

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДОРЕЗ®

(DOREZ®)

Склад:

діюча речовина: бісопролол (bisoprolol);

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силіконізована (целюлоза мікрокристалічна 98 %/ кремнію діоксид колоїдний безводний 2 %); кросповідон; гліцерол дибегенат;

оболонка: опадрай білий Y-1-7000 (гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки білого кольору, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A B07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні в терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембрано-стабілізуючих властивостей.

Чинить антиангінальну та гіпотензивну 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.

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 (згідно функціональної класифікації Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (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 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стадії декомпенсації, що потребує внутрішньовенної іонотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II і III ступеня;
- синдром слабкості синусового вузла;
- синоатріальна блокада;

- симптоматична брадикардія;
- симптоматична артеріальна гіпотензія;
- тяжка форма бронхіальної астми;
- тяжка форма облітеруючих захворювань периферичних артерій або хвороба 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 та меншою мірою дилтіазему: негативний вплив на скоротливу здатність міокарда і AV-провідність. В/в введення верапамілу у пацієнтів, які знаходяться на терапії β-блокаторами, може призвести до розвитку вираженої артеріальної гіпотензії і AV-блокади.

Антиаритмічні засоби I класу (наприклад хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): 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 тону (зниження частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, вазодилатація).

Раптова відміна препарату, особливо якщо попередньо було припинено прийом β-блокаторів, може призвести до рикошетної гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду (наприклад, ніфедипін, фелодипін і амлодипін): призводять до збільшення ризику розвитку 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.

В-блокатори місцевої дії (наприклад, очні краплі для лікування глаукоми): посилюють системні ефекти бісопрололу.

Парасимпатоміметики: негативно впливають на AV-провідність і сприяють розвитку брадикардії.

Інсулін або пероральні антидіабетичні препарати: посилення гіпоглікемічного ефекту.

Блокада β -рецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

Засоби для анестезії: послаблюють рефлекторну тахікардію та підвищують ризик артеріальної гіпотензії.

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): послаблюють гіпотензивний ефект бісопрололу.

В-симпатоміметики (наприклад, ізопреналін, добутамін): призводять до послаблення ефектів обох препаратів.

Симпатоміметики, що діють на 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, які необхідно враховувати.

Мефлохін: підвищує ризик розвитку брадикардії.

Інгібітори моноамінооксидази (за винятком інгібітора MAO типу B): посилюють гіпотензивний ефект β -блокаторів або ризик виникнення 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 посилювати 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: Спостерігалися випадки коронарного спазму судин. Незважаючи на високу β_1 -селективність, напади стенокардії не можуть бути повністю виключені 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 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 разі 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 станом пацієнтів щодо виникнення нових симптомів (таких як задишка, непереносимість фізичних навантажень, кашель).

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних захворюваннях легенів, які можуть спричинити симптоми, слід одночасно з β -блокаторами призначати бронходилататори. 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 не слід призначати бісопролол до закінчення лікування α -адреноблокаторами.

Лікування бісопрололом може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

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 кровотік, 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 можна застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Якщо лікування бісопрололом вважається необхідним, необхідно контролювати матково-плацентарний кровотік та ріст плода. У разі шкідливого впливу на перебіг вагітності або плід слід розглянути можливість альтернативного лікування.

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

Період годування груддю. Даних щодо екскреції бісопрололу у грудне молоко або безпеки впливу на дітей грудного віку немає, тому не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю.

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

У ході досліджень 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.

Таблетки слід приймати не розжовуючи вранці під час сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

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.

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 поданої нижче схеми титрування та може коригуватися залежно від індивідуальних реакцій організму:

- 1,25 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом 1 тижня, якщо добре переноситься, підвищити до
- 2,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, якщо добре переноситься, підвищити до
- 3,75 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, якщо добре переноситься, підвищити до
- 5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, якщо добре переноситься, підвищити до
- 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х 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 фази титрування необхідний контроль за наступними 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 фази титрування або після неї спостерігається погіршення серцевої недостатності, розвивається артеріальна гіпотензія або брадикардія, рекомендується коригування дози препарату, що може потребувати тимчасового зниження дози бісопрололу або, можливо, 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 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.

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.

При застосуванні препарату *пацієнтам літнього віку* коригування дози не потрібне.

Діти.

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

Передозування.

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.

Повідомляли про декілька випадків передозування (максимум 2000 мг бісопрололу), симптомами яких були брадикардія та/або гіпотензія; усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти із серцевою недостатністю можуть бути чутливішими до препарату.

Тому лікування слід розпочинати з поступовим збільшенням дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

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 нижчезазначені загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, слід з обережністю ввести ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може знадобитися 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 і вазодилататорів; введення інотропних препаратів.

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

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.

Класифікація частоти виникнення побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (немає відповідних даних).

З боку серцево-судинної системи:

дуже часто: брадикардія;

часто: погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія;

нечасто: порушення атріовентрикулярної провідності, ортостатична гіпотензія.

З боку нервової системи:

часто: запаморочення, головний біль;

рідко: непритомність.

З боку органів зору:

рідко: зменшення сльозовиділення (слід враховувати при користуванні контактних лінз);

дуже рідко: кон'юнктивіт.

З боку органів слуху:

рідко: порушення слуху.

З боку дихальної системи.

нечасто: бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою в анамнезі або хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів;

рідко: алергічний риніт.

З боку травного тракту.

часто: нудота, блювання, діарея, запор.

З боку шкіри:

рідко: реакції підвищеної чутливості (шкірний свербіж, почервоніння шкіри, висипання) і ангіоневротичний набряк;

дуже рідко: алопеція, β -адреноблокатори можуть призвести до загострення псоріазу або спричинити псоріазоподібні висипання.

З боку кістково-м'язової системи:

нечасто: м'язова слабкість і судоми.

З боку печінки:

рідко: гепатит.

З боку репродуктивної системи:

рідко: порушення потенції.

З боку психіки:

нечасто: порушення сну, депресія;

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.

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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати 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.

Таблетки по 2,5 мг.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія.