

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 01.08.2018 № 1422
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8959/01/02
UA/8959/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
02.10.2019 № 2004

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БІСОПРОЛОЛ-АСТРАФАРМ (BISOPROLOL-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: bisoprolol;
1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу fumarату;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат, натрію кроскармеллоза; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і ризиою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Селективні блокатори β -адренорецепторів. Код АТХ C07A B07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні у терапевтичних дозах не виявляє внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень і серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи.

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

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо бісопролол добре абсорбується з травного 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 до 20 мг. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2-3 години.

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

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 незначну 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 – серцевими глікозидами.

Протипоказання.

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада І та ІІІ 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 до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендовано застосовувати

Лікування хронічної серцевої недостатності.

Антиаритмічні засоби І класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон) можуть потенціювати ефект щодо атріовентрикулярної провідності та посилювати негативний інотропний ефект.

Всі показання.

Антагоністи кальцію (групи верапамілу, меншою мірою – дилтіазему) негативно впливають 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) можуть погіршити перебіг серцевої недостатності внаслідок

зниження центрального симпатичного тону (зниження частоти серцевих скорочень і серцевого викиду, вазодилатація). Раптова відміна препарату, особливо якщо йому передуватиме 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 І класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): можливе потенціювання ефекту щодо атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

Всі показання.

Антагоністи кальцію типу дигідропіридинового ряду (наприклад, ніфедипін, фелодипін, амлодипін) можуть підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю.

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

β -блокатори місцевої дії (наприклад, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми) можуть посилювати системні ефекти бісопрололу.

Парасимпатоміметики можуть збільшувати час атріовентрикулярної провідності та підвищувати ризик брадикардії.

Інсулін та пероральні гіпоглікемізуючі засоби посилюють гіпоглікемічну дію. Блокада β -адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

Засоби для анестезії підвищують ризик пригнічення функції міокарда і виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).

Серцеві глікозиди: знижують частоту серцевих скорочень, збільшують час атріовентрикулярної провідності.

Нестероїдні протизапальні засоби: можливе послаблення гіпотензивного ефекту бісопрололу.

β -симпатоміметики (наприклад, орципреналін, ізопреналін, добутамін): застосування у комбінації з бісопрололом може призвести до зниження терапевтичного ефекту обох засобів. Для лікування алергічних реакцій можуть бути потрібні вищі дози адреналіну.

Симпатоміметики, які активують α - і β -адренорецептори (наприклад, адреналін, норадреналін): можливий прояв опосередкованого через α -адренорецептори судинозвужувального ефекту, що призводить до підвищення артеріального тиску та посилення переміжної кульгавості. Подібна взаємодія вірогідніша при застосуванні неселективних β -блокаторів.

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

Можливі комбінації

Мefлохін: можливе підвищення ризику розвитку брадикардії.

Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B) підвищують гіпотензивний ефект β -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, оскільки 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 І типу (інсулінозалежний), тяжкі порушення функції нирок або печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені вади 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 із значними коливаннями рівня глюкози в крові, при цьому симптоми гіпоглікемії (тахікардія, серцебиття, підвищена пітливість) можуть бути приховані;
- сувородіа;
- проведення десенсибілізаційної терапії. Як і інші β -блокатори, бісопролол може посилювати чутливість до алергенів та збільшувати тяжкість анафілактичних реакцій. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект;
- атріовентрикулярна блокада І ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- облітеруючі захворювання периферичних артерій (на початку терапії можливе посилення скарг);
- загальна анестезія.

У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування β -блокаторів знижує випадки аритмії та ішемії міокарда впродовж введення в наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування β -блокаторів під час періопераційного періоду. Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів β -адренорецепторів, оскільки лікар повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими лікарськими засобами, яка може призвести до брадіаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації кровотрати. 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 І класу і з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Незважаючи на те, що кардіоселективні β -блокатори (β_1) мають менший вплив на функцію легень порівняно із неселективними β -блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх β -блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У разі необхідності препарат Бісопролол-Астрафарм 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 спричиняти 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 β_2 -симптоміметиків.

Хворим на поріаз (у т. ч. в анамнезі) β -блокатори (наприклад, бісопролол) призначають після ретельного співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою призначають препарат Бісопролол-Астрафарм тільки після призначення терапії α -адреноблокаторами. Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі прийому препарату. При застосуванні препарату може відмічатися позитивний результат при проведенні допінг-контролю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого. Як правило, β -адреноблокатори зменшують плацентарний кровотік, що може спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть, мимовільний аборт або передчасні пологи. Можуть розвинутися побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування β -блокаторами необхідне, бажано, щоб це був β_1 -селективний адреноблокатор.

У період вагітності препарат 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 дб.

Період годування груддю. Даних щодо екскреції бісопрололу у грудне молоко немає, тому не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю.

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

У ході досліджень за участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця препарат не впливав на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Однак 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.

Бісопролол-Астрафарм 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 по 5 мг) на добу. У разі помірної артеріальної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) прийнятна доза 2,5 мг. За необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг (1 таблетка по 10 мг) на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

Коригування дози проводиться лікарем індивідуально, залежно від стану пацієнта.

Бісопролол-Астрафарм обов'язково застосовують 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, у разі 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-Астрафарм призначають для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без ознак загострення.

Терапію повинен проводити лікар з досвідом лікування хронічної серцевої недостатності. Лікування хронічної серцевої недостатності бісопрололом розпочинається відповідно до поданої нижче схеми титрування та може коригуватися залежно від індивідуальних реакцій організму.

- 1,25 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом 1 тижня, підвищуючи до
- 2,5 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 3,75 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4 тижнів, підвищуючи до
- 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4 тижнів, підвищуючи до
- 10 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу, як підтримувальна терапія.

* Застосовувати у відповідному дозуванні. На початку терапії хронічної серцевої недостатності рекомендується застосовувати бісопролол у таблетках по 2,5 мг.

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. Симптоми можуть розвиватися з першого дня після початку лікування.

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 продовжують.

Курс лікування препаратом Бісопролол-Астрафарм 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 (наприклад, зменшуючи дозу вдвічі щотижня).

Пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця. Для пацієнтів з порушенням функцій

печінки або нирок легкого і середнього ступеня підбір дози зазвичай робити не потрібно. Для пацієнтів з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) і пацієнтам з тяжкою формою печінкової недостатності доза не повинна перевищувати добову дозу 10 мг бісопрололу. Є обмежені дані щодо застосування бісопрололу пацієнтам, які перебувають на діалізі.

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 бісопрололу для лікування дітей відсутні, тому не слід застосовувати препарат цій 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 одноразової 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 β -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 знадобитися трансвенозне введення штучного водія ритму.

При артеріальній гіпотензії: внутрішньовенне введення рідини та судинозвужувальних препаратів. Внутрішньовенне введення глюкагону може бути корисним.

При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня: ретельне спостереження та інфузійне введення ізопреналіну або трансвенозне введення кардіостимулятора.

При загостренні хронічної серцевої недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів, інотропних препаратів, вазодилаторів.

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

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), порушення атріовентрикулярної провідності, брадикардія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), норецептативна гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), артеріальна гіпотензія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

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: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, алопеція. При лікуванні β -блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на поріаз у вигляді спорядичного висипання.

З боку кістково-м'язової системи: м'язова слабкість, судоми.

З боку печінки: гепатит.

З боку репродуктивної системи: порушення потенції.

З боку психіки: депресія, порушення сну, нічні кошмари, галюцинації.

Лабораторні показники: підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (аспартаттрансамінази, аланінтрансамінази).

Зазальні розлади: астенія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), підвищена втомлюваність*, астенія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

* 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 2, 3, 6 або по 9 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

Дата останнього перегляду. 02.10.2019 р., наказ № 2004.