

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БІСОПРОЛ® (BISOPROLOL)

Склад:

діюча речовина: bisoprolol;

1 таблетка містить бісопрололу фумарату у перерахуванні на 100 % речовину 2,5 мг, 5 мг, 10 мг;

допоміжні речовини (таблетки по 2,5 мг): целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

допоміжні речовини (таблетки по 5 мг і 10 мг): лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, жовтий захід FCF (E 110), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 2,5 мг білого кольору, круглї форми з двоопуклою поверхнею, з рискою або без риси. На поверхні таблеток допускається мармуровість;

таблетки по 5 мг круглї форми з двоопуклою поверхнею, блїдо-рожевого кольору, з рискою або без риси. На поверхні таблеток допускаються вкраплення;

таблетки по 10 мг круглї форми з плоскою поверхнею, з фаскою та рискою, блїдо-рожевого кольору. На поверхні таблеток допускаються вкраплення.

Фармакотерапевтична група.

Селективні блокатори β -адренорецепторів. Код АТХ С07А В07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні у терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи.

Максимальний ефект бісопрололу настає через 3-4 години після застосування. Період напіввиведення із плазми крові становить 10-12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового застосування. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому.

Фармакокінетика.

Всмоктуваність. Після застосування внутрішньо Бісопрол® добре адсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % після перорального застосування і не залежить від прийому їжі. Фармакокінетика бісопрололу і концентрація у плазмі крові лінійні в діапазоні доз від 5 мг до 20 мг. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-3 години.

Розподіл. Об'єм розподілу становить 3,5 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 30 %.

Метаболізм та виведення. Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини показали, що бісопролол метаболізується за участю CYP3A4 (~ 95 %), CYP2D6 відіграє лише невелику роль. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/год. Період напіввиведення становить 10-12 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія;
- ішемічна хвороба серця (стенокардія);

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

Протипоказання.

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II і III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму);
- синдром слабкості синусового вузла;
- виражена синоатріальна блокада;
- симптоматична брадикардія;
- симптоматична артеріальна гіпотензія;
- тяжка форма бронхіальної астми або тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень;
- пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно;
- феохромоцитома, що не лікувалася;
- метаболічний ацидоз;
- підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): негативний вплив на атріовентрикулярну провідність та інотропну функцію міокарда.

Всі показання.

- Антагоністи кальцію типу верапамілу, меншою мірою – дилтіазему: негативний вплив на скорочувальну функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади у пацієнтів, які застосовують β -блокатори.
- Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (клонідин, метилдопа, моксинідин, рилменідин): можуть призвести до погіршення серцевої недостатності. При комбінованій терапії раптова відміна цих засобів може підвищити ризик рефлекторної гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Лікування артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця (стенокардії).

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): можуть підвищувати негативний вплив на атріовентрикулярну провідність та інотропну функцію міокарда.
- Всі показання.
- Антагоністи кальцію типу дигідропіридину (наприклад, ніфедипін, фелодипін, амлодипін): можуть підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю.
- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад, аміодарон): можуть підвищувати негативний вплив на атріовентрикулярну провідність.
- β -блокатори місцевої дії (наприклад такі, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми): дія бісопрололу може підсилюватися.
- Парасимпатоміметики: може збільшуватися час атріовентрикулярної провідності та підвищується ризик брадикардії.
- Інсулін та пероральні гіпоглікемізуючі засоби: посилюється дія цих препаратів. Ознаки гіпоглікемії можуть бути замасковані. Подібна взаємодія вірогідніша при застосуванні неселективних β -блокаторів.
- Засоби для анестезії: підвищується ризик пригнічення функції міокарда і виникнення артеріальної гіпотензії.
- Серцеві глікозиди (препарати наперстянки): можуть знижувати частоту серцевих скорочень, збільшують час атріовентрикулярної провідності.
- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): можуть послаблювати гіпотензивний ефект бісопрололу.
- β -симпатоміметики (наприклад, ізопреналін, добутамін): застосування у комбінації з препаратом Бісопрол® може призвести до зниження терапевтичного ефекту обох засобів.

- Симпатоміметики, які активують α - і β -адренорецептори (наприклад, адреналін, норадреналін): підвищують артеріальний тиск. Подібна взаємодія вірогідніша при застосуванні неселективних β -блокаторів.
 - Трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин підвищують ризик артеріальної гіпотензії.
- Комбінації, які слід враховувати.*
- Мефлохін: можуть підвищувати ризик розвитку брадикардії.
 - Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B): підвищують гіпотензивний ефект β -блокаторів. Є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам при таких станах:

- бронхоспазм (при бронхіальній астмі або хронічних обструктивних захворюваннях легень);
- цукровий діабет із різкими коливаннями рівня глюкози в крові, при цьому симптоми гіпоглікемії (тахікардія, серцебиття, пітливість) можуть бути приховані;
- сувора дієта;
- проведення десенсибілізаційної терапії;
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- порушення периферичного кровообігу (на початку терапії можливе посилення скарг);
- загальна анестезія.

Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про застосування блокаторів β -адренорецепторів. У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування β -блокаторів знижує частоту випадків аритмії та ішемії міокарда впродовж наркозу, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування β -блокаторів під час інтраопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими ліками, яка може призвести до брадиаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації падіння тиску. У разі відміни бісопрололу перед оперативним втручанням дозу слід поступово знизити та припинити застосування препарату за 48 годин до загальної анестезії.

На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із такими захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу, тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені пороки серця, гемодинамічно значущі набуті клапанні пороки серця, інфаркт міокарда за останні 3 місяці.

Комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію типу верапаміл або дилтіазем, із антиаритмічними препаратами I класу і з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних захворюваннях легень показана супутня терапія бронходилататорами. У деяких випадках на тлі прийому препарату пацієнти з бронхіальною астмою через підвищення тону дихальних шляхів можуть потребувати більш високих доз β_2 -симпатоміметиків.

Як і інші β -блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та збільшувати анафілактичні реакції. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект.

Пацієнтам із псоріазом (у т.ч. в анамнезі) слід застосовувати β -блокатори (наприклад, бісопролол) після ретельного вивчення співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою призначають препарат Бісопрол® тільки на тлі попередньої терапії α -адреноблокаторами. Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі прийому препарату. При застосуванні препарату Бісопрол® можливий позитивний результат при проведенні допінг-контролю.

На початку лікування препаратом необхідно проводити регулярний моніторинг.

У разі необхідності терапію препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу.

Лікування препаратом Бісопрол® не слід припиняти раптово, якщо для цього немає чітких показань.

До складу таблеток Бісопрол® 5 мг та 10 мг входить лактоза, тому цей препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю галактози, з дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Як правило, β -адреноблокатори зменшують кровотік у плаценті та можуть вплинути на розвиток плода. Якщо лікування β -блокатором необхідне, бажано щоб це був β_1 -селективний блокатор. Необхідно контролювати матково-плацентарний кровотік та ріст плода.

Після пологів новонароджений повинен знаходитися під ретельним наглядом. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати впродовж перших 3 днів.

Даних щодо екскреції бісопрололу у грудне молоко або безпеки впливу на грудних дітей немає, тому не рекомендується застосовувати Бісопрол® під час годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

В окремих випадках препарат може вплинути на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами. Особливу увагу необхідно приділяти на початку лікування, при зміні дози препарату або при взаємодії з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід застосовувати не розжовуючи, вранці натще або під час сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія).

Рекомендована доза становить 5 мг на добу. У випадку помірної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт.ст.) підходить доза 2,5 мг.

У разі необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

Зміна та коригування дози встановлюються лікарем індивідуально, залежно від стану пацієнта.

Бісопрол® обов'язково застосовують із обережністю пацієнтам із артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця, що супроводжується серцевою недостатністю.

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

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

Бісопрол® призначають для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без ознак загострення.

Лікування хронічної серцевої недостатності Бісопролом® розпочинається відповідно до поданої нижче схеми титрування та може коригуватися залежно від індивідуальних реакцій організму (див. таблицю 1).

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

Тижні титрації	Доза титрації (мг)
1-й тиждень	1,25*
2-й тиждень	2,5
3-й тиждень	3,75*
4-й тиждень	5
5-й тиждень	5
6-й тиждень	5
7-й тиждень	5
8-й тиждень	7,5*
9-й тиждень	7,5*
10-й тиждень	7,5*
11-й тиждень	7,5*
12-й тиждень	10

* Застосовують препарати бісопрололу з можливістю такого дозування.

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

На початку лікування стійкої хронічної недостатності необхідно проводити регулярний моніторинг. Впродовж фази титрування необхідний контроль за показниками життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) 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 коригування дози препарату: може бути потрібним тимчасове зниження дози бісопрололу або, можливо, призупинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта лікування препаратом продовжувати.

Курс лікування препаратом Бісопрол® тривалий.

Не слід припиняти лікування раптово та змінювати рекомендовану дозу без консультації з лікарем, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. У разі необхідності лікування препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу.

Пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця. Для пацієнтів з порушенням функцій печінки або нирок легкого і середнього ступеня тяжкості підбір дози зазвичай робити не потрібно. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) і для пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю доза не повинна перевищувати добову дозу 10 мг.

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

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти.

Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні.

Передозування.

Найчастішими ознаками передозування препаратом є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, гіпоглікемія і бронхоспазм. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути чутливішими до препарату.

При передозуванні також були зафіксовані випадки розвитку атріовентрикулярної блокади III ступеня та запаморочення.

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

Залежно від ступеня передозування припиняють лікування препаратом та проводять підтримуючу і симптоматичну терапію. Є обмежені дані, що бісопролол важко піддається діалізу.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю вводять ізопреналін або інший препарат із позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках вводять штучний водій ритму.

При артеріальній гіпотензії: прийом судинозвужувальних препаратів, внутрішньовенне введення глюкагону.

При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня: інфузійне введення ізопреналіну; при необхідності – кардіостимуляція.

При загостренні хронічної серцевої недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів і вазодилататорів.

При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад, ізопреналін), β_2 -адреноміметики та/або амінофілін.

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.

З боку серця: брадикардія, ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця); порушення атріовентрикулярної провідності, брадикардія (у пацієнтів із артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

З боку нервової системи: запаморочення*, головний біль*, синкопе.

З боку органів зору: зниження слезовиділення (потрібно враховувати при носінні контактних лінз), кон'юнктивіт.

З боку органів слуху: погіршення слуху.

З боку дихальної системи: бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою в анамнезі та хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів; алергічний риніт.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, запор.

З боку шкіри та сполучних тканин: реакції гіперчутливості – свербіж, почервоніння, висипання, алопеція.

При лікуванні β-блокаторами може спостерігатись погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, судоми.

З боку печінки: гепатит.

З боку судинної системи: відчуття холоду або оніміння у кінцівках, артеріальна гіпотензія (особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю); ортостатична гіпотензія.

З боку репродуктивної системи: порушення потенції.

Психічні розлади: депресія, порушення сну, нічні кошмари, галюцинації.

Лабораторні показники: підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АСТ, АЛТ).

Загальні розлади: астенія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), втомлюваність*, астенія (у пацієнтів із артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

* Стосується тільки пацієнтів із артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця. Ці симптоми зазвичай виникають на початку терапії, слабо виражені і зникають впродовж перших 1-2 тижнів.

У разі виникнення побічних явищ або небажаних реакцій необхідно негайно проінформувати лікаря.

Термін придатності. 2 роки (таблетки по 2,5 мг). 3 роки (таблетки по 5 мг і 10 мг).

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 2, 3 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.