ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

БІСОПРОЛ®

(BISOPROL)

***Склад*:**

діюча речовина: бісопролол;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою або без риски. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β-адренорецепторів.

Код АТХ С07А В07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісопролол – високоселективний β_1-адреноблокатор. При застосуванні в терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень (ЧСС), зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцевого діастолічного тиску і подовження діастоли. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2-рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2-рецепторами ендокринної системи. Препарат тільки у поодиноких випадках може впливати на гладку мускулатуру бронхів і периферичних артерій, а також на метаболізм глюкози.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Біодоступність становить близько 90 %.

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

Метаболізм та виведення. Бісопролол виводиться із організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/год. Завдяки тривалому періоду напіввиведення (10–12 годин) препарат зберігає терапевтичний ефект впродовж 24 годин при застосуванні один раз на добу.

Лінійність. Фармакокінетика бісопрололу лінійна, її показники не залежать від віку.

Особливі групи пацієнтів. Оскільки бісопролол виводиться із організму нирками та печінкою в рівній мірі, у пацієнтів з порушенням функцій печінки або порушенням функцій нирок корекція режиму дозування не потрібна. Фармакокінетика у пацієнтів зі стабільною хронічною серцевою недостатністю та з порушенням функцій печінки або нирок не вивчалася. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу (за NYHA) рівень бісопрололу в плазмі крові вище та період напіввиведення пролонгований порівняно зі здоровими добровольцями. Максимальна концентрація у плазмі крові в рівноважному стані становить 64 ± 21 нг/мл при добовій дозі 10 мг та періоді напіввиведення 17 ± 5 год.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хронічної серцевої недостатності з систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, при необхідності – серцевими глікозидами.

Протипоказання.

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стадії декомпенсації, що потребує внутрішньовенної інотропної терапії;

- кардіогенний шок;

- атріовентрикулярна блокада II і III ступеня;

- синдром слабкості синусового вузла;

- синоатріальна блокада;

- симптоматична брадикардія;

- симптоматична артеріальна гіпотензія;

- тяжка форма бронхіальної астми;

- пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно;

- феохромоцитома, що не лікувалася;

- метаболічний ацидоз;

- підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.

- Антагоністи кальцію (групи верапамілу, меншою мірою – дилтіазему): негативний вплив на скорочувальну функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу у пацієнтів, які застосовують β-блокатори, може призвести до вираженої гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): можливе потенціювання ефекту щодо атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

- Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (клонідин, метилдопа, моксонідин, рилменідин): можливе погіршення перебігу серцевої недостатності внаслідок зниження центрального симпатичного тонусу (зниження частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, вазодилатація).

Раптова відміна препарату, особливо якщо йому передує відміна блокаторів β-адренорецепторів, може підвищити ризик виникнення рикошетної гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

- Антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду (наприклад, фелодипін, амлодипін): можливе підвищення ризику виникнення артеріальної гіпотензії. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю.

- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад, аміодарон): можливе потенціювання впливу на атріовентрикулярну провідність.

- β-блокатори місцевої дії (наприклад, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми): можливе підсилення системних ефектів бісопрололу.

- Парасимпатоміметики: можливе збільшення часу атріовентрикулярної провідності та підвищення ризику брадикардії.

- Інсулін та пероральні гіпоглікемізуючі засоби: підсилення гіпоглікемічної дії. Блокада β-адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

- Засоби для анестезії: ослаблення рефлекторної тахікардії та підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

- Серцеві глікозиди: зниження частоти серцевих скорочень, збільшення часу атріовентрикулярної провідності.

- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): можливе послаблення гіпотензивного ефекту бісопрололу.

-β-симпатоміметики (наприклад, ізопреналін, добутамін): можливе зниження терапевтичного ефекту обох засобів.

- Симпатоміметики, які активують α- і β-адренорецептори (наприклад, адреналін, норадреналін): можливий прояв опосередкованого через α-адренорецептори судинозвужувального ефекту, що призводить до підвищення артеріального тиску та посилення переміжної кульгавості. Подібна взаємодія вірогідніша при застосуванні неселективних β-блокаторів.

При сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами та засобами, що мають гіпотензивну дію (наприклад, трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин), можливе підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

Комбінації, що можливі.

- Мефлохін: можливе підвищення ризику розвитку брадикардії.

- Інгібітори МАО (за винятком інгібіторів МАО типу В): підвищення гіпотензивного ефекту β-блокаторів, але є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

Особливості застосування.

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності із застосуванням бісопрололу слід розпочинати з фази титрування.

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця лікування не слід припиняти раптово без крайньої необхідності, тому що це може призвести до транзиторного погіршення стану. Ініціювання та припинення лікування бісопрололом вимагає регулярного моніторингу.

На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із наступними захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу, тяжкі порушення функцій нирок, тяжкі порушення функцій печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені вади серця, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, інфаркт міокарда протягом останніх 3 місяців.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам при таких станах:

- бронхоспазм (при бронхіальній астмі, обструктивних захворюваннях дихальних шляхів);

- цукровий діабет зі значними коливаннями рівня глюкози в крові; симптоми гіпоглікемії можуть бути приховані;

- сувора дієта;

- проведення десенсибілізаційної терапії. Як і інші β-блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та збільшувати важкість анафілактичних реакцій. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект;

- атріовентрикулярна блокада I ступеня;

- стенокардія Принцметала;

- облітеруючі захворювання периферичних артерій (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 випадки аритмії та ішемії міокарда впродовж введення в наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування бета-блокаторів під час періопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими ліками, яка може призвести до брадіаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації крововтрати. У разі відміни бісопрололу перед оперативними втручаннями дозу слід поступово знизити та припинити застосування препарату за 48 годин до загальної анестезії.

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

Незважаючи на те, що кардіоселективні β-блокатори (β_1) мають менший вплив на функцію легень порівняно із неселективними β-блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх β-блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У випадку необхідності бісопролол слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів із обструктивними захворюваннями дихальних шляхів лікування бісопрололом слід розпочинати із найнижчої можливої дози та слід спостерігати за пацієнтами щодо виникнення нових симптомів (наприклад, задишка, непереносимість фізичних навантажень, кашель).

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 резистентності дихальних шляхів можуть потребувати більш високих доз β_2-симпатоміметиків.

Хворим на псоріаз (у т. ч. в анамнезі) β-блокатори (наприклад, бісопролол) призначають після ретельного співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою призначають бісопролол тільки після призначення терапії α-адреноблокаторами.

Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі застосування бісопрололу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого. Як правило, β-адреноблокатори зменшують плацентарний кровоток, що може спричиняти затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть, мимовільний аборт або передчасні пологи. Можуть розвинутися побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування β-блокаторами необхідне, бажано, щоб це був β_1-

селективний адреноблокатор.

У період вагітності препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Необхідно контролювати матково-плацентарний кровоток та зростання плода. У разі шкідливого впливу на перебіг вагітності або плід слід розглянути можливість альтернативного лікування.

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

Період годування груддю. Даних щодо екскреції бісопрололу у грудне молоко немає, тому не рекомендується застосовувати бісопролол під час годування груддю.

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

У ході досліджень пацієнтів з ішемічною хворобою серця лікарський засіб не впливав на здатність керувати автомобілем.

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.

Препарат Бісопрол® слід приймати не розжовуючи, вранці під час сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ або антагоністи ангіотензину II, блокатори β-адренорецепторів, діуретики і, у разі необхідності, серцеві глікозиди.

На початок лікування бісопрололом пацієнт не повинен мати ознак загострення. Можливе транзиторне погіршення серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія або брадикардія протягом періоду титрування та після нього.

Період титрування дози.

Лікування хронічної серцевої недостатності бісопрололом розпочинається відповідно до наступної схеми титрування та може коригуватися залежно від індивідуальних реакцій організму.

– 1,25 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу впродовж 1 тижня, якщо добре переноситься, підвищити до

– 2,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу впродовж наступного 1 тижня, якщо добре переноситься, підвищити до

– 3,75 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу впродовж наступного 1 тижня, якщо

добре переноситься, підвищити до

– 5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу впродовж наступних 4 тижнів, якщо добре переноситься, підвищити до

– 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу впродовж наступних 4 тижнів, якщо добре переноситься, підвищити до

– 10 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу як підтримуюча терапія.

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

Під час періоду титрування необхідний ретельний нагляд за показниками життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) і симптомами прогресування серцевої недостатності. Симптоми можуть розвиватися з першого дня після початку лікування.

Модифікація лікування.

Якщо максимальна рекомендована доза погано переноситься, можливе поступове зниження дози. Якщо під час періоду титрування або після нього спостерігається погіршення серцевої недостатності, розвивається артеріальна гіпотензія або брадикардія, рекомендується відкоригувати дозування препарату, що може потребувати тимчасового зниження дозування бісопрололу або призупинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта завжди слід розглядати можливість повторної ініціації лікування бісопрололом.

Курс лікування стабільної хронічної серцевої недостатності бісопрололом є тривалим.

Не слід припиняти лікування раптово та змінювати рекомендоване дозування 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 порушеннями функцій печінки або нирок.

Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю одночасно з порушеннями функцій печінки або нирок, тому збільшувати дозу необхідно з особливою обережністю.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми.

При передозуванні (наприклад, застосування добової дози 15 мг замість 7,5 мг) були

зафіксовані випадки розвитку атріовентрикулярної блокади III ступеня, брадикардії та запаморочення. Найчастішими ознаками передозування β-блокаторами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, гіпоглікемія і бронхоспазм. На даний час відомо декілька випадків передозування (максимальна доза – 2000 мг) бісопрололу. Відмічалися брадикардія або артеріальна гіпотензія. Усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату. Тому лікування слід розпочинати з поступовим збільшенням дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

Лікування.

При передозуванні припиняють лікування препаратом та проводять підтримуючу і симптоматичну терапію. Є обмежені дані, що бісопролол важко піддається діалізу. При підозрі на передозування відповідно до очікуваної фармакологічної дії та базуючись на рекомендаціях для інших β-блокаторів, слід розглянути наступні загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю вводити ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може знадобитись трансвенозне введення штучного водія ритму.

При артеріальній гіпотензії: внутрішньовенне введення рідини та судинозвужувальних препаратів. Внутрішньовенне введення глюкагону може бути корисним.

При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня: ретельне спостереження та інфузійне введення ізопреналіну або трансвенозне введення кардіостимулятора.

При загостренні хронічної серцевої недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів, інотропних препаратів, вазодилататорів.

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

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq$ 1/10), часто ($\geq$ 1/100 і < 1/10), нечасто ($\geq$ 1/1000 і < 1/100), рідко ($\geq$ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

З боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: брадикардія.

Часто: погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія.

Нечасто: порушення атріовентрикулярної провідності, брадикардія*, погіршення серцевої

недостатності*, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія*.

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення*, головний біль*.

Рідко: непритомність.

З боку органів зору.

Рідко: зниження сльозовиділення (треба враховувати при носінні контактних лінз).

Дуже рідко: кон'юнктивіт.

З боку органів слуху.

Рідко: погіршення слуху.

З боку дихальної системи.

Нечасто: бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів в анамнезі.

Рідко: алергічний риніт.

З боку травного тракту.

Часто: нудота, блювання, діарея, запор.

З боку шкіри.

Рідко: реакції гіперчутливості (свербіж, почервоніння, висипання).

Дуже рідко: алопеція. При лікуванні ß-блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.

З боку кістково-м'язової системи.

Нечасто: м'язова слабкість, судоми.

З боку печінки.

Рідко: гепатит.

З боку репродуктивної системи.

Рідко: порушення потенції.

Психічні розлади.

Нечасто: депресія, порушення сну.

Рідко: нічні кошмари, галюцинації.

Лабораторні показники.

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

Загальні розлади.

Часто: астенія, втомлюваність*.

Нечасто: астенія*.

* Стосується тільки пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця. Ці симптоми зазвичай виникають на початку терапії, слабко виражені і зникають протягом перших 1–2 тижнів.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

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. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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