

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

### **БІСОПРОЛОЛ-КВ (BISOPROLOL-KV)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* бісопролол;

5 мг: 1 таблетка містить бісопрололу фумарату 5 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; барвник заліза оксид жовтий (E 172);

10 мг: 1 таблетка містить бісопрололу фумарату 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; барвники заліза оксид жовтий (E 172) і заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

5 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою, коричнювато-жовтого кольору; на поверхні таблеток допускаються вкраплення;

10 мг: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, з рискою, коричнювато-рожевого кольору; на поверхні таблеток допускаються вкраплення.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Бісопролол.  
Код АТХ С07А В07.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бісопролол – високоселективний  $\beta_1$ -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 серцевого викиду, а також зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцевого діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із  $\beta_2$ -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із  $\beta_2$ -рецепторами ендокринної системи.

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

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після прийому внутрішньо препарат добре абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % після перорального застосування і не залежить від прийому їжі. Фармакокінетика бісопрололу і концентрація в 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, у разі необхідності - з 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, пропафенон): можливе потенціювання ефекту щодо атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

#### Всі показання.

- 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.

- 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 йому передують відміна блокаторів β-адренорецепторів, може підвищити ризик виникнення рикошетної 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, пропафенон): можливе потенціювання ефекту щодо атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

-

-

### Всі показання.

- Антагоністи кальцію типу дигідропіридинового ряду (наприклад, ніфедипін, 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.
- $\beta$ -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  $\beta$ -адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.
- Засоби для анестезії: підвищується ризик пригнічення функції міокарда і виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).
- Серцеві глікозиди: зниження частоти серцевих скорочень, збільшення часу атріовентрикулярної провідності.
- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): можливе послаблення гіпотензивного ефекту бісопрололу.
- $\beta$ -симпатоміметики (наприклад, орципреналін, ізопреналін, добутамін): застосування у комбінації з препаратом Бісопролол-КВ може призвести до зниження терапевтичного ефекту обох засобів. Для лікування алергічних реакцій можуть бути потрібні вищі дози адреналіну.
- Симпатоміметики, які активують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори (наприклад, адреналін, норадреналін): можливий прояв опосередкованого через  $\alpha$ -адренорецептори судинозвужувального ефекту, що призводить до підвищення артеріального тиску та посилення переміжної кульгавості. Подібна взаємодія вірогідніша при застосуванні неселективних  $\beta$ -блокаторів.

При сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами та засобами, що виявляють гіпотензивний ефект (наприклад, трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин) можливе підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

*Комбінації, що можливі.*

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

## **Особливості застосування.**

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

Пацієнтам із 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.

На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування серцевої недостатності у пацієнтів із наступними захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу (інсулінозалежний), тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені пороки серця, гемодинамічно значущі набуті 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, при цьому симптоми гіпоглікемії (тахікардія, серцебиття, пітливість) можуть бути приховані;
  - сувора дієта;
  - проведення десенсибілізаційної терапії. Як і інші  $\beta$ -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.

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. Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, оскільки лікар 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 прийом 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  $\beta$ -блокатори ( $\beta_1$ ) мають менший вплив на функцію легень порівняно із неселективними  $\beta$ -блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх  $\beta$ -блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У разі необхідності препарат Бісопролол-КВ 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 легень, що можуть викликати симптоми, 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 призначають препарат тільки після призначення терапії  $\alpha$ -адреноблокаторами. Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі прийому препарату. При застосуванні препарату Бісопролол-КВ може відмічатись позитивний результат при проведенні допінг контролю.

Препарат містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*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,  $\beta$ -адреноблокатори зменшують плацентарний кровотік, що може спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть, мимовільний аборт або передчасні пологи. Можуть розвинути побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування  $\beta$ -блокаторами необхідне, бажано, щоб це був  $\beta_1$ -селективний адреноблокатор.

У період вагітності препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для матері 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 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 препарат під час годування груддю.

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

В індивідуальних 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, натще або під час сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

*Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія)*

Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Бісопролол-КВ 5 мг) на добу. У разі помірної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт.ст.) є прийнятним дозування 2,5 мг (½ таблетки 5 мг).

За необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг (1 таблетка препарату Бісопролол-КВ 10 мг) на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

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

Бісопролол-КВ обов'язково застосовувати з обережністю пацієнтам з 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, за необхідності, серцеві глікозиди.

Бісопролол-КВ призначати для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без ознак загострення.

Лікування хронічної серцевої недостатності препаратом Бісопролол-КВ слід розпочинати відповідно до поданої нижче схеми титрування та можна коригувати залежно від індивідуальних реакцій організму.

- 1,25 мг\*\* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом 1 тижня, підвищуючи до

- 2,5 мг\* бісопрололу фумарату (½ таблетки 5 мг) 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 ½ таблетки 5 мг) 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до
- 10 мг бісопрололу фумарату (1 таблетка 10 мг або 2 таблетки 5 мг) 1 раз на добу як підтримуюча терапія.

\* На початку терапії хронічної серцевої недостатності рекомендується застосовувати препарат у дозуванні 2,5 мг;

\*\* Застосовувати у відповідному дозуванні.

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

На початку лікування стійкої хронічної серцевої недостатності необхідно проводити регулярний моніторинг. Протягом 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, що може потребувати тимчасового зниження дози бісопрололу або, можливо, призупинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта лікування препаратом можна продовжувати.

Курс лікування препаратом Бісопролол-КВ 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 із порушенням функцій печінки або нирок легкого і середнього ступеня тяжкості підбір дози зазвичай робити не потрібно. Для пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше



20 мл/хв) і пацієнтів з тяжкою формою печінкової недостатності добова доза не повинна перевищувати 10 мг бісопрололу.

Хронічна серцева недостатність. Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів з 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, тому не слід застосовувати препарат цієї категорії пацієнтів.

### ***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  $\beta$ -блокаторами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, гіпоглікемія і бронхоспазм. На даний час відомо декілька випадків передозування у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та/або ішемічною хворобою серця (максимальна доза – 2000 мг бісопрололу). Відмічалися брадикардія та/або артеріальна гіпотензія. Усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти із серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату. Тому лікування слід починати з поступовим збільшенням дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*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  $\beta$ -блокаторів слід розглянути нижчезазначені загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю вводять ізопреналін або інший препарат із 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),  $\beta_2$ -адреноміметики та/або амінофілін.

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

## **Побічні реакції.**

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

*З боку нервової системи:* запаморочення\*, головний біль\*, сінкопе.

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

*З боку органів слуху:* погіршення слуху.

*З боку дихальної системи:* бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів в анамнезі, алергічний риніт.

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

*З боку шкіри та сполучних тканин:* реакції гіперчутливості, включаючи 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 в кінцівках, артеріальна гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), ортостатична гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю).

*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, з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), втомлюваність\*.

\*Стосується тільки пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця.

Ці симптоми зазвичай виникають на початку терапії, слабо виражені і зникають протягом перших 1-2 тижнів.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

**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 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Київський вітамінний завод».

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

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).

# **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

## **БИСОПРОЛОЛ-КВ (BISOPROLOL-KV)**

### ***Состав:***

*действующее вещество:* бисопролол;

5 мг: 1 таблетка содержит бисопролола фумарата 5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; магния стеарат; краситель железа оксид желтый (E 172);

10 мг: 1 таблетка содержит бисопролола фумарата 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кросповидон; магния стеарат; красители железа оксид желтый (E 172) и железа оксид красный (E 172).

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

5 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской, коричневатожелтого цвета; на поверхности таблеток допускаются вкрапления;

10 мг: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской, коричневаторозового цвета; на поверхности таблеток допускаются вкрапления.

## **Фармакотерапевтическая группа.**

### **Селективные блокаторы $\beta$ -адренорецепторов.**

### **Бисопролол. Код АТХ C07A B07.**

#### **Фармакологические свойства.**

##### *Фармакодинамика.*

Бисопролол – высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. При применении в терапевтических дозах не имеет внутренней симпатомиметической активности и клинически выраженных мембраностабилизирующих свойств. Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Уменьшает потребность миокарда в кислороде благодаря уменьшению ЧСС и сердечного выброса, а также снижению артериального давления, увеличивает снабжение миокарда кислородом за счет уменьшения конечного диастолического давления и удлинения диастолы. Препарат имеет очень низкое сродство с  $\beta_2$ -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также с  $\beta_2$ -рецепторами эндокринной системы.

Максимальный эффект бисопролола наступает через 3-4 часа после приема. Период полувыведения из плазмы крови составляет 10-12 часов, что приводит к 24-часовой эффективности после однократного приема. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели приема.

##### *Фармакокинетика.*

*Всасывание.* После приема внутрь препарат хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет около 90 % после перорального применения и не зависит от приема пищи. Фармакокинетика бисопролола и концентрация в плазме крови линейные в диапазоне доз от 5 мг до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 2-3 часа.

*Распределение.* Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет около 30 %.

*Метаболизм и выведение.* Бисопролол выводится из организма двумя путями: 50 % биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов и выводится почками, 50 % выводится почками в неизменном виде. Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что бисопролол метаболизируется при участии CYP3A4 (~ 95 %), CYP2D6 играет лишь небольшую роль. Общий клиренс бисопролола составляет 15 л/час. Период полувыведения составляет 10-12 часов.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

- Артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия);
- хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка, в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, в случае необходимости - с сердечными гликозидами.

### ***Противопоказания.***

- Острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в состоянии декомпенсации, требующая инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением таковой у пациентов с искусственным водителем ритма);
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная синоатриальная блокада;
- симптоматическая брадикардия;
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- тяжелая форма бронхиальной астмы или тяжелые хронические обструктивные заболевания легких;
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения или болезни Рейно;
- феохромоцитома, которая не лечилась;
- метаболический ацидоз;
- повышенная чувствительность к бисопрололу или к другим компонентам препарата.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Комбинации, которые не рекомендуется применять.*

Лечение хронической сердечной недостаточности.

- Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): возможно потенцирование эффекта относительно атриовентрикулярной проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта.

#### Все показания.

- Антагонисты кальция (группы верапамила, в меньшей степени - дилтиазема): отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила у пациентов, принимающих  $\beta$ -блокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

- Гипотензивные препараты с центральным механизмом действия (клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): возможно ухудшение течения сердечной недостаточности в результате снижения центрального симпатического тонуса (снижение частоты сердечных сокращений и сердечного выброса, вазодилатация). Внезапная отмена препарата, особенно если ему предшествует отмена блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, может повысить риск возникновения рикошетной гипертензии.

*Комбинации, которые следует применять с осторожностью.*

#### Лечение артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца (стенокардии).

- Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): возможно потенцирование эффекта относительно атриовентрикулярной проводимости и усиления отрицательного инотропного эффекта.

#### Все показания.

- Антагонисты кальция по типу дигидропиридинового ряда (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин): возможно повышение риска возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность увеличения отрицательного влияния на инотропную функцию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

- Антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон): возможно потенцирование влияния на атриовентрикулярную проводимость.

-  $\beta$ -блокаторы местного действия (например, которые содержатся в глазных каплях для лечения глаукомы): возможно усиление системных эффектов бисопролола.

- Парасимпатомиметики: возможно увеличение времени атриовентрикулярной проводимости и повышение риска брадикардии.

- Инсулин и пероральные гипогликемизирующие средства: усиление гипогликемического действия. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

- Средства для анестезии: повышается риск угнетения функции миокарда и возникновения артериальной гипотензии (см. раздел «Особенности применения»).

- Сердечные гликозиды: снижение частоты сердечных сокращений, увеличение времени атриовентрикулярной проводимости.

- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): возможно ослабление гипотензивного эффекта бисопролола.

- β-симпатомиметики (например, орципреналин, изопреналин, добутамин): применение в комбинации с препаратом Бисопролол-КВ может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств. Для лечения аллергических реакций могут потребоваться высшие дозы адреналина.

- Симпатомиметики, активирующие α- и β-адренорецепторы (например, адреналин, норадреналин): возможно проявление опосредованного из-за α-адренорецептора сосудосуживающего эффекта, что приводит к повышению артериального давления и усилению перемежающейся хромоты. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных β-блокаторов.

При совместном применении с антигипертензивными средствами и средствами, проявляющими гипотензивный эффект (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазин) возможно повышение риска артериальной гипотензии.

*Возможные комбинации.*

- Мефлохин: возможно повышение риска развития брадикардии.

- Ингибиторы MAO (за исключением ингибиторов MAO типа В): повышение гипотензивного эффекта β-блокаторов, но есть риск развития гипертонического криза.

### **Особенности применения.**

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности с применением бисопролола следует начинать с фазы титрования.

Пациентам с ишемической болезнью сердца лечение не следует прекращать внезапно без крайней необходимости, потому что это может привести к транзиторному ухудшению состояния. Инициирование и прекращение лечения бисопрололом требует регулярного мониторинга.

На сегодня нет достаточного терапевтического опыта лечения сердечной недостаточности у пациентов со следующими заболеваниями и патологическими состояниями: сахарный диабет I типа (инсулинозависимый), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые приобретенные клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда на протяжении последних 3 месяцев.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам при таких состояниях:

- бронхоспазм (при бронхиальной астме, обструктивных заболеваниях дыхательных путей);

- сахарный диабет со значительными колебаниями уровня глюкозы в крови, при этом симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение, потливость) могут быть скрытыми;

- строгая диета;

- проведение десенсибилизирующей терапии. Как и другие β-блокаторы, бисопролол может усиливать чувствительность к аллергенам и увеличивать тяжесть анафилактических реакций.



В таких случаях лечение адреналином не всегда дает положительный терапевтический эффект;

- атриовентрикулярная блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- облитерирующие заболевания периферических артерий (в начале терапии возможно усиление жалоб);
- общая анестезия.

У пациентов, которым планируется общая анестезия, применение  $\beta$ -блокаторов снижает случаи аритмии и ишемии миокарда на протяжении введения в наркоз, интубации и послеоперационного периода. Рекомендуется продолжать применение  $\beta$ -блокаторов во время периоперационного периода. Необходимо обязательно предупредить врача-анестезиолога о приеме блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, так как врач должен учитывать потенциальное взаимодействие с другими лекарствами, которое может привести к брадиаритмии, рефлекторной тахикардии и снижению возможностей рефлекторного механизма компенсации кровопотери. В случае отмены биспролола перед оперативными вмешательствами дозу следует постепенно снизить и прекратить прием препарата за 48 часов до общей анестезии.

Комбинации биспролола с антагонистами кальция группы верапамила или дилтиазема, с антиаритмическими препаратами I класса и с гипотензивными средствами центрального действия не рекомендуются (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Несмотря на то, что кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы ( $\beta_1$ ) меньше влияют на функцию легких по сравнению с неселективными  $\beta$ -блокаторами, следует избегать их применение, как и всех  $\beta$ -блокаторов, при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, если нет весомих причин для проведения терапии. В случае необходимости препарат Биспролол-КВ следует применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение биспрололом следует начинать с наиболее низкой возможной дозы и следует следить за состоянием пациентов относительно возникновения новых симптомов (таких как, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель).

При бронхиальной астме или других хронических обструктивных заболеваниях легких, которые могут вызывать симптомы, показана сопутствующая терапия бронходилататорами. В некоторых случаях на фоне приема препарата пациенты с бронхиальной астмой из-за повышения резистентности дыхательных путей могут потребовать более высоких доз  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Больным псориазом (в т. ч. в анамнезе)  $\beta$ -блокаторы (например, биспролол) назначают после тщательного соотношения польза/риск.

Пациентам с феохромоцитомой назначают препарат только после назначения терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами. Симптомы тиреотоксикоза могут быть замаскированы на фоне приема препарата.

При применении препарата Биспролол-КВ может отмечаться положительный результат при проведении допинг-контроля.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

**Беременность.** Бисопролол имеет фармакологические свойства, которые могут вызвать вредное воздействие на течение беременности и/или развитие плода/новорожденного. Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может вызвать задержку внутриутробного развития, внутриутробную смерть, непроизвольный аборт или преждевременные роды. Могут развиваться побочные эффекты у плода и новорожденного (например, гипогликемия, брадикардия). Если лечение  $\beta$ -блокаторами необходимо, желательно, чтобы это был  $\beta_1$ -селективный адреноблокатор.

В период беременности препарат применяют только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Необходимо контролировать маточно-плацентарный кровоток и увеличение плода. В случае вредного влияния на протекание беременности или плод следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

После родов новорожденный должен находиться под тщательным наблюдением. Симптомы гипогликемии и брадикардии можно ожидать на протяжении первых 3 суток.

**Период кормления грудью.** Данных относительно экскреции бисопролола в грудное молоко нет, поэтому не рекомендуется применять препарат во время кормления грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

В индивидуальных случаях препарат может влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами. Особенное внимание необходимо уделять в начале лечения, при изменении дозы препарата или при взаимодействии с алкоголем.

### **Способ применения и дозы.**

Таблетки следует принимать не разжевывая, утром, натощак или во время завтрака, запивая небольшим количеством жидкости.

#### **Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца (стенокардия)**

Рекомендованная доза составляет 5 мг (1 таблетка препарата Бисопролол-КВ 5 мг) в сутки. В случае умеренной гипертензии (диастолическое давление до 105 мм рт.ст.) приемлемой является дозировка 2,5 мг ( $\frac{1}{2}$  таблетки 5 мг).

При необходимости суточная доза может быть повышена до 10 мг (1 таблетка препарата Бисопролол-КВ 10 мг) в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки.

Изменение и корректировка дозы устанавливается врачом индивидуально, в зависимости от состояния пациента.

Бисопролол-КВ обязательно применять с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца, сопровождающейся сердечной недостаточностью.

*Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка, в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, при необходимости – сердечными гликозидами*

Стандартная терапия хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензиновых рецепторов в случае непереносимости ингибиторов АПФ), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, диуретики и, при необходимости, сердечные гликозиды.

Бисопролол-КВ назначать для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью без признаков обострения.

Лечение хронической сердечной недостаточности препаратом Бисопролол-КВ следует начинать согласно представленной ниже схеме титрования и можно корректировать в зависимости от индивидуальных реакций организма.

- 1,25 мг\*\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение 1 недели, повышая до
- 2,5 мг\* бисопролола фумарата (½ таблетки 5 мг) 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, повышая до
- 3,75 мг\*\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, повышая до
- 5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4-х недель, повышая до
- 7,5 мг бисопролола фумарата (1 ½ таблетки 5 мг) 1 раз в сутки в течение следующих 4-х недель, повышая до
- 10 мг бисопролола фумарата (1 таблетка 10 мг или 2 таблетки 5 мг) 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии.

\* В начале терапии хронической сердечной недостаточности рекомендуется применять препарат в дозировке 2,5 мг;

\*\* Применять в соответствующей дозировке.

Максимальная рекомендованная доза бисопролола фумарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

В начале лечения стойкой хронической сердечной недостаточности необходимо проводить регулярный мониторинг. В течение фазы титрования необходим контроль показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и симптомов прогрессирования сердечной недостаточности.

*Модификация лечения*

Если во время фазы титрования или после нее наблюдается ухудшение сердечной недостаточности, развивается артериальная гипотензия или брадикардия, рекомендуется коррекция дозы препарата, что может потребовать временного снижения дозы бисопролола или, возможно, приостановления лечения. После стабилизации состояния пациента лечение препаратом можно продолжать.

Курс лечения препаратом Бисопролол-КВ длительный.

Не следует прекращать лечение внезапно и изменять рекомендованную дозу без консультации с врачом, поскольку это может привести к ухудшению состояния пациента. В случае необходимости лечение препаратом следует завершать медленно, постепенно снижая дозу.

*Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью*

Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца. Для пациентов с нарушением функций печени или почек легкой и средней степени тяжести подбор дозы обычно делать не нужно. Для пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 10 мг бисопролола.

Хроническая сердечная недостаточность. Нет данных относительно фармакокинетики бисопролола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью одновременно с нарушениями функции печени и/или почек, поэтому увеличивать дозу необходимо с осторожностью.

*Пациенты пожилого возраста* не нуждаются в коррекции дозы.

*Дети.* Клинические данные относительно эффективности и безопасности применения препарата для лечения детей отсутствуют, поэтому не следует применять препарат этой категории пациентов.

### ***Передозировка.***

*Симптомы.*

При передозировке (например, применение суточной дозы 15 мг вместо 7,5 мг) были зафиксированы случаи развития атриовентрикулярной блокады III степени, брадикардии и головокружения. Наиболее частыми признаками передозировки  $\beta$ -блокаторами являются брадикардия, артериальная гипотензия, острая сердечная недостаточность, гипогликемия и бронхоспазм. В настоящее время известно несколько случаев передозировки у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца (максимальная доза – 2000 мг бисопролола). Отмечались брадикардия и/или артериальная гипотензия. Все пациенты выздоровели. Существует широкая вариабельность индивидуальной чувствительности к однократной высокой дозе бисопролола, пациенты с сердечной недостаточностью могут быть более чувствительны к препарату. Поэтому лечение следует начинать с постепенным увеличением доз (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## *Лечение.*

При передозировке прекращают лечение препаратом и проводят поддерживающую и симптоматическую терапию. Есть ограниченные данные, что бисопролол тяжело поддается диализу. При подозрении на передозировку в соответствии с ожидаемым

фармакологическим действием и основываясь на рекомендациях для других  $\beta$ -блокаторов следует рассмотреть нижеперечисленные общие мероприятия.

При брадикардии: внутривенное введение атропина. Если реакция отсутствует, с осторожностью вводят изопrenalин или другой препарат с положительным хронотропным эффектом. В исключительных случаях может потребоваться трансвенное введение искусственного водителя ритма.

При артериальной гипотензии: внутривенное введение жидкости и сосудосуживающих препаратов. Внутривенное введение глюкагона может быть полезным.

При атриовентрикулярной блокаде II и III степени: тщательное наблюдение и инфузионное введение изопrenalина или трансвенное введение кардиостимулятора.

При обострении хронической сердечной недостаточности: внутривенное введение диуретических средств, инотропных препаратов, вазодилататоров.

При бронхоспазме: бронхолитические препараты (например, изопrenalин),  $\beta_2$ -адреномиметики и/или аминофиллин.

При гипогликемии: внутривенное введение глюкозы.

## ***Побочные реакции.***

*Со стороны сердца:* брадикардия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), признаки ухудшения сердечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), нарушение атриовентрикулярной проводимости.

*Со стороны нервной системы:* головокружение\*, головная боль\*, синкопе.

*Со стороны органов зрения:* снижение слезотечения (нужно учитывать при ношении контактных линз), конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха:* ухудшение слуха.

*Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе, аллергический ринит.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея, запор.

*Со стороны кожи и соединительных тканей:* реакции гиперчувствительности, включая зуд, покраснение, сыпь, алопеция. При лечении  $\beta$ -блокаторами может наблюдаться

ухудшение состояния больных псориазом в виде псориазических высыпаний.

*Со стороны костно-мышечной системы:* мышечная слабость, судороги.

*Со стороны печени:* гепатит.

*Со стороны сосудистой системы:* ощущение холода или онемения в конечностях, артериальная гипотензия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), ортостатическая гипотензия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью).

*Со стороны репродуктивной системы:* нарушение потенции.

*Психические расстройства:* депрессия, нарушение сна, ночные кошмары, галлюцинации.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня триглицеридов в крови, повышение активности печеночных ферментов в плазме крови (АСТ, АЛТ).

*Общие расстройства:* астения (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), утомляемость\*.

\*Касается только пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца. Эти симптомы обычно возникают в начале терапии, слабо выражены и исчезают в течение первых 1-2 недель.

В случае возникновения побочных явлений или нежелательных реакций необходимо немедленно проинформировать врача.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевский витаминный завод».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).