

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **БІСОПРОЛОЛ-АСТРАФАРМ (BISOPROLOL-ASTRAPHARM)**

#### **Склад:**

*діюча речовина:* bisoprolol;

1 таблетка містить бісопрололу фумарату 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ C07A B07.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бісопролол – високоселективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Препарат має дуже низьку спорідненість із  $\beta_2$ -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із  $\beta_2$ -рецепторами, які беруть участь у метаболічній регуляції. Таким чином, бісопролол не впливає на опір дихальних шляхів і  $\beta_2$ -опосередковані метаболічні ефекти. Селективність бісопрололу щодо  $\beta_1$ -адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Бісопролол не має вираженого негативного інотропного ефекту.

Максимальний ефект бісопрололу настає через 3-4 години після прийому. Період

напіввиведення із плазми крові становить 10-12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового прийому препарату. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому.

При інтенсивній терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без хронічної серцевої недостатності бісопролол зменшує серцевий викид та потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню частоти серцевих скорочень та ударного об'єму. При тривалій терапії підвищений периферичний опір зменшується. Також в основі антигіпертензивного ефекту  $\beta$ -блокаторів лежить механізм дії зниження активності реніну у плазмі крові.

Бісопролол пригнічує реакцію на симпатoadренергічної активності, блокуючи кардіо- $\beta_1$ -рецептори. Це призводить до уповільнення серцебиття та зниження скорочувальної функції міокарда, що спричиняє зниження потреби міокарда в кисні. Завдяки цьому досягається бажаний ефект у пацієнтів зі стенокардією та ішемічною хворобою серця.

#### *Фармакокінетика.*

Після прийому внутрішньо більше 90 % бісопрололу адсорбується з травного тракту. Абсорбція не залежить від прийому їжі. 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.

Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: приблизно 50 % метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/годину. Завдяки тривалому періоду напіввиведення (10-12 годин) препарат зберігає терапевтичний ефект упродовж 24 годин при застосуванні 1 раз на добу.

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 – з серцевими глікозидами.

## ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату;
- гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму);
- синдром слабкості синусового вузла;
- 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;
- метаболічний ацидоз;
- нелікована феохромоцитома.

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

*Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.*

### Лікування хронічної серцевої недостатності

*Антиаритмічні засоби I класу (наприклад, хінідин, дізопірамід, 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 застосовують β-блокатори, може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.*

*Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (наприклад 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 їй передують 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 I класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон).* Можливе потенціювання ефекту атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

### Всі показання

*Антагоністи кальцію 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.

*β-блокатори місцевої дії (наприклад ті, 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 гіпоглікемічні засоби.* Посилення гіпоглікемічної дії. Блокада β-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.

*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 мають гіпотензивну дію (наприклад, трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин), можливе підвищення ризику артеріальної гіпотензії.

### Можливі комбінації.

*Мефлохін.* Можливе підвищення ризику розвитку брадикардії.

*Інгібітори МАО (за винятком інгібіторів МАО типу В).* Підвищення гіпотензивного ефекту  $\beta$ -блокаторів, але є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

*Рифампіцин.* Слабке зниження періоду напіввиведення бісопрололу, можливо, завдяки індукції ферментів печінки, що метаболізують лікарські засоби. Зазвичай коригування дози не потрібне.

*Похідні ерготаміну.* Загострення порушення периферичного кровообігу.

### **Особливості застосування.**

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності із застосуванням бісопрололу слід розпочинати із 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 такими захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу, тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції 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 у крові; симптоми гіпоглікемії можуть бути приховані;
- сувора дієта;
- проведення десенсибілізаційної терапії. Як і інші  $\beta$ -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 I ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- облітеруючі захворювання периферичних артерій (на початку терапії можливе посилення скарг);

– загальна анестезія.

До складу препарату входить лактоза. Хворим із встановленою непереносимістю деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати даний лікарський засіб.

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 у наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування  $\beta$ -блокаторів під час періопераційного періоду. Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими препаратами, яка може призвести до брадиаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації крововтрати. У разі відміни бісопрололу перед оперативним втручанням дозу слід поступово зменшити та припинити застосування препарату за 48 годин до загальної анестезії.

Комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію групи верапамілу або дилтіазему, з 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 з 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 препарат Бісопролол потрібно застосовувати з обережністю. У пацієнтів з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів лікування бісопрололом слід розпочинати з найнижчої можливої дози та 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) призначати після ретельного співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою призначати бісопролол тільки після призначення терапії  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі застосування бісопрололу.

При застосуванні бісопрололу може відзначатися 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. Зазвичай  $\beta$ -адреноблокатори зменшують плацентарний кровотік, що може спричиняти затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну загибель плода, 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 адреноблокатор.

У період вагітності препарат можна застосовувати 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 Бісопролол-Астрафарм у період годування груддю.

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

Відомо, що у пацієнтів з ішемічною хворобою серця бісопролол не впливав на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

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.***

Таблетки препарату Бісопролол-Астрафарм слід ковтати не розжовуючи, вранці натще, під час або після сніданку, запиваючи невеликою кількістю рідини.

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

Лікування слід розпочинати поступово з низьких доз із подальшим підвищенням дози. Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Бісопролол-Астрафарм по 5 мг) на добу. При нетяжкому ступені гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) підходить доза 2,5 мг.

За необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг (1 таблетка препарату Бісопролол-Астрафарм по 10 мг) на добу. Подальше збільшення дози виправдане лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

Коригування дози встановлюється лікарем індивідуально, залежно від частоти пульсу та терапевтичної користі.

*Хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у рідко необхідності – серцевими глікозидами.*

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ (або блокатори ангіотензивних рецепторів у разі непереносимості інгібіторів АПФ), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, діуретики і, у разі 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 стабільної хронічної серцевої недостатності препаратом Бісопролол-Астрафарм розпочинається відповідно до поданої нижче 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.

\* На початку терапії хронічної серцевої недостатності рекомендується застосовувати бісопролол у дозуванні 2,5 мг;

\*\* Застосовувати у відповідному дозуванні.

Максимальна рекомендована доза бісопрололу фумарату становить 10 мг 1 раз на добу.

Протягом фази титрування необхідний контроль за показниками життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) і симптомами прогресування серцевої недостатності. Симптоми можуть розвиватися з першого дня лікування.

*Модифікація лікування.*

Якщо максимальна рекомендована доза погано переноситься, можливе поступове зниження дози. Якщо під час фази титрування або після неї спостерігається поступове

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 завжди слід розглядати можливість повторної ініціації лікування бісопрололом.

Не слід припиняти лікування препаратом раптово, особливо пацієнтам з ішемічною хворобою серця, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. У разі необхідності лікування препаратом рекомендовано завершувати повільно, поступово знижуючи дозу (наприклад, зменшуючи дозу вдвічі щотижня).

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності зазвичай довготривале.

Курс лікування бісопрололом тривалий та залежить від природи та тяжкості хвороби.

*Пацієнти з печінковою та/або 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 із тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) і пацієнтів із тяжкою формою печінкової недостатності доза не повинна перевищувати добову дозу 10 мг препарату Бісопролол-Астрафарм. Є обмежені дані щодо застосування бісопрололу пацієнтам на діалізі. Необхідності змінювати режим дозування немає.

Хронічна серцева недостатність. Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю одночасно з порушеннями функції печінки 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 препарат не рекомендується застосовувати у 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. Відзначалися 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»).

### *Лікування.*

У випадку передозування слід негайно звернутися до лікаря.

При передозуванні припинити лікування препаратом та проводити 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 наступні загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, слід з обережністю вводити ізопреналін або інший препарат з 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, вазодилататорів.

При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад, ізопреналін),  $\beta_2$ -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 кінцівок, артеріальна гіпотензія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), ортостатична гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю).

*З боку нервової системи:* запаморочення\*, головний біль\*, синкопе/непритомність.

*З боку органів зору:* зниження сльозовиділення (слід 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  $\beta$ -блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.*

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

*З боку гепатобіліарної системи: 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 (АСТ, АЛТ).*

*Загальні розлади: астенія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), втомлюваність\*; нечасто – 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».

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

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

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БИСОПРОЛОЛ-АСТРАФАРМ**

**(BISOPROLOL-ASTRAPHARM)**

***Состав:***

*действующее вещество:* bisoprolol;

1 таблетка содержит бисопролола фумарата 5 мг или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; натрия кроскармеллоза; целлюлоза микрокристаллическая; магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской с одной стороны.

### **Фармакотерапевтическая группа.**

Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов. Код АТХ C07A B07.

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

Бисопролол – высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Не имеет внутренней симпатомиметической активности и клинически выраженных мембраностабилизирующих свойств. Препарат имеет очень низкое сродство с  $\beta_2$ -рецепторами гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также с  $\beta_2$ -рецепторами, участвующих в метилилической регуляции. Таким образом, бисопролол не влияет на сопротивление дыхательных путей и  $\beta_2$ -опосредованные метилилические эффекты. Селективность бисопролола относительно  $\beta_1$ -адренорецепторов распространяется за пределы терапевтического диапазона доз.

Бисопролол не имеет выраженного отрицательного инотропного эффекта.

Максимальный эффект бисопролола наступает через 3-4 часа после приема. Период полувыведения из плазмы крови составляет 10-12 часов, что приводит к 24-часовой эффективности после однократного приема препарата. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели приема.

При интенсивной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца без хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает сердечный выброс и потребность миокарда в кислороде благодаря уменьшению частоты сердечных сокращений и ударного объема. При длительной терапии повышенное периферическое сопротивление уменьшается. Также в основе антигипертензивного эффекта  $\beta$ -блокаторов лежит механизм действия снижения активности ренина в плазме крови.

Бисопролол угнетает реакцию симпатoadренергической активности, блокируя кардио- $\beta_1$ -рецепторы. Это приводит к замедлению сердцебиения и снижению сократительной функции миокарда, вызывающее снижение потребности миокарда в кислороде. Благодаря этому достигается желательный эффект у пациентов со стенокардией и ишемической болезнью сердца.

#### *Фармакокинетика.*

После приема внутрь больше 90 % бисопролола адсорбируется из пищеварительного тракта. Абсорбция не зависит от приема еды. Эффект первого прохождения через печень выражен в незначительной степени, что способствует высокой биодоступности – приблизительно 90 %. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 30 %. Объем распределения составляет 3,5 л/кг.

Бисопролол выводится из организма двумя путями: приблизительно 50 % метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов и выводится почками, 50 % выводится почками в неизмененном виде. Общий клиренс бисопролола составляет 15 л/ч. Благодаря длительному периоду полувыведения (10-12 часов) препарат сохраняет терапевтический эффект на протяжении 24 часов при применении 1 раз в сутки.

Через приблизительно одинаковое участие почек и печени в выведении этого препарата больным с почечной или печеночной недостаточностью дозу корректировать не нужно. Кинетика бисопролола линейная и не зависит от возраста.

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

Артериальная гипертензия.

Ишемическая болезнь сердца (стенокардия).

Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, в случае необходимости – с сердечными гликозидами.

### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к бисопрололу или к другим компонентам препарата;
- острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в состоянии декомпенсации, требующей инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением такой у пациентов с искусственным водителем ритма);
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- симптоматическая брадикардия;
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- тяжелая форма бронхиальной астмы или тяжелые хронические обструктивные заболевания легких;
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения или болезни Рейно;
- метаболический ацидоз;
- нелеченая феохромоцитома.

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

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

### Лечение хронической сердечной недостаточности

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон). Возможно потенцирование эффекта относительно атриовентрикулярной проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта.

#### Все показания

Антагонисты кальция (группы верапамила, в меньшей степени – дилтиазема).

Отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила у пациентов, применяющих β-блокаторы, может привести к выраженной гипотензии и атриовентрикулярной блокаде.

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 β-адренорецепторов, может повысить риск возникновения рикошетной гипертензии.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

### Лечение артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца (стенокардии).

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон). Возможно потенцирование эффекта атриовентрикулярной проводимости и усиление отрицательного инотропного эффекта.

#### Все показания

Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин). Возможно повышение риска возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность увеличения отрицательного влияния на инотропную функцию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон). Возможно потенцирование влияния на атриовентрикулярную проводимость.

β-блокаторы местного действия (например, которые содержатся в глазных каплях для лечения глаукомы). Возможно усиление системных эффектов бисопролола.

Парасимпатомиметики. Возможно увеличение времени атриовентрикулярной проводимости и повышение риска брадикардии.

Инсулин и пероральные гипогликемические средства. Усиление гипогликемического

действия. Блокада  $\beta$ -адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

*Средства для анестезии.* Повышение риска угнетения функции миокарда и возникновения артериальной гипотензии (см. раздел «Особенности применения»).

*Сердечные гликозиды.* Снижение частоты сердечных сокращений, увеличение времени атриовентрикулярной проводимости.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).* Возможно ослабление гипотензивного эффекта бисопролола.

*$\beta$ -симпатомиметики (например, орципреналин, изопреналин, добутамин).* Применение в комбинации с бисопрололом может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств. Для лечения аллергических реакций могут быть необходимы высокие дозы адреналина.

*Симпатомиметики, активирующие  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы (например, адреналин, норадреналин).* Возможно проявление опосредованного через  $\alpha$ -адренорецепторы сосудосуживающего эффекта, приводящего к повышению артериального давления и усилению перемежающей хромоты. Подобное взаимодействие вероятнее при применении неселективных  $\beta$ -блокаторов.

При совместном применении с антигипертензивными средствами и средствами, имеющих гипотензивное действие (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазин), возможно повышение риска артериальной гипотензии.

Возможны комбинации.

*Мефлохин.* Возможно повышение риска развития брадикардии.

*Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В).* Повышение гипотензивного эффекта  $\beta$ -блокаторов, но есть риск развития гипертонического криза.

*Рифампицин.* Слабое снижение периода полувыведения бисопролола, возможно, благодаря индукции ферментов печени, метаболизирующие лекарственные препараты. Обычно коррекция дозы не нужна.

*Производные эрготамина.* Обострение нарушения периферического кровообращения.

### **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, потому что это может привести к транзиторному ухудшению состояния. Инициирование и прекращение лечения бисопрололом требует регулярного мониторинга.

На сегодняшний день нет достаточного терапевтического опыта лечения хронической

сердечной недостаточности у пациентов со следующими заболеваниями и патологическими состояниями: сахарный диабет I типа, тяжелые нарушения функций почек, тяжелые нарушения функций 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 скрытыми;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизационной терапии. Как и другие  $\beta$ -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.

В состав препарата входит лактоза. Больным с установленной непереносимостью некоторых сахаров следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать данное лекарственное средство.

Необходимо обязательно предупредить врача-анестезиолога о применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов. У пациентов, которым планируется общая анестезия, применение  $\beta$ -блокаторов снижает случаи аритмии и ишемии миокарда на протяжении введения в наркоз, интубации и послеоперационного периода. Рекомендуется продолжать применение  $\beta$ -блокаторов во время периоперационного периода. Анестезиолог должен учитывать потенциальное взаимодействие с другими препаратами, которое может привести к брадиаритмии, рефлекторной тахикардии и снижению возможностей рефлекторного механизма компенсации кровопотери. В случае отмены бисопролола перед оперативными вмешательствами дозу следует постепенно уменьшить 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»).

Не смотря 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 весомых причин для проведения терапии. В случае необходимости препарат Бисопролол нужно

применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение бисопролола следует начинать с наиболее низкой возможной дозы и следить за состоянием пациента 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 потребовать более высоких доз  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

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

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

Симптомы тиреотоксикоза могут быть замаскированы на фоне применения бисопролола.

При применении бисопролола может отмечаться положительный результат при проведении допинг-контроля.

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

**Беременность.** Бисопролол имеет фармакологические свойства, которые могут вызывать вредное влияние на протекание беременности и/или развитие плода/новорожденного. Как правило,  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, который может вызывать задержку внутриутробного развития, внутриутробную гибель плода, непроизвольный аборт или преждевременные роды. Могут развиваться побочные эффекты у плода и новорожденного (например, гипогликемия, брадикардия). Если лечение  $\beta$ -блокаторами необходимо, желательно, чтоб бы это был  $\beta_1$ -селективный адреноблокатор.

В период беременности препарат можно применять только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Необходимо контролировать маточно-плацентарный кровоток и увеличение 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 относительно экскреции бисопролола в грудное молоко нет, поэтому не рекомендуется применять препарат Бисопролол-Астрафарм в период кормления грудью.

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

Известно, что у пациентов с ишемической болезнью сердца бисопролол не влияет на

способность управлять автотранспортом или другими механизмами.

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.**

Таблетки препарата Бисопролол-Астрафарм следует глотать не разжевывая, утром натощак, во время или после завтрака, запивая небольшим количеством жидкости.

*Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца (стенокардия).*

Лечение следует начинать постепенно с низких доз с дальнейшим повышением дозы. Рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таблетка препарата Бисопролол-Астрафарм по 5 мг) в сутки. При нетяжелой степени гипертензии (диастолическое давление до 105 мм рт. ст.) подходит доза 2,5 мг.

При необходимости суточную дозу можно повысить до 10 мг (1 таблетка препарата Бисопролол-Астрафарм по 10 мг) в сутки. Дальнейшее увеличение дозы оправдано только в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг в сутки.

Корректировка дозы устанавливается врачом индивидуально, в зависимости от частоты пульса и терапевтической пользы.

*Хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка в комбинации с ингибиторами АПФ, диуретиками, в случае необходимости – сердечными гликозидами.*

Стандартная терапия хронической сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ (или блокаторы ангиотензивных рецепторов в случае непереносимости ингибиторов АПФ), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, диуретики и, в при необходимости – сердечные гликозиды.

Бисопролол-Астрафарм назначают для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью без признаков обострения.

Терапию должен проводить врач с опытом лечения хронической сердечной недостаточности.

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности препаратом Бисопролол-Астрафарм начинается в соответствии с приведенной ниже схемы титрования и может корректироваться в зависимости от индивидуальных реакций организма.

- 1,25 мг\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки на протяжении 1 недели; если хорошо переносится, повысить до
- 2,5 мг\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки на протяжении следующей 1 недели; если хорошо переносится, повысить до
- 3,75 мг\*\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки на протяжении следующей 1 недели; если хорошо переносится, повысить к
- 5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки на протяжении следующих 4 недель; если хорошо

переносится, повысить до

– 7,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки на протяжении следующих 4 недель; если хорошо переносится, повысить до

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

\* В начале терапии хронической сердечной недостаточности рекомендуется применять бисопролол в дозировании 2,5 мг.

\*\* Применять в соответствующем дозировании.

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

В течение фазы титрования необходим контроль за показателями жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и симптомами прогрессирования сердечной недостаточности. Симптомы могут развиваться с первого дня лечения.

#### *Модификация лечения.*

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

Не следует прекращать лечение препаратом внезапно, особенно пациентам с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к ухудшению состояния пациента. В случае необходимости лечения препаратом рекомендуется завершать медленно, постепенно снижая дозу (например, уменьшая дозу вдвое каждую неделю).

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности обычно длительное.

Курс лечения бисопрололом длительный и зависит от природы и тяжести болезни.

*Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью.*

Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца. Для пациентов с нарушением функций печени или почек легкой и средней степени тяжести подбор дозы обычно делать не нужно. Для пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (клиренс креатинина меньше 20 мл/мин) и пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности доза не должна превышать суточную дозу 10 мг препарата Бисопролол-Астрафарм. Есть ограниченные данные относительно применения бисопролола пациентам на диализе. Необходимости изменять режим дозирования нет.

Хроническая сердечная недостаточность. Нет данных о фармакокинетике бисопролола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью одновременно с нарушениями функции печени или почек, поэтому увеличивать дозу необходимо с осторожностью.

*Пациенты пожилого возраста* не нуждаются в коррекции дозы.

## *Дети.*

Клинические данные относительно эффективности и безопасности применения бисопролола для лечения детей отсутствуют, поэтому препарат 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. На сегодня 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 дозы бисопролола, пациенты с сердечной недостаточностью могут быть более чувствительны к препарату. Поэтому лечение следует начинать с постепенным увеличением дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### *Лечение.*

В случае передозировки следует немедленно обратиться к врачу.

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

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

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), признаки ухудшения сердечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), признаки ухудшения сердечной недостаточности (у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), ощущение холода или онемения конечностей, артериальная гипотензия (у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца), ортостатическая гипотензия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью).

*Со стороны нервной системы:* головокружение\*, головная боль\*, синкопе/обморок.

*Со стороны органов зрения:* снижение слезовыделения (следует учитывать при ношении контактных линз), конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха:* ухудшение слуха.

*Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе, аллергический ринит.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея, запор.

*Со стороны кожи:* реакции гиперчувствительности, включая зуд, покраснение, сыпь; алопеция. При лечении  $\beta$ -блокаторами может наблюдаться ухудшение состояния больных псориазом в виде псориазической сыпи.

*Со стороны костно-мышечной системы:* мышечная слабость, судороги.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* гепатит.

*Со стороны репродуктивной системы:* нарушение потенции.

*Со стороны психики:* депрессия, нарушение сна, ночные кошмары, галлюцинации.

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

*Общие расстройства:* астения (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), утомляемость\*; нечасто – астения (у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца).

\* Касается только пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца. Эти симптомы обычно возникают в начале терапии, слабо выраженные и исчезают в течение первых 1-2 недель.

*В случае возникновения побочных явлений или нежелательных реакций необходимо немедленно проинформировать врача.*

**Срок годности.**

3 года.

**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, 3,6 или 9 блистеров в коробке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

ООО «АСТРАФАРМ».

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

Украина, 08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишнеевое, ул. Киевская, 6.