

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**БІСОПРОЛОЛ-РАТІОФАРМ**  
**(BISOPROLOL-RATIOPHARM®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* бісопролол;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу геміфумарату;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат;

*для таблеток по 5 мг* барвник жовтий РВ 22812 (який містить: лактози моногідрат, заліза оксид жовтий (Е 172));

*для таблеток по 10 мг* барвник бежевий РВ 27215 (який містить: лактози моногідрат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172)).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 5 мг* – блідо-жовтого кольору із вкрапленнями, круглі, двоопуклі таблетки з тисненням «5» та лінією розлому з одного боку;

*таблетки по 10 мг* – бежевого кольору з вкрапленнями, круглі, двоопуклі таблетки з тисненням «10» та лінією розлому з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів.  
B07.

Код АТХC07A

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бісопролол – активний високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності. Чинить антигіпертензивну та антиангінальну дію. Механізм антигіпертензивної дії полягає у зниженні хвилинного об'єму серця, зменшенні симпатичної стимуляції периферичних судин і пригніченні вивільнення реніну нирками. Антиангінальна дія пов'язана з блокадою  $\beta_1$ -адренорецепторів. Бісопролол зменшує потребу міокарда у кисні завдяки зменшенню ЧСС і серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Бісопролол 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 препарату. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому.

*Фармакокінетика.*

Після прийому внутрішньо препарат добре адсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Ефект першого проходження через печінку виражений незначною мірою, що сприяє високій біодоступності – приблизно 90 %. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 30 %. Об'єм розподілу становить 3,5 л/кг. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/год.

Бісопролол виводиться з організму двома шляхами. Приблизно 50 % метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, які виводяться нирками. Решта 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Через приблизно однакову участь нирок та печінки у виведенні цього препарату, хворим із нирковою або печінковою недостатністю дозу коригувати не потрібно. Кінетика бісопрололу лінійна і не залежить від віку.

**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.***

- Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату;
- гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребують інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня;
- синдром слабкості синусового вузла;
- виражена синоатріальна блокада;
- брадикардія з частотою серцевих скорочень менше 60 ударів на хвилину перед початком терапії;
- артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск нижче 100 мм рт.ст.);
- тяжка форма бронхіальної астми або тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень;
- пізні стадії порушення периферичного кровообігу та синдром Рейно;
- метаболічний ацидоз;
- феохромоцитома, що не лікувалася;
- комбінація з флоктафеніном та сультопридом

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Протипоказані комбінації.***

- Флоктафенін:  $\beta$ -блокатори можуть загострювати компенсаторні серцево-судинні реакції у зв'язку з артеріальною гіпотензією та шоком, які може спричинити застосування флоктафеніну.
- Сультоприд: бісопролол не слід застосовувати одночасно з сультопридом через зростання ризику шлуночкової аритмії.

#### ***Нерекомендовані комбінації.***

#### **Лікування хронічної серцевої недостатності.**

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): негативний вплив на атріовентрикулярну провідність та інотропну функцію міокарда.

#### **Усі показання.**

- Антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем, безпридил): негативний вплив на інотропну функцію міокарда, AV-провідність, артеріальний тиск. Внутрішньовенне введення верапамілу може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади у пацієнтів, які приймають  $\beta$ -блокатори.
- Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (клонідин, метилдопа, гуанфацин, моксинідин, рілменідин): підвищення ризику рефлекторної гіпертензії, а також значне уповільнення частоти серцевих скорочень, можливе пригнічення AV-провідності, погіршення серцевої недостатності. При комбінованій терапії раптова відміна цих засобів може підвищити ризик рефлекторної гіпертензії.

#### ***Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.***

#### **Лікування артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця (стенокардії).**

- Антиаритмічні препарати I класу (наприклад хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): негативний вплив на AV-провідність та інотропну функцію міокарда.

#### **Усі показання.**

- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон): негативний вплив на AV-провідність.
- Антагоністи кальцію (похідні дигідропіридину, наприклад ніфедипін, фелодипін, амлодипін): можуть підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ризик розвитку серцевої недостатності. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю.
- Антихолінестеразні засоби (у тому числі такрин): збільшення часу AV-провідності та підвищення ризику брадикардії.

- $\beta$ -блокатори місцевої дії (зокрема ті, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми): можуть підсилювати дію бісопрололу.
- Інсулін та пероральні протидіабетичні засоби: посилюється дія цих препаратів. Бісопролол може маскувати ознаки гіпоглікемії. Подібна взаємодія більш вірогідна при застосуванні неселективних  $\beta$ -блокаторів.
- Серцеві глікозиди (препарати наперстянки): знижують частоту серцевих скорочень, збільшують час AV-провідності
- Засоби для анестезії: підвищують ризик пригнічення функції міокарда та розвитку артеріальної гіпотензії.
- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): знижують гіпотензивний ефект бісопрололу.
- Похідні ерготаміну: загострення порушень периферичного кровообігу.
- $\beta$ -симпатоміметики (наприклад ізопреналін, добутамін): комбінація з бісопрололом може знижувати терапевтичний ефект обох препаратів.
- Симпатоміметики, які активують  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори (адреналін, норадреналін), підвищують артеріальний тиск та підсилюють явища перемірної кульгавості. Подібна взаємодія більш вірогідна при застосуванні неселективних  $\beta$ -блокаторів.
- Трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазини та інші антигіпертензивні препарати: підвищують ризик гіпотензії.
- Баклофен: підвищення антигіпертензивної активності.
- Аміфостин: підвищення гіпотензивної активності.
- Парасимпатоміметики: може збільшуватися час атріовентрикулярної провідності та підвищується ризик брадикардії.
- Антигіпертензивні засоби (наприклад трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин): підвищують ризик артеріальної гіпотензії.

#### *Дозволені комбінації*

- Мефлохін: зростання ризику брадикардії.
- Кортикостероїди: можливе зниження антигіпертензивного ефекту внаслідок затримки води і натрію в організмі.
- Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B): підвищують гіпотензивний ефект  $\beta$ -блокаторів. Є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

#### **Особливості застосування.**

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам при таких станах:

- бронхоспазм (бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень) потребує супутньої терапії бронходилататорами. У пацієнтів з бронхіальною астмою можливе підвищення тону дихальних шляхів, що може потребувати збільшення дози  $\beta_2$ -симпатоміметиків. Перед початком лікування рекомендується проводити дослідження функцій зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму в анамнезі;
- загальна анестезія. Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів. У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування  $\beta$ -блокаторів знижує випадки аритмії та ішемії міокарда протягом періоду наркозу, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування  $\beta$ -блокаторів під час інтраопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими ліками, яка може призвести до брадиаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації зниження артеріального тиску. Дозу слід поступово зменшити та припинити прийом препарату приблизно за 48 годин до загальної анестезії
- застосування контрастних продуктів, що містять йод:  $\beta$ -блокатори можуть підвищувати ризик розвитку анафілактичних реакцій, рефрактерних до лікування;
- цукровий діабет з різкими коливаннями рівня глюкози в крові через можливість маскування симптомів гіпоглікемії;
- тиреотоксикоз через можливість маскування адренергічних симптомів (тахікардія, серцебиття, підвищена пітливість)
- сувора дієта;

- під час десенсибілізаційної терапії. Як і інші  $\beta$ -блокатори, бісопролол може посилювати чутливість до алергенів та збільшувати анафілактичні реакції. Лікування адреналіном не завжди забезпечує очікуваний терапевтичний ефект;
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;
- стенокардія Принцметала.  $\beta$ -адреноблокатори можуть провокувати появу, збільшувати кількість і продовжувати напади вазоспастичної стенокардії/стенокардії Принцметала;
- порушення периферичного кровообігу, в тому числі при хворобі Рейно або переміжній кульгавості можливе посилення скарг, особливо на початку терапії;
- пацієнтам з феохромоцитомою бісопролол можна призначати винятково після терапії  $\alpha$ -адреноблокаторами;
- хворим на псоріаз (у т.ч. в сімейному анамнезі) бісопролол призначати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик;
- одночасному лікуванні антихолінестеразними препаратами (в тому числі такрином): це може підвищувати час передсердно-шлуночкової провідності та/або посилювати брадикардію;
- поточній десенсибілізуючій терапії.

На початку лікування препаратом необхідний нагляд за пацієнтами, особливо за хворими літнього віку. Лікування не слід припиняти раптово, якщо для цього немає чітких показань. Якщо у пацієнтів із ішемічною хворобою серця раптово припинити лікування, існує ризик інфаркту міокарда і раптового летального наслідку. У разі необхідності терапію препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу. На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з такими захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу, тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені вади серця, гемодинамічно значущі набуті клапанні вади серця, інфаркт міокарда за останні 3 місяці.

Комбінація з аміодароном не рекомендується, враховуючи ризик автоматизму скорочуваності і розладів серцевої провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних реакцій).

У цілому комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію типу верапаміл або дилтіазем, з антиаритмічними препаратами I класу і з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При застосуванні бісопрололу може відзначатися позитивний результат при проведенні допінг-контролю.

У разі необхідності терапію препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу.

Як і інші  $\beta$ -блокатори, бісопролол може підвищувати як чутливість до алергенів, так і тяжкість анафілактичних реакцій. Лікування епінефрином не завжди може призводити до очікуваного терапевтичного ефекту.

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.***

Застосування бісопрололу вагітним можливе лише при наявності крайньої необхідності після оцінки співвідношення користі і ризику для матері та плода. Як правило,

$\beta$ -адреноблокатори зменшують кровотік у плаценті та можуть вплинути на розвиток плода. Якщо лікування  $\beta$ -блокатором необхідне, бажано, щоб це був  $\beta$ -селективний  $\beta$ -блокатор. Необхідно контролювати кровотік у плаценті та матці. Після пологів новонароджений повинен знаходитися під ретельним наглядом. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати протягом перших 3 діб. Даних щодо проникнення бісопрололу в грудне молоко немає. Тому прийом препарату не рекомендується у період годування груддю.

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

В окремих випадках на початку лікування, при заміні препарату, а також при взаємодії з алкоголем може бути знижена швидкість реакції при керуванні автомобілем та роботі з іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки призначені для перорального застосування.

*Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія).*

Рекомендована доза становить 5 мг на добу. У випадку помірної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт.ст.) підходить доза 2,5 мг.

У разі необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

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

Бісопролол 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, у разі необхідності, серцеві глікозиди.

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

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-х тижнів, підвищуючи до

– 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до

– 10 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу як підтримуюча терапія.

\* застосовувати бісопролол 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 наступними 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 слід продовжувати.

Курс лікування препаратом 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.

Хворі з порушенням функції нирок і печінки

*Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця.*

Для пацієнтів з порушенням функцій печінки або нирок легкого і середнього ступеня тяжкості підбір дози зазвичай робити не потрібно. Пацієнтам з тяжкими розладами ниркової функції (кліренс креатиніну < 20 мл /хв) і пацієнтам з тяжкими розладами функції печінки не рекомендується перевищувати добову дозу 10 мг бісопрололу фумарату.

*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.

Для хворих літнього віку корекція дозування бісопрололу не потрібна. Однак прийом препарату рекомендується розпочинати з найменшої можливої дози.

*Діти.*

Досвід застосування препарату дітям відсутній, тому застосування його не рекомендоване.

*Передозування.*

*Симптоми:* брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, бронхоспазм, гіпоглікемія. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату.

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

При передозуванні також були зафіксовані випадки розвитку атріовентрикулярної блокади III ступеня та запаморочення.

*Лікування:* припинити прийом препарату та провести підтримуюче та симптоматичне лікування. Є обмежені дані, що бісопролол тяжко піддається діалізу.

У разі необхідності забезпечити моніторинг дихальної функції; може бути показане штучне дихання.

При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад, ізопреналін) або  $\beta_2$ -адреноміметики та/або амінофілін.

При атріовентрикулярній блокаді II та III ступеня: інфузійне введення ізопреналіну; у разі необхідності – кардіостимуляція.

Погіршення стану при серцевій недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів, вазодилататорів.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю слід вводити ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках вводити штучного водія ритму.

При артеріальній гіпотензії: прийом судинозвужувальних препаратів та плазмозамінників, внутрішньовенне введення глюкагону.

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

### ***Побічні реакції.***

*З боку імунної системи:* поява антинуклеарних антитіл з такими специфічними клінічними симптомами як вовчакоподібний синдром, що зникав після припинення лікування.

*З боку психіки:* порушення сну, депресії, нічні кошмари, галюцинації.

*Порушення метаболізму:* підвищення рівня тригліцеридів у крові, гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* підвищена втомлюваність, виснаження, запаморочення\*, головний біль\*, втрата свідомості.

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

*З боку органів слуху:* погіршення слуху.

*З боку серця:* брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності, поява/посилення ознак серцевої недостатності.

*З боку судин:* відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія (особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю), погіршення перебігу хвороби Рейно, посилення наявної переміжної кульгавості, ортостатична гіпотензія.

*З боку дихальної системи:* бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою або з хронічними обструктивними захворюваннями легень в анамнезі, алергічний риніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, біль у животі, запор.

*З боку печінки:* підвищення печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) у плазмі крові, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, почервоніння, висипання, припливи, підвищену пітливість, випадання волосся,

$\beta$ -блокатори можуть спричиняти або загострювати псоріаз, псоріатичні висипання.

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

*З боку репродуктивної системи:* порушення потенції.

*Загальні розлади:* підвищена втомлюваність\*, астенія.

*Лабораторні дослідження:* підвищення рівнів тригліцеридів, печінкових ферментів (АЛТ, АСТ)\*.

\* 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 при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 5 блістерів в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** МерклеГмбХ.

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

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Німеччина.