

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Бісопролол Ауробіндо**

**(Bisoprolol AUrobindo)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* bisoprolol;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг бісопрололу фумарату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, Опадру білий 03В28796 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2,5 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «Р» та лінією розлому з одного боку та «2» з іншого боку;

таблетки по 5 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «Р» та лінією розлому з одного боку та «5» з іншого боку;

таблетки по 10 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «Р» та лінією розлому з одного боку та «10» з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ С07А В07.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бісопролол – активний високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності та клінічно виражених мембрано-стабілізуючих властивостей. Бісопролол має дуже низьку спорідненість із  $\beta_2$ -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із  $\beta_2$ -рецепторами ендокринної системи. Таким чином, бісопролол не повинен

впливати на опір дихальних шляхів і  $\beta_2$ -опосередковані метаболічні ефекти. Селективність бісопрололу щодо  $\beta_1$ -адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Бісопролол чинить антигіпертензивну та 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. При тривалому застосуванні препарат першочергово знижує підвищений загальнопериферичний опір судин.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Біодоступність становить приблизно 90 %.

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

*Метаболізм та виведення.* Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться нирками, решта 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Загальний кліренс бісопрололу – 15 л/год. Період напіввиведення з плазми крові становить 10–12 годин, що забезпечує 24-годинну ефективність після одноразового прийому препарату.

*Лінійність.* Кінетика бісопрололу лінійна і не залежить від віку.

*Особливі групи пацієнтів.* Оскільки бісопролол виводиться з організму нирками та печінкою рівною мірою в пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок, корекція дозування не потрібна. Фармакокінетика у пацієнтів зі стабільною хронічною серцевою недостатністю та з порушеннями функції печінки або нирок не вивчалася. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу (за NYHA) рівень бісопрололу в плазмі крові вищий та період напіввиведення довший порівняно з такими у здорових добровольців. Максимальна концентрація у плазмі крові в рівноважному стані становить  $64 \pm 21$  нг/мл при добовій дозі 10 мг та періоді напіввиведення  $17 \pm 5$  годин.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності зі систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – зі серцевими глікозидами.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату;
- гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребують інотропної терапії;
- кардіогенний шок;

- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня;
- синдром слабкості синусового вузла;
- синоатріальна блокада;
- симптоматична брадикардія;
- симптоматична артеріальна гіпотензія;
- тяжка форма бронхіальної астми або тяжка форма хронічного обструктивного захворювання легень;
- тяжка форма порушення периферичного кровообігу та синдром Рейно;
- феохромоцитома, що не лікувалася;
- метаболічний ацидоз.

### ***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 приймають β-блокатори, може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

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

Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (клонідин, метилдопа, гуанфацин, моксинідин, рілменідин): можливе погіршення перебігу серцевої недостатності внаслідок зниження центрального симпатичного тону (зниження ЧСС і серцевого викиду, вазодилатація). Раптова відміна препарату, особливо якщо йому передують 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 артеріальної гіпотензії та розвитку серцевої недостатності. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів зі серцевою недостатністю.

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

β-блокатори місцевої дії (наприклад ті, 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 протидіабетичні засоби: підсилення гіпоглікемічної дії.

Блокада  $\beta$ -адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

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

Серцеві глікозиди: зниження ЧСС, збільшення часу атріовентрикулярної провідності.

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

$\beta$ -симпатоміметики (наприклад, ізопреналін, добутамін): комбінація з бісопрололом може знижувати терапевтичний ефект обох препаратів.

Симпатоміметики, які активують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори (наприклад, норадреналін, адреналін): комбінація з бісопрололом може виявляти судинозвужувальні ефекти, опосередковані  $\alpha$ -адренорецепторами, що призводить до підвищення артеріального тиску та посилення явищ переміжної кульгавості. Подібна взаємодія більш вірогідна при застосуванні неселективних  $\beta$ -блокаторів.

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

*Комбінації, які можна застосовувати*

Мефлохін: підвищення ризику брадикардії.

Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B): підвищення гіпотензивного ефекту  $\beta$ -блокаторів, але є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

### **Особливості застосування.**

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

Дотепер 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 вади серця;
- гемодинамічно значущі клапанні вади серця;
- інфаркт міокарда протягом останніх 3 місяців.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам при таких станах:

- бронхоспазм (бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень);
- цукровий діабет зі значними коливаннями рівня глюкози в крові; симптоми гіпоглікемії можуть бути приховані;
- сувора дієта;
- проведення десенсибілізаційної терапії; як і інші  $\beta$ -блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та збільшувати тяжкість анафілактичних реакцій; у таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект;
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;

стенокардія Принцметала (спостерігалися випадки коронарного спазму судин; незважаючи на високу  $\beta_1$ -селективність, напади стенокардії не можуть бути повністю купіровані при застосуванні бісопрололу пацієнтам зі стенокардією Принцметала);

- облітеруючі захворювання периферичних артерій (на початку терапії можливе посилення скарг);
- загальна анестезія.

Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування  $\beta$ -блокаторів знижує випадки аритмії та ішемії міокарда впродовж введення в наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування  $\beta$ -блокаторів під час періопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими лікарськими засобами, 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, з антиаритмічними препаратами I класу і з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються.

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  $\beta_2$ -симпатоміметиків.

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

Пацієнтам із феохромоцитомою бісопролол призначають тільки після призначення терапії  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі застосування бісопрололу.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть негативно впливати на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого. Зазвичай  $\beta$ -адреноблокатори зменшують плацентарний кровотік, що може спричиняти затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть, мимовільний аборт або передчасні пологи. Можуть розвинутися побічні реакції у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування  $\beta$ -блокатором необхідне, бажано, щоб це був  $\beta_1$ -селективний  $\beta$ -блокатор.

Бісопролол у період вагітності застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Необхідно контролювати матково-плацентарний кровотік та зростання плода. У разі шкідливого впливу на перебіг вагітності або плід слід розглянути можливість альтернативного лікування. Після пологів новонароджений повинен знаходитися під ретельним наглядом. Симптомів гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати протягом перших 3 діб.

*Період годування груддю.* Даних щодо проникнення бісопрололу в грудне молоко немає, тому застосування бісопрололу не рекомендується у період годування груддю.

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

У процесі досліджень за участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця препарат 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 Бісопролол Ауробіндо слід приймати вранці (можливий прийом під час їди), не розжовуючи, запиваючи рідиною.

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ (або блокатори ангіотензинових рецепторів у разі непереносимості інгібіторів АПФ), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, діуретини, у разі необхідності – серцеві глікозиди. Пацієнти повинні мати стабільний стан (без гострої серцевої недостатності) на початку лікування бісопрололом.

Лікуючий лікар повинен мати досвід лікування хронічної серцевої недостатності.

Можливе транзиторне погіршення серцевої недостатності, артеріальна гіпотензія або брадикардія протягом періоду титрування та після нього.

#### *Період титрування дози*

Лікування хронічної серцевої недостатності бісопрололом потребує титрування дози та розпочинається відповідно до поданої нижче схеми титрування:

- 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.

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

Протягом фази титрування необхідний контроль за показниками життєдіяльності (ЧСС, артеріальний тиск) і симптомами прогресування серцевої недостатності. Симптоми можуть спостерігатися з першого дня після початку лікування.

#### *Модифікація лікування*

У разі поганої переносимості максимальної рекомендованої дози препарату можливе поступове зниження дози.

У разі тимчасового погіршення серцевої недостатності, а також при розвитку артеріальної гіпотензії або брадикардії необхідно переглянути дози препаратів, які застосовують для супутньої терапії. Також можливе тимчасове зниження дози бісопрололу або призупинення лікування.

Після стабілізації стану пацієнта завжди слід розглядати можливість повторної ініціації лікування бісопрололом та/або коригування дозування препарату.

У разі припинення лікування препаратом рекомендовано поступово знижувати дозу, оскільки раптова відміна може призвести до погіршення стану пацієнта.

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності бісопрололом зазвичай є тривалим.

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки або нирок*

Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю одночасно з порушеннями функції печінки або нирок. Тому збільшувати дозу таким пацієнтам необхідно з особливою обережністю.

*Пацієнти літнього віку* не потребують коригування дози.

*Діти.*

Досвід застосування препарату дітям відсутній, тому застосування його педіатричним пацієнтам не рекомендоване.

### ***Передозування.***

Дотепер відомо декілька випадків передозування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та/або ішемічною хворобою серця (максимальна доза – 2000 мг бісопрололу). Спостерігалася брадикардія та/або артеріальна гіпотензія. Усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до одноразової високої дози бісопрололу, пацієнти зі серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату. Тому лікування слід починати з поступовим збільшенням дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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, бронхоспазм, гостра серцева недостатність та гіпоглікемія.

При передозуванні припиняють застосування лікарського засобу та проводять підтримуючу і симптоматичну терапію. Відповідно до очікуваної фармакологічної дії та базуючись на рекомендаціях для інших β-блокаторів, слід розглянути нижчезазначені 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 бути потрібне 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:* прийом бронхолітичних препаратів (наприклад, ізопреналіну), β<sub>2</sub>-адrenomіметиків та/або амінофіліну.

*При гіпоглікемії:* внутрішньовенне введення глюкози.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції 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.

Нечасто: порушення атріовентрикулярної провідності.

### *Лабораторні показники*

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

### *З боку нервової системи*

Часто: запаморочення, головний біль.

Рідко: непритомність.

### *З боку органів зору*

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

Дуже рідко: кон'юнктивіт.

### *З боку органів слуху та лабіринту*

Рідко: погіршення слуху.

### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади*

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

Рідко: алергічний риніт.

### *З боку травного тракту*

Часто: шлунково-кишкові розлади, такі як нудота, блювання, діарея, запор.

### *З боку шкіри та підшкірних тканин*

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

Дуже рідко: алопеція; при лікуванні β-блокаторами можливе погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.

### *З боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин*

Нечасто: м'язова слабкість, судоми.

### *З боку судинної системи*

Часто: відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія.

Нечасто: ортостатична гіпотензія.

*Загальні розлади*

Часто: астенія, втомлюваність.

*З боку печінки*

Рідко: гепатит.

*З боку репродуктивної системи*

Рідко: еректильна дисфункція.

*З боку психіки*

Нечасто: порушення сну, депресія.

Рідко: нічні жахи, галюцинації.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у період після реєстрації препарату є важливим заходом. Вони дають змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні даного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції до державних органів охорони здоров'я.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °C.

**Упаковка.** По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

1. Ауробіндо Фарма Лімітед - Юніт III/ Aurobindo Pharma Limited - Unit III.
2. Ауробіндо Фарма Лтд, Формулейшн Юніт XV/Aurobindo Pharma Ltd, Formulation Unit XV.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

1. Сарвей № 313, 314 - Блоки I, II, III, IV, Бачупалі Віладж, Кутубуллапур Мандал, Медчал Дістрікт, Телангана, 500090, Індія/Survey no: 313, 314 - Block I, II, III, IV, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Medchal District, Telangana, 500090, India.

2. Плот № 17А, Е.Бонангі (Віладж), Паравада (Мандал), Вісакхапатнам, Андхра Прадеш, 531021, Індія/Plot No.17A, E.Bonangi (Village), Parawada (Mandal), Visakhapatnam, Andhra Pradesh, 531021, India.