

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

БИСОПРОЛОЛ-ЛФ

Торговое название

Бисопролол-ЛФ

Международное непатентованное название

Bisoprolol

Описание

Круглые таблетки 2,5 мг, покрытые оболочкой белого цвета, двояковыпуклой формы.

Круглые таблетки 5 мг и 10 мг, покрытые оболочкой желтого цвета, двояковыпуклой формы.

Состав

Каждая таблетка 2,5 мг содержит:

активное вещество: бисопролола фумарат – 2,5 мг;

вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон (тип А), кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, Опадрай II белый (тальк, макрогол 4000/ПЭГ 4000, титана диоксид, спирт поливиниловый частично гидролизованный).

Каждая таблетка 5 мг, 10 мг содержит:

активное вещество: бисопролола фумарат – 5 мг или 10 мг;

вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон (тип А), кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, Опадрай II желтый (тальк, макрогол 4000/ПЭГ 4000, титана диоксид, спирт поливиниловый частично гидролизованный, железа оксид желтый, хинолиновый желтый E104, апельсиновый желтый E110).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Селективные бета-блокаторы.

Код АТХ

C07AB07

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бисопролол – селективный бета₁-адреноблокатор без собственной симпатомиметической и значимой мембраностабилизирующей активности; оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах бета₁-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток Ca²⁺, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное

действие (урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). При увеличении дозы оказывает бета₂-адреноблокирующее действие. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в начале применения бета-адреноблокаторов в первые 24 ч увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета₂-адренорецепторов), которое через 1-3 сут возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.

Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 часа после приема внутрь. При назначении бисопролола 1 раз в сутки его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 часов благодаря 10-12-ти часовому периоду полувыведения из плазмы крови.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови (МОК), симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (имеет большее значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления (АД)) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней. Как правило, максимальное снижение артериального давления достигается через 2 недели после начала лечения.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярного (AV) проведения (преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через AV узел) и по дополнительным путям.

В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, при назначении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета₂-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки Na⁺ в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола. При применении в больших дозах оказывает блокирующий эффект на оба подтипа бета-адренорецепторов.

Фармакокинетика

Всасывание

Бисопролол почти полностью (более 90 %) всасывается из ЖКТ. Биодоступность, вследствие незначительного метаболизма «при первом прохождении» через печень (примерно 10 %) составляет около 90 % после приема внутрь. Прием пищи на биодоступность не влияет. Бисопролол характеризуется линейной кинетикой, причем концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 часа.

Распределение

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связь с белками плазмы достигает примерно 30 %.

Метаболизм

Бисопролол метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro* показывают, что метаболизм осуществляется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95 %), а изофермент CYP2D6 играет незначительную роль.

Выведение

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизменном виде (около 50 %) и метаболизмом печени (около 50 %) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/час. $T_{1/2}$ составляет 10-12 часов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

Показания для применения

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия).

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать внутрь один раз в сутки – утром, до завтрака, во время или после него, запивая небольшим количеством жидкости. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

У всех пациентов дозу подбирают индивидуально, прежде всего, с учетом ЧСС и состояния пациента, лечение следует начинать с низкой дозы и постепенно увеличивая, при необходимости.

Лечение артериальной гипертензии:

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сутки. При легких формах гипертензии (диастолическое давление до 105 мм. рт. ст.) может быть достаточно 2,5 мг 1 раз/сутки.

При необходимости, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз/сутки. Последующее увеличение дозы оправдано лишь в исключительных случаях. Максимальная суточная доза составляет 20 мг 1 раз/сутки.

Лечение ишемической болезни сердца (стенокардии):

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сутки. При необходимости, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз/сутки. Последующее увеличение дозы оправдано лишь в исключительных случаях. Максимальная суточная доза составляет 20 мг 1 раз/сутки.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения не ограничена во времени и зависит от типа и тяжести заболевания.

Лечение препаратом – особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца – не может быть резко прекращено, так как это может привести к обострению заболевания. При необходимости прекращения лечения, дозу следует снижать постепенно (например, снижение дозы вдвое с интервалом в неделю).

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек и печени

У пациентов с нарушениями функции печени или почек (легкой или средней тяжести) коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 20 мл/мин) и пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов следует проводить с особой осторожностью.

Опыт применения препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен, однако нет данных о необходимости изменения режима дозирования.

Пожилые люди

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Не рекомендуется использование препарата в педиатрии, в связи с отсутствием достаточного количества данных по применению препарата у детей.

Побочное действие

При приеме препарата имеется вероятность развития побочных реакций, которые классифицированы по системам органов и по частоте возникновения: очень часто $\geq 1/10$, часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко

< 1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; редко – потеря сознания.

Со стороны органов чувств: редко – нарушение зрения, нарушение слуха, уменьшение секреции слезной жидкости (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко – конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – синусовая брадикардия, часто – снижение АД, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, парестезии); нечасто – нарушение AV проводимости, ортостатическая гипотензия, декомпенсация ХСН, периферические отеки.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, диарея, запор; редко – гепатит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов – ларинго- и бронхоспазм; редко – заложенность носа.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин).

Со стороны кожных покровов: редко – реакция повышенной чувствительности (зуд, сыпь, крапивница), усиление потоотделения, гиперемия кожи, очень редко – псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечная слабость, судороги в икроножных мышцах, артралгия.

Со стороны мочеполовой системы: редко – эректильная дисфункция.

Психические нарушения: нечасто – нарушения сна, депрессия; редко – ночные кошмары, галлюцинации.

Общие нарушения: часто – астения, повышенная утомляемость.

Лабораторные показатели: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение уровня триглицеридов, в отдельных случаях – тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Прочие: «синдром отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

Противопоказания

- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов /минуту);
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (нет достаточных данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы);
- повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ.

Передозировка

Симптомы: наиболее часто – AV блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием

препарата и начать поддерживающую и симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии: внутривенное введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При выраженном снижении АД: внутривенное введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов.

При АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как изопреналин. В случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма.

При обострении течения ХСН: внутривенное введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в том числе бета₂-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: внутривенное введение декстрозы (глюкозы).

Применение при беременности и в период лактации

При беременности препарат Бисопролол-ЛФ следует рекомендовать к применению только в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода и/или ребенка.

Если лечение бисопрололом расценивается как необходимое, следует контролировать маточно-плацентарный кровоток, а также наблюдать за ростом и развитием плода. В случае появления неблагоприятных эффектов в отношении беременности и/или плода, следует рассмотреть альтернативные методы лечения.

Бисопролол может оказывать негативное влияние на течение беременности и/или плод/новорожденного. β-блокаторы снижают плацентарную перфузию, что может стать причиной задержки роста, внутриутробной гибели плода, аборта или преждевременных родов. У плода/новорожденного могут возникнуть побочные эффекты при использовании бисопролола (например, гипогликемия и брадикардия). В случае применения беременной бисопролола новорожденные в течение первых 3 дней должны наблюдаться, т.к. возможно возникновение гипогликемии и брадикардии.

Бисопролол не должен использоваться в период лактации. Выделение бисопролола с молоком кормящих женщин до сих пор не изучено. В экспериментах на животных не более 2 % от дозы было обнаружено в молоке.

Меры предосторожности и особенности применения

Не прерывайте лечение резко и не меняйте рекомендованную дозировку без предварительной консультации с врачом, т.к. это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозировку следует снижать постепенно.

Контроль за больными, принимающими Бисопролол-ЛФ, должен включать наблюдение за ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3-4 мес), ЭКГ, содержанием глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4-5 мес). У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4-5 мес).

Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд/мин.

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- Сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться;
- Строгая диета;
- Проведение десенсибилизирующей терапии;
- АВ блокада I степени;

- Стенокардия Принцметала;
- Нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов);
- Псориаз (в т.ч. в анамнезе).

Дыхательная система: при бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета₂-адреномиметиков.

Аллергические реакции: бета-адреноблокаторы, включая препарат Бисопролол-ЛФ, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

Общая анестезия: при проведении общей анестезии следует учитывать риск возникновения блокады бета-адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом Бисопролол-ЛФ перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 часов до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что вы принимаете препарат Бисопролол-ЛФ.

Феохромоцитома: у пациентов с опухолью надпочечников (феохромоцитомой) препарат Бисопролол-ЛФ может быть назначен только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.

Гипертиреоз: при лечении препаратом Бисопролол-ЛФ симптомы гиперфункции щитовидной железы (гипертиреоза) могут маскироваться.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Бисопролол не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автотранспортом и работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, при изменении дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

На эффективность и переносимость бисопролола может повлиять одновременный прием других лекарственных средств. Такое взаимодействие также может возникнуть, если между приемами лекарственных средств был короткий промежуток времени. Необходимо проинформировать врача о приеме других лекарственных средств, включая лекарства, приобретенные без рецепта.

Нерекомендуемые комбинации:

- Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): могут повышать негативное влияние на AV-проводимость и инотропную функцию миокарда.
- Антагонисты кальция типа верапамила, в меньшей степени - дилтиазема: негативное влияние на сократительную функцию миокарда и AV-проводимость. Внутривенное введение верапамила может привести к выраженной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы.
- Гипотензивные препараты с центральным механизмом действия (клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин): совместное применение может привести к ухудшению сердечной недостаточности. При комбинированной терапии внезапная отмена этих средств может повысить риск рефлекторной гипертензии.

Комбинации, требующие особой осторожности:

- Антагонисты кальция типа дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин): могут повышать риск возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность роста негативного влияния на инотропную функцию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.
- Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон): могут повышать негативное

влияние на АВ-проводимость.

- Парасимпатомиметики: совместное применение может привести к увеличению времени АВ-проводимости и повышению риска брадикардии.
- Бета-блокаторы местного действия (например, содержащиеся в глазных каплях для лечения глаукомы): действие бисопролола может усиливаться.
- Инсулин и пероральные гипогликемизирующие средства: усиливается действие этих препаратов. Признаки гипогликемии могут быть замаскированы. Подобное взаимодействие наиболее вероятно при применении неселективных бета-блокаторов.
- Средства для анестезии: повышается риск угнетения функции миокарда и возникновения артериальной гипотензии.
- Сердечные гликозиды (препараты наперстянки): могут снижать частоту сердечных сокращений и увеличивать время АВ-проводимости.
- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): могут ослаблять гипотензивный эффект бисопролола.
- Бета-симпатомиметики (например, изопреналин, добутамин): применение в комбинации с бисопрололом может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств.
- Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на альфа- и бета-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, обусловленных действием на альфа-адренорецепторы, приводя к повышению АД. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.
- Антигипертензивные средства, так же, как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) способны усиливать гипотензивный эффект бисопролола.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

- Мефлохин: может повышать риск развития брадикардии.
- Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Дозировка 5 мг: 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По три или пять контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по две или четыре контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Дозировка 10 мг: 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По три, пять или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по четыре контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Дозировка 2,5 мг: 10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке. По три, пять или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток; по две или четыре контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту.



Производитель

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4
Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by