умеренно выраженная кровопотеря через желудочно-кишечный тракт, диарея. При длительном или многократном лечении описанная кровопотеря может приводить к анемии.

Нечасто: желудочное кровотечение, пептическая язва желудка.

Очень редко: перфорация органа желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: нарушение функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: тяжелые кожные реакции (в частности, многоформная эксудативная эритема).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень редко: острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с имеющимся нарушением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью, нефротическим синдромом или у пациентов, одновременно получающих лечение диуретиками.

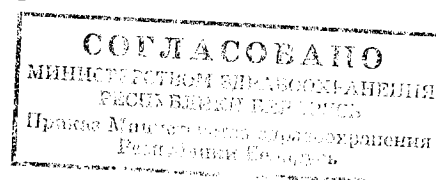
Сообщение сведений о подозреваемых побочных действиях

Сообщение сведений о подозреваемых побочных действиях после регистрации лекарственного средства имеет большое значение. Это позволяет проводить непрерывный контроль соотношения пользы и риска при применении лекарственного средства.

## 10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

*Применение лекарственного средства противопоказано у пациентов со следующими заболеваниями:*

- Повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.
- Повышенная чувствительность к производным салициловой кислоты или к ингибиторам простагландинсинтетазы (у некоторых пациентов с бронхиальной



астмой прием лекарственного средства может спровоцировать приступ или привести к обмороку).

- Острая сердечная недостаточность или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, требующие лечения инотропными средствами.
- Кардиогенный шок.
- Синоатриальная блокада.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II или III степени (при отсутствии искусственного водителя ритма).
- Брадикардия с клиническими симптомами.
- Артериальная гипотензия с клиническими симптомами.
- Бронхиальная астма тяжелой степени или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) тяжелой степени.
- Тяжелые клинические формы облитерирующих заболеваний периферических артерий и синдрома Рейно.
- Феохромоцитома без соответствующего лечения (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Метаболический ацидоз.
- Симптомы заболеваний желудка или сведения о возникновении болей в области желудка при лечении данным лекарственным средством в прошлом.
- Активная пептическая язва и/или кровотечение из желудка или кишечника (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Геморрагический инсульт в анамнезе.
- Тяжелая недостаточность функции печени или почек.
- Геморрагический диатез или нарушения свертываемости крови, в частности, гемофилия или гипопротромбинемия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Одновременное применение метотрексата в дозах > 15 мг в неделю.
- Аллергия на арахис или сою.

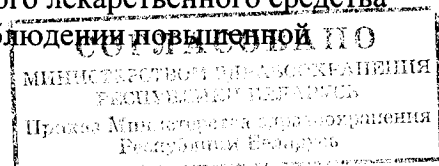
## 11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

### Бисопролол

В случае передозировки бета-адреноблокатора в большинстве случаев следует ожидать таких симптомов, как брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. На сегодняшний день зарегистрировано несколько случаев передозировки бисопролола (максимальная принятая доза – 2000 мг). Наблюдалось развитие брадикардии и/или артериальной гипотензии. У всех пациентов было достигнуто полное излечение. Чувствительность к однократной высокой дозе бисопролола характеризуется выраженной межиндивидуальной вариабельностью. Особенно высокая чувствительность имеет место у пациентов с сердечной недостаточностью.

В случае передозировки лечение бисопрололом должно быть прекращено. Пациенту показана поддерживающая и симптоматическая терапия. Имеются немногочисленные данные о том, что бисопролол практически не выводится из организма во время диализа. На основании прогнозируемых фармакологических эффектов и рекомендаций для бета-адреноблокаторов предыдущих поколений были разработаны изложенные ниже общие рекомендации по оказанию помощи пациенту, которыми следует руководствоваться при наличии тех или иных клинических показаний.

Брадикардия. Ввести атропин внутривенно. При недостаточной эффективности атропина показано введение изопrenalина или другого лекарственного средства с положительным хронотропным эффектом (при соблюдении повышенной



осторожности). В определенных обстоятельствах может быть необходима трансвенозная установка искусственного водителя ритма.

Артериальная гипотензия. Показана внутривенная инфузионная терапия и введение вазопрессорных средств. Может быть эффективным внутривенное введение глюкагона. Атриовентрикулярная блокада (II или III степени). Пациент должен находиться под пристальным наблюдением. Показано инфузионное введение изопrenalина или трансвенозная установка искусственного водителя ритма.

Острое прогрессирование сердечной недостаточности. Показано внутривенное введение диуретиков, инотропных и сосудорасширяющих лекарственных средств.

Бронхоспазм. Показана бронходилатирующая терапия, то есть введение изопrenalина, бета-2-адреномиметиков и/или аминофиллина.

Гипогликемия. Показано внутривенное введение глюкозы.

### Ацетилсалициловая кислота

В связи с низким содержанием ацетилсалициловой кислоты в данном лекарственном средстве, ее передозировка маловероятна. Однако интоксикация у детей раннего возраста (случайная передозировка) и передозировка при лечении пожилых пациентов могут проявляться нижеописанными симптомами. Для среднетяжелой интоксикации характерны такие симптомы, как головокружение, головная боль, шум в ушах, спутанность сознания и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота и боли в области желудка).

При тяжелой интоксикации возникают серьезные нарушения кислотно-основного равновесия в организме. Первоначальная гипервентиляция приводит к респираторному алкалозу. Впоследствии в результате угнетения дыхательного центра развивается респираторный ацидоз. Попадание в организм салицилата также способствует развитию метаболического ацидоза. Учитывая, что дети (в том числе грудного и раннего возраста) часто доставляются к врачу на поздних этапах интоксикации, на момент обследования у них, как правило, уже достигнута стадия ацидоза. Могут наблюдаться такие симптомы, как гипертермия и потливость, приводящие к дегидратации, беспокойство, судороги, галлюцинации и гипогликемия. Угнетение нервной системы может приводить к коме, сердечно-сосудистому коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 25–30 г. Интоксикация развивается при возрастании концентрации салицилата в плазме крови выше 300 мг/л (1,67 ммоль/л).

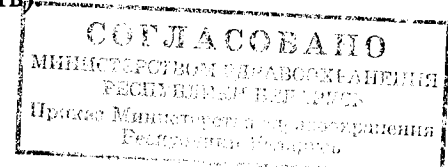
В случае приема ацетилсалициловой кислоты в токсичной дозе пациент должен быть госпитализирован. При среднетяжелой интоксикации необходимо попытаться вызвать рвоту. Если этого сделать не удастся, следует провести промывание желудка. После этого применяются активированный уголь (адсорбент) и натрия сульфат (слабительное средство). Рекомендуются ощелачивание мочи (путем введения 250 ммоль  $\text{NaHCO}_3$  в течение 3 часов) под контролем показателей pH мочи. При тяжелой интоксикации предпочтительным методом лечения является гемодиализ. Для устранения других проявлений интоксикации назначается симптоматическое лечение.

## 12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

### Бисопролол

Бисопролол следует применять с осторожностью в следующих ситуациях:

- Наличие сахарного диабета со значительными колебаниями уровня глюкозы в крови; применение лекарственного средства может маскировать симптомы гипогликемии (в частности, тахикардию, сердцебиение и потливость).
- Строгая диета.





- Одновременное проведение десенсибилизирующей терапии. Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усугублять тяжесть анафилактических реакций. Лечение адреналином может оказаться недостаточно эффективным.
- Атриовентрикулярная блокада I степени.
- Стенокардия Принцметала.
- Облитерирующие заболевания периферических артерий. Может наблюдаться усиление симптомов, в особенности после начала лечения.

Бисопролол следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией и сопутствующей сердечной недостаточностью.

Применение бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола) у пациентов с псориазом или наличием данного заболевания в прошлом возможно лишь после тщательной оценки соотношения пользы и рисков, связанных с лечением.

Лечение бисопрололом может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

Отсутствует опыт применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании со следующими заболеваниями и состояниями:

- инсулинозависимый сахарный диабет (тип I);
- рестриктивная кардиомиопатия;
- врожденные пороки сердца;
- гемодинамически значимое органическое повреждение клапанов сердца;
- инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев.

Применение бисопролола у пациентов с феохромоцитомой допускается лишь после достижения блокады альфа-адренорецепторов.

У пациентов, находящихся под наркозом, блокада бета-адренорецепторов способствует снижению частоты нарушений ритма и ишемии миокарда при вводе в наркоз и интубации, а также в послеоперационном периоде. В соответствии с действующими рекомендациями, поддерживающая терапия бета-адреноблокаторами должна продолжаться в течение периоперационного периода. Анестезиологу должно быть известно о лечении пациента бета-адреноблокатором, поскольку применяемое лекарственное средство может вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами, в результате чего может наблюдаться возникновение брадиаритмий, ослабление рефлекторной тахикардии, а также уменьшение рефлекторных компенсаторных реакций в ответ на кровопотерю. В случае, если применение бета-адреноблокатора необходимо прекратить до операции, следует постепенно снижать дозу лекарственного средства и полностью завершить лечение примерно за 48 часов до ввода пациента в наркоз.

У пациентов с бронхиальной астмой или другими хроническими обструктивными болезнями легких с возможностью появления клинических симптомов рекомендуется одновременно проводить бронходилатирующую терапию. У пациентов с бронхиальной астмой в ряде случаев может возрастать сопротивление дыхательных путей, что может потребовать повышения доз бета-2-адреномиметиков.

Одновременное применение бисопролола с антагонистами кальция из группы верапамила или дилтиазема или с антигипертензивными лекарственными средствами центрального действия, как правило, не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

**Спортсмены.** Спортсмены должны знать о том, что бисопролол, который является активным веществом данного лекарственного средства, может вызывать положительные результаты допинг-проб.

### **Ацетилсалициловая кислота**

Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты с антикоагулянтами (производными кумарина, гепарином) не рекомендуется и в большинстве случаев

должно избегаться. Если одновременное применение крайне необходимо, следует часто контролировать показатели международного нормализованного отношения (МНО) во время лечения, а также обучить пациента распознавать симптомы кровотечений (в особенности из желудочно-кишечного тракта).

Под тщательным клиническим наблюдением также должны находиться пациенты с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом (ацетилсалициловая кислота может вызывать тяжелую крапивницу, ангионевротический отек или бронхоспазм).

Применение ацетилсалициловой кислоты у пациентов с пептической язвой и/или желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе не рекомендуется, поскольку это может вызывать раздражение и кровоточивость слизистой оболочки желудка. Если у пациента будут наблюдаться объективные и субъективные симптомы кровотечения, связанного с воздействием ацетилсалициловой кислоты, следует прекратить ее применение.

Следует соблюдать повышенную осторожность при лечении пациентов с недостаточностью функции печени и почек.

Одновременное применение данного активного вещества с урикозурическими средствами, такими как бензбромарон, пробенецид и сульфинпиразон, не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка ацетилсалициловой кислотой особенно опасна у пожилых пациентов. Ацетилсалициловая кислота должна применяться с осторожностью при чрезмерно обильных менструальных кровотечениях.

Рекомендуется приостанавливать прием ацетилсалициловой кислоты перед хирургическими вмешательствами (включая экстракцию зубов) в связи с риском увеличения длительности и интенсивности кровотечения. Продолжительность перерыва в лечении устанавливается индивидуально в каждом конкретном случае, но в большинстве случаев составляет одну неделю.

#### *Фертильность*

Использование ацетилсалициловой кислоты может снизить вероятность наступления беременности из-за отрицательного влияния на овуляцию. Это воздействие имеет обратимый характер после прекращения приема ацетилсалициловой кислоты. В связи с этим лекарственные средства, содержащие ацетилсалициловую кислоту, не следует принимать женщинам, которые планируют беременность. Женщинам, которые испытывают трудности с зачатием или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема ацетилсалициловой кислоты.

Данное лекарственное средство содержит соевый лецитин и поэтому противопоказано пациентам с аллергией на арахис или сою.

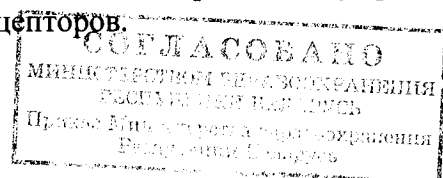
### **Применение во время беременности и в период кормления грудью**

#### **Беременность**

Лекарственное средство Диавенон не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Данные о применении лекарственного средства Диавенон у беременных женщин отсутствуют.

Бисопролол обладает фармакологическими эффектами, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на беременность и/или организм плода/новорожденного.

Одним из эффектов бета-адреноблокаторов является уменьшение плацентарной перфузии, которое может приводить к замедлению роста или внутриутробной гибели плода, самопроизвольному прерыванию беременности или к преждевременным родам. Лекарственное средство может вызывать нежелательные эффекты в организме плода или новорожденного (в частности, гипогликемию и брадикардию). Если лечение бета-адреноблокатором необходимо, следует отдать предпочтение лекарственному средству из группы селективных блокаторов бета-1-адренорецепторов.



Если имеются абсолютные показания для применения бисопролола, во время лечения необходимо контролировать состояние маточно-плацентарного кровообращения и рост плода. В случае выявления неблагоприятных эффектов в отношении беременности или плода, следует рассмотреть возможность альтернативного лечения. Новорожденный ребенок должен находиться под пристальным наблюдением. Симптомы гипогликемии и брадикардия обычно проявляются в течение первых 3 дней.

Эффекты ацетилсалициловой кислоты включают подавление родовой деятельности, преждевременное (внутриутробное) закрытие артериального протока, легочную гипертензию у новорожденного, недостаточность трикуспидального клапана, поражение почек с возможной почечной недостаточностью, маловодие и образование тромбов.

#### **Грудное вскармливание**

Нет данных выделяется ли бисопролол с грудным молоком человека. Салицилаты и их метаболиты проникают в грудное молоко человека в небольших количествах. В связи с этим кормление грудью во время лечения данным лекарственным средством не рекомендуется.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы**

Исследования влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и движущимися механизмами не проводились. В исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца бисопролол не влиял на способность управлять автотранспортом, однако возможны индивидуальные реакции на лечение данным лекарственным средством, которые могут нарушать способность к вождению и управлению движущимися механизмами. Эту вероятность особенно важно принимать во внимание на начальных этапах лечения, при изменении дозировки лекарственного средства или в случае употребления алкоголя. Если во время приема Диавенона пациент чувствует головокружение или усталость, следует рекомендовать ему воздержаться от управления транспортными средствами и обслуживания потенциально опасных механизмов до полного разрешения этих симптомов.

### **13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Исследования взаимодействия Диавенона с другими лекарственными средствами не проводились.

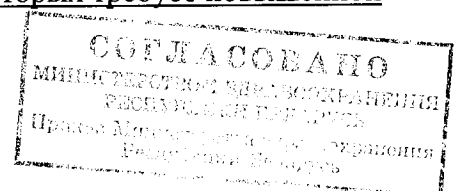
#### **Бисопролол**

Лекарственные средства, одновременное применение которых не рекомендуется:

*Антагонисты кальция группы верапамила и, в меньшей степени, группы дилтиазема:* возможно угнетение сократимости миокарда и атриовентрикулярной проводимости. Внутривенное введение верапамила пациенту, получающему лечение бета-адреноблокатором, может приводить к выраженной артериальной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

*Антигипертензивные лекарственные средства центрального действия (в частности, клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин):* одновременное применение данных лекарственных средств может вызвать дополнительное снижение тонуса центральной симпатической нервной системы, что в свою очередь обуславливает уменьшение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, а также вазодилатацию. Резкое прекращение лечения данными лекарственными средствами (в особенности перед отменой бета-адреноблокатора) может повышать риск «рикошетной» гипертензии.

Лекарственные средства, одновременное применение которых требует повышенной осторожности:



*Антиаритмические лекарственные средства I класса (в частности, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон):* может наблюдаться замедление атриовентрикулярной проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта.

*Антагонисты кальция из группы производных дигидропиридина (в частности, фелодипин и амлодипин):* одновременное применение может способствовать повышению риска артериальной гипотензии, а также, возможно, повышению риска дополнительного снижения насосной функции желудочков сердца у пациентов с сердечной недостаточностью.

*Антиаритмические лекарственные средства III класса (в частности, амиодарон):* может наблюдаться потенцирование эффекта в отношении атриовентрикулярной проводимости.

*Парасимпатомиметики:* одновременное применение может приводить к замедлению атриовентрикулярной проводимости и повышению риска брадикардии.

*Бета-адреноблокаторы для местного применения (в частности, в виде глазных капель для лечения глаукомы)* могут усиливать системные эффекты бисопролола.

*Инсулин и пероральные гипогликемические средства:* может наблюдаться усиление сахароснижающего эффекта. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

*Анестетики:* ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска артериальной гипотензии (см. также раздел «Меры предосторожности»).

*Сердечные гликозиды (в частности, дигоксин):* уменьшение частоты сердечных сокращений, замедление атриовентрикулярной проводимости.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)* могут ослаблять гипотензивное действие бисопролола.

*Бета-адреномиметики (в частности, изопреналин, добутамин):* при одновременном применении с бисопрололом может наблюдаться ослабление эффектов обоих лекарственных средств.

*Симпатомиметики, стимулирующие бета- и альфа-адренорецепторы (в частности, норадrenalин, адреналин):* при одновременном применении с бисопрололом может наблюдаться проявление сосудосуживающих эффектов симпатомиметиков, связанных с воздействием на альфа-адренорецепторы, таких как повышение артериального давления и усиление перемежающейся хромоты. Данное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Одновременное применение антигипертензивных лекарственных средств или других лекарственных средств с гипотензивным потенциалом (например, трициклических антидепрессантов, барбитуратов, производных фенотиазина) может повышать риск артериальной гипотензии.

Лекарственные средства, одновременное применение которых должно быть тщательно взвешено:

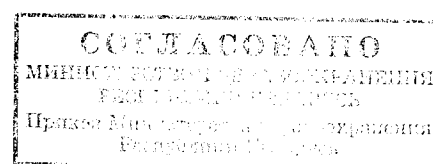
*Мефлохин:* повышенный риск брадикардии.

*Ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов MAO типа B):* усиление гипотензивного действия бета-адреноблокатора и повышение риска гипертонического криза.

*Рифампицин:* незначительное уменьшение периода полувыведения бисопролола (возможно, в результате активации ферментов печени, метаболизирующих лекарственные средства). Коррекция дозы, как правило, не требуется.

*Производные алкалоидов спорыньи:* усугубление нарушений периферического кровообращения.

Ацетилсалициловая кислота



Лечение несколькими ингибиторами агрегации тромбоцитов, такими как ацетилсалициловая кислота, другие НПВС, тиклопидин, клопидогрель, тирофибан и эптифибатид, или их применение в комбинации с гепарином и его производными (например, с такими, как гирудин или фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами и тромболитиками приводит к повышению риска кровотечений. В таких ситуациях необходимо регулярно контролировать клинические и биологические показатели гемостаза.

Лекарственные средства, одновременное применение которых противопоказано:

*Метотрексат (в дозах > 15 мг в неделю):* при одновременном применении метотрексата и ацетилсалициловой кислоты наблюдается повышение гематологической токсичности метотрексата в результате замедления его почечного клиренса под влиянием ацетилсалициловой кислоты. В связи с этим одновременное применение данного лекарственного средства с метотрексатом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, одновременное применение которых не рекомендуется:

*Урикозурические средства (бензбромарон, пробенецид и сульфинпиразон):* замедление экскреции мочевой кислоты вследствие конкурентного ингибирования ее элиминации через почечные канальцы. В связи с этим одновременное применение данного лекарственного средства с урикозурическими средствами не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).

Лекарственные средства, одновременное применение которых требует мер предосторожности:

*Диуретики:* риск острой почечной недостаточности в результате снижения синтеза простагландинов в почках и последующего уменьшения клубочковой фильтрации. При начале лечения необходимо насытить организм пациента жидкостью и оценить состояние функции почек.

*Глюкокортикоиды:* одновременное применение лекарственных средств этой группы может способствовать повышению риска кровотечений и язвообразования в желудочно-кишечном тракте.

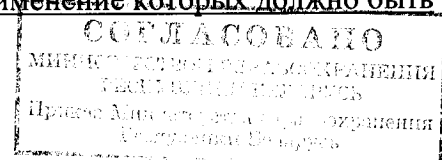
*Метотрексат (в дозах < 15 мг в неделю):* при одновременном применении метотрексата и ацетилсалициловой кислоты наблюдается повышение гематологической токсичности метотрексата в результате замедления его почечного клиренса под влиянием ацетилсалициловой кислоты. В первые недели комбинированного лечения данными лекарственными средствами необходимо еженедельно определять показатели общего анализа крови. Пациенты с нарушением функции почек (даже легкой степени), а также пациенты пожилого возраста нуждаются в усиленном мониторинге.

*Гепарин (в терапевтических дозах или у пациентов пожилого возраста):* при одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой существует повышенный риск кровотечений. В случае одновременного применения обоих лекарственных средств требуется тщательный контроль показателей МНО, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и/или времени кровотечения.

*Сердечные гликозиды (в частности, дигоксин):* НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту) могут усугублять сердечную недостаточность, уменьшать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и повышать концентрации сердечных гликозидов в плазме крови.

*Соли лития:* замедление выведения лития из организма.

Лекарственные средства/вещества, одновременное применение которых должно быть тщательно взвешено:



*Другие антикоагулянты (производные кумарина, гепарин в профилактических дозах), антиагрегантные лекарственные средства и тромболитики:* повышенный риск кровотечений.

*Другие НПВС:* повышенный риск кровотечений и поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также дополнительное удлинение времени кровотечения.

*Антациды:* возможна стимуляция почечной экскреции ацетилсалициловой кислоты в результате ощелачивания мочи.

*Алкоголь:* дополнительное повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и удлинение времени кровотечения.

#### **14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

#### **16. УПАКОВКА**

Капсулы упакованы в блистеры из полихлортрифторэтилена/ПВХ с фольгой из алюминия/ПВХ. По 10 капсул в блистере, по 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную коробку.

#### **17. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Фармацевтический завод  
«ПОЛЬФАРМА» АО  
ул. Пельплиньска 19  
83-200 Старогард Гданьски  
Польша

