

**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  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ С07А В07.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бісопролол – високоселективний  $\beta_1$ -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 діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із  $\beta_2$ -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із  $\beta_2$ -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  $64 \pm 21$  нг/мл при добовій дозі 10 мг та періоді напіввиведення  $17 \pm 5$  год.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

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

### ***Противоказання.***

- 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 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.*

- 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 посилення системних ефектів бісопрололу.
- Парасимпатоміметики: можливе збільшення часу атріовентрикулярної провідності та підвищення ризику брадикардії.
- Інсулін та пероральні гіпоглікемізуючі засоби: посилення 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  $\alpha$ - 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 мають гіпотензивну дію (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 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  $\beta$ -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.

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 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  $\beta$ -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 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  $\beta_2$ -симпатоміметиків.

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

Пацієнтам із феохромоцитомою призначають бісопролол 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 спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого. Як правило,  $\beta$ -адреноблокатори зменшують плацентарний кровоток, 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 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<sup>®</sup> слід приймати не розжовуючи, вранці під час сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ або антагоністи ангіотензину II, блокатори  $\beta$ -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, вазодилаторів.

При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад, ізопреналін),  $\beta_2$ -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  $\beta$ -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, слабо 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 °С.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 21.11.2019.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**21.11.2019 № 2320**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/3214/01/03**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БИСОПРОЛ®**  
**(BISOPROLOL)**

**Состав:**

*действующее вещество:* бисопролол;

1 таблетка содержит бисопролола fumarata в пересчете на 100 % вещество 2,5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской или без риской. На поверхности таблеток допускается мраморность.

**Фармакотерапевтическая группа.** Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.  
Код АТХ С07А В07.

**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 за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшения сердечного выброса и снижения артериального давления, увеличивает снабжение миокарда кислородом за счет уменьшения конечного диастолического давления и удлинения диастолы. Препарат обладает очень низким сродством с  $\beta_2$ -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также с  $\beta_2$ -рецепторами эндокринной системы. Препарат только в единичных случаях может влиять на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также на метаболизм глюкозы.

*Фармакокинетика.*

*Абсорбция.* Биодоступность составляет около 90 %.

*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. Общий клиренс бисопролола составляет 15 л/ч. Благодаря длительному периоду полувыведения (10–12 часов) препарат сохраняет терапевтический эффект в течение 24 часов при применении один раз в сутки.

*Линейность.* Фармакокинетика бисопролола линейна, ее показатели не зависят от возраста.

*Особые группы пациентов.* Поскольку бисопролол выводится из организма почками и печенью в равной степени, у пациентов с нарушением функций печени или нарушением функций почек коррекция режима дозирования не требуется. Фармакокинетика у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и с нарушением функций печени или почек не изучалась. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса (по NYHA) уровень бисопролола в плазме крови выше и период полувыведения пролонгирован по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация в



плазме крови в равновесном состоянии составляет  $64 \pm 21$  нг/мл при суточной дозе 10 мг и периоде полувыведения  $17 \pm 5$  часов.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Лечение хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, при необходимости – сердечными гликозидами.

#### ***Противопоказания.***

- Острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенной инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- симптоматическая брадикардия;
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения или болезни Рейно;
- нелеченная феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- повышенная чувствительность к бисопрололу или другим компонентам лекарственного средства.

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

*Комбинации, которые не рекомендуется применять.*

- Антагонисты кальция (группы верапамила, в меньшей степени – дилтиазема): негативное влияние на сократительную функцию миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила у пациентов, применяющих  $\beta$ -блокаторы, может привести к выраженной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.
  - Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропafenон): возможно потенцирование эффекта на атриовентрикулярную проводимость и усиления негативного инотропного эффекта.
  - Гипотензивные препараты с центральным механизмом действия (клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): возможно ухудшение течения сердечной недостаточности вследствие 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.*

- Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (например, фелодипин, амлодипин): возможно повышение риска возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность роста негативного 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, содержащиеся 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: ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска артериальной гипотензии.

- Сердечные гликозиды: снижение частоты сердечных сокращений, увеличение времени атриовентрикулярной проводимости.
- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): возможно ослабление гипотензивного эффекта бисопролола.
- β-симпатомиметики (например, изопrenalин, добутамин): возможно снижение терапевтического эффекта обоих средств.
- Симпатомиметики, активирующие α- и β-адренорецепторы (например, адреналин, норадреналин): возможно проявление опосредованного через α-адренорецепторы 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, имеющими гипотензивное действие (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазин), возможно повышение риска артериальной гипотензии.

*Комбинации, которые возможны.*

- Мефлохин: возможно повышение риска развития брадикардии.
- Ингибиторы MAO (за исключением ингибиторов MAO типа B): 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, так как это может привести к транзиторному ухудшению состояния. Инициирование и прекращение лечения бисопрололом требует регулярного мониторинга.

В настоящее время нет достаточного терапевтического опыта лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов со следующими заболеваниями и патологическими состояниями: сахарный диабет I типа, тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, инфаркт миокарда в течение 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; симптомы гипогликемии могут быть скрыты;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизационной 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.

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

Комбинации бисопролола 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 ( $\beta_1$ ) имеют меньшее влияние на функцию легких по сравнению с неселективными  $\beta$ -блокаторами, следует избегать их применения, как и всех  $\beta$ -блокаторов, при обструктивных заболеваниях дыхательных путей, если нет веских причин для проведения терапии. В случае необходимости бисопролол следует применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение бисопрололом следует начинать с самой низкой возможной дозы и следует наблюдать за пациентами относительно возникновения новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель).

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

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

Пациентам с феохромоцитомой назначают бисопролол только после назначения терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Симптомы тиреотоксикоза могут быть замаскированы на фоне применения бисопролола.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

**Беременность.** Бисопролол имеет фармакологические свойства, которые могут оказать вредное влияние на течение беременности и/или развитие плода/новорожденного. Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может вызвать задержку внутриутробного развития, внутриутробную смерть, самопроизвольный 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 рост плода. В случае вредного влияния на течение беременности или плод следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

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

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

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

В ходе исследований пациентов с ишемической болезнью сердца лекарственное средство не влияло на способность управлять автомобилем.

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

#### **Способ применения и дозы.**

Препарат Бисопрол® следует принимать не разжевывая, утром во время завтрака, запивая небольшим количеством жидкости.

Стандартная терапия хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ или антагонисты ангиотензина II, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, диуретики и, в случае необходимости, сердечные гликозиды.

До начала лечения бисопрололом пациент не должен иметь признаков обострения. Возможно транзиторное ухудшение сердечной недостаточности, артериальная гипотензия или брадикардия в течение периода титрования и после него.

**Период титрования дозы.**

Лечение хронической сердечной недостаточности бисопрололом начинается согласно следующей схеме титрования и может корректироваться в зависимости от индивидуальных реакций организма.

- 1,25 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение 1 недели, если хорошо переносится, повысить до

- 2,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, если хорошо переносится, повысить до

- 3,75 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели, если хорошо переносится, повысить до

- 5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4 недель, если хорошо переносится, повысить до

- 7,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4 недель, если хорошо переносится, повысить до

- 10 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии.

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

Во время периода титрования необходимо тщательное наблюдение за показателями жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и симптомами прогрессирования сердечной недостаточности. Симптомы могут развиваться с первого дня после начала лечения.

#### *Модификация лечения.*

Если максимальная рекомендуемая доза плохо переносится, возможно постепенное снижение дозы. Если во время периода титрования или после него наблюдается ухудшение сердечной недостаточности, развивается артериальная гипотензия или брадикардия, рекомендуется откорректировать дозировку препарата, что может потребовать временного снижения дозы бисопролола или приостановления лечения. После стабилизации состояния пациента всегда следует рассматривать возможность повторной инициации лечения бисопрололом.

Курс лечения стабильной хронической сердечной недостаточности бисопрололом является длительным.

Не следует прекращать лечение внезапно и менять рекомендуемую дозировку 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 нарушениями функции печени или почек.*

Нет данных фармакокинетики бисопролола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью одновременно с нарушениями функций печени или почек, поэтому увеличивать дозу необходимо с особой осторожностью.

*Пациенты пожилого возраста* не требуют коррекции дозы.

#### *Дети.*

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата для лечения детей отсутствуют, поэтому бисопролол не рекомендуется применять в педиатрической практике.

#### **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 (максимальная доза – 2000 мг) бисопролола. Отмечались брадикардия 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 дозировки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В случае передозировки необходимо немедленно обратиться к врачу.

### *Лечение.*

При передозировке прекращают лечение препаратом и проводят поддерживающую и симптоматическую терапию. Есть ограниченные данные, что бисопролол трудно поддается диализу. При подозрении на передозировку в соответствии с ожидаемым фармакологическим действием и основываясь на рекомендациях для других  $\beta$ -блокаторов, следует рассмотреть следующие общие мероприятия.

При брадикардии: внутривенное введение атропина. Если реакция отсутствует, с осторожностью вводить изопrenalин или другой препарат с положительным хронотропным эффектом. В исключительных случаях может потребоваться трансвенозное 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 трансвенозное 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.***

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы.*

Очень часто: брадикардия.

Часто: ухудшение сердечной недостаточности, ощущение холода или онемения конечностей, артериальная гипотензия.

Нечасто: нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия\*, ухудшение сердечной недостаточности\*, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия\*.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головокружение\*, головная боль\*.

Редко: обморок.

*Со стороны органов зрения.*

Редко: снижение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз).

Очень редко: конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха.*

Редко: ухудшение слуха.

*Со стороны дыхательной системы.*

Нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Редко: аллергический ринит.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: тошнота, рвота, диарея, запор.

*Со стороны кожи.*

Редко: реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь).

Очень редко: алоpecia. При лечении  $\beta$ -блокаторами может наблюдаться ухудшение состояния больных псориазом в виде псориазического высыпания.

*Со стороны костно-мышечной системы.*

Нечасто: мышечная слабость, судороги.

*Со стороны печени.*

Редко: гепатит.

*Со стороны репродуктивной системы.*

Редко: нарушение потенции.

*Психические расстройства.*

Нечасто: депрессия, нарушение сна.

Редко: ночные кошмары, галлюцинации.

*Лабораторные показатели.*

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

*Общие расстройства.*

Часто: астения, утомляемость\*.

Нечасто: астения\*.

\* 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.

**Срок годности.** 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**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 2, 3 или 5 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 21.11.2019.