

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Бісопролол КРКА**

**(Bisoprolol KRKA)**

### **Склад:**

*діюча речовина:*

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг бісопрололу fumarату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий\* (Е 172), заліза оксид червоний\* (Е 172).

\* міститься у таблетках по 5 мг та 10 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 2,5 мг:* від білого до майже білого кольору овальні, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рискою з одного боку;

*таблетки по 5 мг:* світло коричнево-жовтого кольору овальні, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рискою з одного боку;

*таблетки по 10 мг:* світло коричнево-жовтого кольору круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з рискою з одного боку, зі скошеними краями.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ С07 АВ07.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Бісопролол – це високоселективний блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, який не проявляє

внутрішньосимпатоміметичної активності та відносної мембраностабілізуючої активності. Він демонструє низьку спорідненість тільки з бета<sub>2</sub>-адренорецепторами гладких м'язів бронхів та судин, а також із бета<sub>2</sub>-адренорецепторами, що відповідають за регуляцію метаболізму. Тому, як правило, не очікують, що бісопролол впливатиме на резистентність дихальних шляхів та метаболічні ефекти, опосередковані бета<sub>2</sub>-адренорецепторами. Його бета<sub>1</sub>-селективність поширюється за межі терапевтичного дозування.

### Фармакодинамічні ефекти

Як і у випадку з іншими бета<sub>1</sub>-блокаторами, механізм дії при гіпертензії є невідомим, але відомо, що бісопролол помітно пригнічує рівні реніну у плазмі крові.

У пацієнтів зі стенокардією блокада бета<sub>1</sub>-рецепторів знижує серцеву діяльність і таким чином зменшує потребу у кисні. Тому бісопролол є ефективним в усуненні або зменшенні симптомів стенокардії.

При інтенсивній терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без хронічної серцевої недостатності бісопролол знижує частоту серцевих скорочень та ударний об'єм і таким чином зменшує об'ємну швидкість потоку крові серця і споживання кисню. Підвищена на початковій стадії периферична резистентність знижується при постійному прийомі.

### Клінічна ефективність та безпека

Усього 2647 пацієнтів було включено до дослідження SIBIS II. 83 % (n = 2202) мали клас III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, 17 % (n = 445) – клас IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Вони мали стабільну симптоматичну систолічну серцеву недостатність (фракція викиду  35 %, на основі ехокардіографії). Загальна летальність була знижена з 17,3 % до 11,8 % (відносне зниження 34 %). Спостерігалось зменшення раптової смерті (3,6 % проти 6,3 %, відносне зниження 44 %) та зменшена кількість епізодів серцевої недостатності, що вимагали госпіталізації (12 % проти 17,6 %, відносне зниження 36 %). У результаті було продемонстровано значне покращення функціонального статусу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. На початку лікування та під час титрування дози бісопрололу мала місце госпіталізація через брадикардію (0,53 %), гіпотензію (0,23 %) та гостру декомпенсацію (4,97 %), але це відбувалося не частіше, ніж у групі плацебо (0 %, 0,3 % та 6,74 %). Кількість летальних випадків та інвалідності через інсульти за весь період дослідження становила 20 у групі прийому бісопрололу та 15 у групі плацебо.

У дослідженні SIBIS III брали участь 1010 пацієнтів віком  $\geq$  65 років з легкою та помірною виразністю хронічної серцевої недостатності (клас II або III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) та фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq$  35 %, які раніше не лікувалися інгібіторами АПФ, бета-блокаторами або блокаторами рецепторів ангіотензину. Пацієнтів лікували комбінацією бісопрололу та еналаприлу протягом 6-24 місяців після початкового 6-місячного лікування бісопрололом або еналаприлом.

Спостерігалася тенденція до частішої появи погіршення хронічної серцевої недостатності при застосуванні бісопрололу як початкового 6-місячного лікування. Жодної переваги початкового лікування бісопрололом або початкового лікуванням еналаприлом не було доведено під час аналізу популяції за протоколом. Обидві стратегії початку лікування хронічної серцевої недостатності продемонстрували наприкінці дослідження подібний відсоток первинного комбінованого летального наслідку та госпіталізації (32,4 % у групі первинного лікування бісопрололом проти 33,1 % у групі первинного лікування еналаприлом, популяція за

протоколом). Дослідження демонструє, що бісопролол також можна застосовувати пацієнтам літнього віку з хронічною серцевою недостатністю при легкій та помірній виразності хвороби.

*Фармакокінетика.*

### Абсорбція

Бісопролол абсорбується та має біологічну доступність близько 90 % після перорального введення.

### Розподіл

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

### Метаболізм та виведення

Бісопролол виводиться з організму двома шляхами. 50 % метаболізується у печінці до неактивних метаболітів, які потім виводяться нирками. Інші 50 % виводяться нирками у неметаболізованому вигляді. Загальний кліренс становить приблизно 15 л/год. Період напіввиведення з плазми крові становить 10-12 годин, що зберігає терапевтичний ефект впродовж 24 годин при застосуванні дози 1 раз на добу.

### Лінійність

Кінетика бісопрололу є лінійною і не залежить від віку.

### Особливі популяції

Коригування дози для пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок не потрібно. Фармакокінетику у пацієнтів зі стабільною хронічною серцевою недостатністю та з порушенням функції печінки або нирок не вивчали. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (клас III за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) рівні бісопрололу у плазмі є вищими, а період напіввиведення подовжений, порівняно зі здоровими добровольцями. Максимальна концентрація у плазмі крові в стабільному стані становить  $64 \pm 21$  нг/мл при щоденній дозі 10 мг, а період напіввиведення становить  $17 \pm 5$  годин.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

- Артеріальна гіпертензія.
- Ішемічна хвороба серця (стенокардія).
- Хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Протипоказання.*

Бісопролол протипоказаний для пацієнтів з:

- підвищеною чутливістю до бісопрололу або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- гострою серцевою недостатністю або протягом епізодів декомпенсації серцевої недостатності, що потребує внутрішньовенної інотропної терапії;
- кардіогенним шоком;
- Атриовентрикулярною (АВ) блокадою II або III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму);
- синдромом слабкості синусового вузла;
- виявленою синоатріальною блокадою;
- симптоматичною брадикардією (частота серцевих скорочень менше 60 ударів/хв перед початком терапії);
- симптоматичною гіпотензією (систоличний тиск крові < 100 мм рт. ст.);
- тяжкою бронхіальною астмою;
- тяжкими формами оклюзивної хвороби периферичних артерій або тяжкими формами синдрому Рейно;
- феохромоцитомою, яка не лікувалась (див. розділ «Особливості застосування»);
- метаболічним ацидозом.

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

#### Комбінації, які не рекомендуються

##### *Лікування хронічної серцевої недостатності*

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад, хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): можливе потенціювання ефекту атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

##### *Усі показання*

Антагоністи кальцію, такі як верапаміл та, меншою мірою, дилтіазем: негативний вплив на скорочувальну функцію та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу пацієнтам, яких лікують бета-блокаторами, може призвести до виразної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

Такі центрально діючі протигіпертензивні препарати як клонідин, метилдопа, моксонодин, рилменідин: супутнє застосування центрально діючих протигіпертензивних препаратів може посилити серцеву недостатність шляхом

зниження центрального симпатичного тону (зниження частоти серцевих скорочень та об'ємної швидкості потоку крові серця, розширення судин). Різке припинення прийому бета-блокатора може підвищити ризик «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 щодо атріовентрикулярної провідності та посилення негативного інотропного ефекту.

#### *Усі показання*

- Антагоністи кальцію дигідропіридинового типу, такі як ніфедипін, фелодипін та амлодипін: супутнє застосування підвищує ризик гіпотензії, не слід виключати підвищення ризику подальшого погіршення насосної функції шлуночків у пацієнтів із серцевою недостатністю.

- Протиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон): може посилитися вплив на час атріовентрикулярної провідності.

- Бета-блокатори місцевої дії (наприклад очні краплі для лікування глаукоми) можуть доповнити системні ефекти біспрололу.

- Парасимпатоміметичні препарати: супутнє застосування може подовжити час атріовентрикулярної провідності та спричинити брадикардію.

- Інсулін та пероральні протидіабетичні препарати: підвищення ефекту зниження цукру в крові. Блокада бета-адренорецепторів може маскувати симптоми гіпоглікемії.

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

- Дигіталісні глікозиди: зниження частоти серцевих скорочень, подовження часу атріовентрикулярної провідності.

- Нестероїдні протизапальні препарати: нестероїдні протизапальні препарати можуть зменшити гіпотензивний ефект біспрололу.

- Бета-симпатоміметичні препарати (наприклад орципреналін, ізопреналін, добутамін): комбінація з біспрололом може зменшити ефект обох препаратів. Для лікування алергічних реакцій можуть бути потрібні вищі дози адреналіну.

- Симпатоміметики, що активують бета- та альфа-адренорецептори (наприклад норадреналін, адреналін): підвищують тиск крові. Комбінація з біспрололом може розкрити опосередковані через альфа-адренорецептори судинозвужувальні ефекти цих препаратів, призводячи до підвищення тиску крові та загострюючи синдром Шарко. Такі взаємодії більш імовірні з неселективними бета-блокаторами.

Супутнє застосування з антигіпертензивними препаратами, а також з іншими препаратами з потенціалом до зниження артеріального тиску (наприклад трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазини) підвищує ризик гіпотензії.

## Комбінації, застосування яких слід зважити

- Мефлохін: підвищує ризик брадикардії.
- Інгібітори моноаміноксидази (за винятком інгібіторів MAO-B): посилюють гіпотензивний ефект бета-блокаторів, а також ризик гіпертонічного кризу.

При супутньому застосуванні препарату Бісопролол КРКА з похідними ерготаміну посилюється перфузія ушкодженої тканини. При супутньому застосуванні препарату Бісопролол КРКА з рифампіцином можливе зменшення періоду напіввиведення бісопрололу. Зазвичай жодного коригування дози не потрібно.

## **Особливості застосування.**

Бісопролол слід приймати з обережністю при:

- стабільній хронічній серцевій недостатності. Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності бісопрололом слід розпочинати зі спеціальної фази титрування;
- бронхоспазмі (бронхіальна астма, наявність в анамнезі обструктивних хвороб дихальних шляхів);
- цукровому діабеті з великими перепадами значень глюкози в крові; симптоми гіпоглікемії (наприклад тахікардія, прискорене серцебиття або підвищене потовиділення) можуть бути замасковані;
- суворій дієті;
- проведенні десенсибілізаційної терапії. Як і інші бета-блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та ускладнювати тяжкість анафілактичних реакцій. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект;
- АВ блокаді першого ступеня;
- стенокардії Принцметала; спостерігалися випадки коронарного спазму судин. Незважаючи на високу  $\beta$ 1-селективність, напади стенокардії не можуть бути повністю купіровані при призначенні бісопрололу пацієнтам зі стенокардією Принцметала.
- при оклюзивній хворобі периферичних артерій (посилення ускладнень може відбутися протягом початку терапії);
- загальній анестезії.

У пацієнтів, яким застосовують загальну анестезію, бета-блокада знижує частоту появи аритмії та ішемії міокарда під час індукції та інтубації і у післяопераційний період. Рекомендується, щоб підтримка бета-блокади продовжувалася протягом передопераційного періоду. Анестезіолог повинен знати про бета-блокаду через можливу взаємодію з іншими препаратами, що призводить до брадиаритмії, послаблення рефлекторної тахікардії та зниження рефлекторної здатності компенсувати втрату крові. Якщо вважається за необхідне припинити терапію бета-блокаторами до хірургічного втручання, це слід робити поступово та завершити приблизно за 48 годин до анестезії.

Немає жодного терапевтичного досвіду лікування серцевої недостатності бісопрололом у пацієнтів з такими хворобами та станами:

- інсулінозалежний цукровий діабет (типу I);
- тяжке порушення функції нирок;
- тяжке порушення функції печінки;
- рестриктивна кардіоміопатія;
- спадкова хвороба серця;
- гемодинамічно значущий органічний порок клапана;
- інфаркт міокарда у період останніх 3 місяців.

Комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію групи верапамілу або дилтіазему, з антиаритмічними препаратами I класу та з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються.

Незважаючи на те, що кардіоселективні бета-блокатори ( $\beta_1$ ) мають менший вплив на функцію легень порівняно з неселективними бета-блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх бета-блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У разі необхідності препарат Бісопролол КРКА слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів лікування бісопрололом слід розпочинати з найнижчої можливої дози та слід спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення нових симптомів (таких як задишка, непереносимість фізичних навантажень, кашель).

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних хворобах легень терапію бронходилататорами слід проводити супутньо. Іноді може мати місце підвищення резистентності дихальних шляхів у пацієнтів з астмою, тому може виникати необхідність у підвищенні дози бета-стимуляторів.

Як і інші бета-блокатори, бісопролол може підвищити як чутливість до алергенів, так і тяжкість анафілактичних реакцій. Лікування адреналіном не завжди дає очікуваний терапевтичний ефект.

Пацієнти з псоріазом або з таким в анамнезі повинні приймати бета-блокатори (наприклад бісопролол) тільки після ретельної оцінки користі та ризиків.

Пацієнтам з феохромоцитомою бісопролол не можна призначати до моменту блокади альфа-рецепторів.

Під час лікування бісопрололом симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані.

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

Початок лікування бісопрололом потребує моніторингу стану пацієнта.

Лікування бісопрололом не слід припиняти різко, за винятком крайньої необхідності, особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, оскільки це може призвести до тимчасового

погіршення стану серця.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність

Бісопролол може спричинити шкідливий вплив на вагітність та/або плід/новонародженого. Зазвичай блокатори бета-адренорецепторів знижують перфузію плаценти, що асоціюється з затримкою росту, внутрішньоматковою смертю, абортами або передчасними пологамі. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть мати місце у плода та новонародженого. Якщо лікування блокаторами бета-адренорецепторів необхідно, то бажано застосовувати бета<sub>1</sub>-селективний адреноблокатор.

Бісопролол не слід застосовувати у період вагітності без крайньої необхідності. Якщо лікування бісопрололом вважається за необхідне, слід перевіряти матково-плацентарний кровообіг та ріст плода. У випадку шкідливих ефектів на вагітність або плід слід розглянути альтернативне лікування. Слід ретельно контролювати стан новонародженого. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії, як правило, очікуються протягом перших 3 днів.

#### Годування груддю

Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко людини, тому під час лікування бісопрололом годування груддю не рекомендується.

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

У дослідженні з участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця бісопролол не впливав на здатність керування автомобілем. Однак у деяких пацієнтів здатність керувати автомобілем або складними механізмами може порушитися. Це можливо, зокрема, на початку лікування та після зміни дози препарату, а також у поєднанні з алкоголем.

## ***Спосіб застосування та дози.***

Для перорального застосування.

Таблетки препарату Бісопролол КРКА слід приймати вранці, можна під час прийому їжі. Їх слід ковтати з рідиною не розжовуючи. При необхідності таблетку можна поділити на рівні дози.

#### Дозування

##### *Артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця (стенокардія)*

Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Бісопролол КРКА по 5 мг) 1 раз на добу. При нетяжкому ступені гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт.ст.) підходить доза 2,5 мг.



При необхідності щоденну дозу можна збільшити до 10 мг (1 таблетка препарату Бісопролол КРКА по 10 мг) 1 раз на добу.

Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу.

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

Бісопролол КРКА слід застосовувати з обережністю пацієнтам з гіпертензією або ішемічною хворобою серця та хворобами, які виникають разом із серцевою недостатністю.

#### *Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки*

Для пацієнтів із порушенням функцій печінки або нирок легкого і середнього ступеня тяжкості підбір дози зазвичай робити не потрібно. Пацієнтам із тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) і пацієнтам із тяжкою формою печінкової недостатності доза не повинна перевищувати добову дозу 10 мг на добу. Є обмежені дані щодо застосування бісопрололу пацієнтам на діалізі. Необхідності змінювати режим дозування немає.

*Пацієнти літнього віку* не потребують коригування дози, але дози 5 мг на добу може бути достатнім для деяких пацієнтів; для інших дорослих дозу можна зменшити у випадках тяжких порушень функції нирок або печінки.

#### *Хронічна серцева недостатність*

Стандартне лікування хронічної серцевої недостатності включає інгібітор АПФ (або блокатор рецепторів ангіотензину у випадку непереносимості інгібіторів АПФ), бета-блокатор, діуретики та (у відповідних випадках) серцеві глікозиди. Пацієнти повинні мати стабільний стан (без гострої серцевої недостатності) на початку лікування бісопрололом.

Терапію повинен проводити лікар з досвідом лікування хронічної серцевої недостатності.

У період титрування та після нього можуть мати місце тимчасове посилення серцевої недостатності, гіпотензія або брадикардія.

#### *Період титрування*

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності бісопрололом потребує фази титрування.

Лікування бісопрололом слід розпочинати поступово, підвищуючи дозу залежно від індивідуальної реакції організму:

- 1,25 мг 1 раз на добу протягом 1 тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 2,5 мг 1 раз на добу протягом наступного тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 3,75 мг 1 раз на добу протягом наступного тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 5 мг 1 раз на добу протягом 4 наступних тижнів; якщо добре переноситься, збільшити до
- 7,5 мг 1 раз на добу протягом 4 наступних тижнів; якщо добре переноситься, збільшити до
- 10 мг 1 раз на добу під час підтримувальної терапії.

Бісопролол КРКА не підходить для початкового лікування хронічної серцевої недостатності, оскільки на початку лікування рекомендуються нижчі дози бісопрололу.

Максимальна рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на добу.

Протягом періоду титрування рекомендується ретельний моніторинг важливих показників життєдіяльності (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) та симптомів серцевої недостатності. Симптоми можуть з'явитися вже протягом першого дня терапії.

### Зміна схеми лікування

Якщо максимальна рекомендована доза не переноситься добре, можна застосувати поступове зниження дози.

У випадку тимчасового посилення серцевої недостатності, гіпотензії або брадикардії рекомендується повторний перегляд дозування супутнього препарату. Також може виникати необхідність у тимчасовому зменшенні дози бісопрололу або призупиненні застосування. Повторний початок та/або підвищення дози бісопрололу можливий, коли пацієнт знову досягне стабільного стану.

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності бісопрололом зазвичай є довготривалим.

Не слід припиняти лікування різко або змінювати рекомендовану дозу без попередньої консультації з лікарем, який призначає препарат, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. Якщо потрібно призупинити лікування, рекомендується поступове зниження дози, тому що різке припинення може призвести до гострого погіршення стану пацієнта.

### *Пацієнти з порушеннями функції нирок або печінки*

Немає інформації про фармакокінетику бісопрололу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та з порушенням функції печінки або нирок. Тому підвищення дози у таких популяціях слід проводити з особливою обережністю.

*Пацієнти літнього віку* не потребують коригування дози.

### *Діти.*

Застосування препарату дітям протипоказано через недостатність даних про безпеку та ефективність.

## ***Передозування.***

### Симптоми

При передозуванні (наприклад, щоденна доза 15 мг замість 7,5 мг) повідомляли про АВ блокаду третього ступеня, брадикардію та запаморочення. Як правило, найчастішими проявами, які очікують при передозуванні бета-блокаторами, є брадикардія, гіпотензія, бронхоспазм, гостра серцева недостатність та гіпоглікемія. Декілька випадків передозування бісопрололом (максимум 2000 мг) спостерігалось у пацієнтів, які страждали на гіпертензію та/або ішемічну хворобу серця. У них виникала брадикардія та/або гіпотензія; всі пацієнти одужали. Існує

велика індивідуальна варіабельність 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»).

### Контроль

При передозуванні лікування бісопрололом слід припинити і негайно проінформувати лікаря. Залежно від ступеня передозування, слід застосувати підтримувальне та симптоматичне лікування. Обмежена кількість даних вказує на те, що бісопролол майже не виводиться за допомогою діалізу.

**Брадикардія.** Введення внутрішньовенно атропіну. Якщо відсутня адекватна реакція у відповідь, можна обережно ввести ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може знадобитися трансвенозне введення штучного водія ритму.

**Гіпотензія.** Слід вводити внутрішньовенно рідини та судинозвужувальні препарати. Внутрішньовенне введення глюкагону може бути корисним.

**АВ блокада (другого або третього ступеня).** Стан пацієнтів слід контролювати та застосовувати інфузії ізопреналіну або трансвенозне введення кардіостимулятора.

**Гостре посилення серцевої недостатності.** Внутрішньовенне введення діуретиків, інотропних препаратів, вазодилаторів.

**Бронхоспазм.** Проведення бронходилататорної терапії, наприклад введення ізопреналіну, бета<sub>2</sub>-симпатоміметичних препаратів та/або амінофіліну.

**Гіпоглікемія.** Внутрішньовенне введення глюкози.

### **Побічні реакції.**

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ).

Порушення	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Психіатричні			розлади сну, депресія	нічні кошмари, галюцинації	
З боку нервової системи		запаморочення*, головний біль*		синкопе	
З боку органів зору				зниження сльозотоку (слід враховувати, коли пацієнт носить лінзи)	кон'юнктивіт
З боку органів слуху та рівноваги				розлади слуху	
З боку серця	брадикардія	Ознаки погіршення серцевої недостатності	розлади АВ провідності		

Судинні порушення		відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю)	ортостатична гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), артеріальна гіпотензія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця)		
Респіраторні, торакальні та медіастинальні			бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою або обструктивною хворобою дихальних шляхів в анамнезі	алергічний риніт	
З боку шлунково-кишкового тракту		нудота, блювання, діарея, запор			
З боку печінки та жовчовивідних шляхів				гепатит	
З боку шкіри та підшкірних тканин				реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, почервоніння, висипання і ангіоневротичний набряк	алопеція, при лікуванні бета-блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання
З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини			слабкість та спазми м'язів		
З боку статеві системи та молочних залоз				еректильна дисфункція	
Загальні розлади та порушення умов введення		астенія, втома*			
Дані лабораторного дослідження				підвищення рівня тригліцеридів, підвищення ферментів печінки (аланінаміно-трансферази, аспаратамін-отрансферази)	

\*Стосується тільки пацієнтів з гіпертензією або ішемічною хворобою серця. Ці симптоми головним чином з'являються на початку терапії. Вони, як правило, легкого ступеня та зазвичай зникають протягом перших 1-2 тижнів.

#### Звіт про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи та світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 3, або 5, або 6, або 9, або 10 блістерів у картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері; по 2, або 4, або 6 блістерів у картонній коробці.

По 15 таблеток у блістері; по 2, або 4, або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

ТАД Фарма ГмбХ/TAD Pharma GmbH.

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

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472, Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.