

## **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 (Е 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.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **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 діастоли. 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<sub>max</sub>) 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.

## **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;
- атривентрикулярна 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  $\beta$ -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 блокаторів  $\beta$ -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 периопераційного 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.

### **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.

### **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 спричиняти затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть,

мимовільний аборт або передчасні пологи. Можуть розвинутися побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування  $\beta$ -блокаторами необхідне, бажано, щоб це був  $\beta_1$ -селективний адrenoблокатор.

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.

### **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 ( $\frac{1}{2}$  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 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, припинення 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 β-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 сльозовиділення (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 його адреса місця провадження діяльності**

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

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).