

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**21.11.2019 № 2320**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/3214/01/01**  
**№ UA/3214/01/02**

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

**БІСОПРОЛ®**  
**(BISOPROL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* бісопролол;

1 таблетка містить бісопрололу фумарату у перерахуванні на 100 % речовину 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, жовтий захід FCF (E 110), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 5 мг круглої форми з двоопуклою поверхнею, блідо-рожевого кольору, з рискою або без риси. На поверхні таблеток допускаються вкраплення;

таблетки по 10 мг круглої форми з плоскою поверхнею, з фаскою та рискою, блідо-рожевого кольору. На поверхні таблеток допускаються вкраплення.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ С07А В07.

**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 відносно  $\beta_1$ -адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Бісопролол не має вираженого негативного інотропного ефекту.

Максимальний ефект бісопрололу настає через 3–4 години після перорального прийому. Період напіввиведення з плазми становить 10–12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового прийому. 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 (ЧСС) та ударного об'єму. При тривалій терапії підвищений периферичний опір зменшується. Також в основі антигіпертензивного ефекту  $\beta$ -блокаторів лежить механізм зниження активності реніну в плазмі.

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

*Фармакокінетика.*

**Абсорбція.** Після прийому всередину більш ніж 90 % бісопрололу абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Абсорбція не залежить від прийому їжі. Ефект першого проходження становить  $\leq 10\%$ . Біодоступність – близько 90 %.

**Розподіл.** Об'єм озподілу дорівнює 3,5 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові – близько 30 %.

**Метаболізм та виведення.** Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/год. Завдяки тривалому періоду напіввиведення (10–12 годин) препарат зберігає терапевтичний ефект впродовж 24 годин при застосуванні один раз на добу.

**Лінійність.** Фармакокінетика бісопрололу лінійна, її показники не залежать від віку.

**Особливі групи пацієнтів.** Оскільки бісопролол виводиться із організму нирками та через печінку в рівній мірі, пацієнтам із порушенням функції печінки або порушенням функції нирок корекція режиму дозування не потрібна. Фармакокінетика у пацієнтів зі стабільною хронічною серцевою недостатністю та з порушенням функцій печінки або нирок не вивчалася. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу (за NYHA) рівень бісопрололу в плазмі крові вищий та період напіввиведення довший порівняно зі здоровими добровольцями. Максимальна концентрація у плазмі крові в рівноважному стані становить  $64 \pm 21$  нг/мл при добовій дозі 10 мг та періоді напіввиведення  $17 \pm 5$  год.

### **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.

#### **Противоказання.**

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II і 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;
- пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно;
- феохромоцитома, що не лікувалася;
- метаболічний ацидоз;
- підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів лікарського засобу.

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

*Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.*

##### 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.

##### Всі показання.

- Антагоністи кальцію (групи верапамілу, меншою мірою – дилтіазему): негативний вплив на скорочувальну функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу у пацієнтів, які приймають  $\beta$ -блокатори, може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади.

- Гіпотензивні препарати з центральним механізмом дії (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 йому передуватиме відміна блокаторів β-адренорецепторів, може підвищити ризик виникнення рикошетної гіпертензії.

*Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.*

Лікування артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця (стенокардії).

- Антиаритмічні засоби 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 такі, 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 гіпоглікемізуючі 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 препаратом Бісопрол® може призвести до зниження терапевтичного ефекту обох засобів. Для лікування алергічних реакцій можуть бути потрібні вищі дози адреналіну.

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

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

*Комбінації, що можливі.*

- Мефлоксин: можливе підвищення ризику розвитку брадикардії.

- Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B): підвищення гіпотензивного ефекту β-блокаторів, але є ризик розвитку гіпертонічного кризу.

### ***Особливості застосування.***

Лікування стабільної хронічної серцевої недостатності із застосуванням бісопрололу слід розпочинати з фази титрування.

Пацієнтам із ішемічною хворобою серця лікування не слід припиняти раптово без нагальної потреби, 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 серцевої недостатності у пацієнтів із такими захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу (інсулінозалежний), тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені вади серця, гемодинамічно значущі набуті клапанні вади серця, інфаркт міокарда протягом останніх 3 місяців.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам при таких станах:

- бронхоспазм (при бронхіальній астмі, обструктивних захворюваннях дихальних шляхів);
- цукровий діабет зі значними коливаннями рівня глюкози в крові, при цьому симптоми гіпоглікемії (тахікардія, серцебиття, пітливість) можуть бути приховані;
- сувора дієта;
- проведення десенсибілізуючої терапії. Як і інші β-блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та збільшувати важкість 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.

У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування β-блокаторів зменшує частоту виникнення аритмії та ішемії міокарда впродовж введення в наркоз, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування β-блокаторів під час періопераційного періоду. Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів β-адренорецепторів, оскільки лікар повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими препаратами, яка може призвести до брадіаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації крововтрати. У разі відміни бісопрололу перед оперативним втручанням дозу слід поступово знизити та припинити прийом препарату за 48 годин до загальної анестезії.

Комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію групи верапамілу або дилтіазему, із антиаритмічними препаратами 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 β-блокатори (β<sub>1</sub>) мають менший вплив на функцію легень порівняно із неселективними β-блокаторами, слід уникати їх застосування, як і всіх β-блокаторів, при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів, якщо немає вагомих причин для проведення терапії. У разі необхідності препарат Бісопрол® слід застосовувати з обережністю. У пацієнтів із обструктивними захворюваннями дихальних шляхів лікування бісопрололом слід розпочинати із найнижчої можливої дози. Необхідно спостерігати за станом пацієнтів щодо виникнення нових симптомів (таких як задишка, непереносимість фізичних навантажень, кашель).

При появі симптомів бронхіальної астми або інших хронічних обструктивних захворювань 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 β<sub>2</sub>-симпатоміметиків.

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

Пацієнтам із феохромоцитомою призначають Бісопрол® тільки після терапії α-адреноблокаторами.

Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі прийому препарату.

При застосуванні препарату Бісопрол® може відмічатись позитивний результат при проведенні допінг-контролю.

До складу таблеток Бісопрол® 5 мг та 10 мг входить лактоза, тому цей препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам з рідкісною вродженою непереносимістю галактози, з дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Таблетки Бісопрол® 5 мг та 10 мг містять барвник жовтий захід FCF (E 110), який може спричиняти алергічні реакції.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Бісопролол має фармакологічні властивості, які можуть спричинити шкідливий вплив на перебіг вагітності та/або розвиток плода/новонародженого. Як правило, β-адреноблокатори зменшують плацентарний кровотік, що може спричиняти затримку внутрішньоутробного розвитку, внутрішньоутробну смерть, мимовільний аборт або передчасні

пологи. Можуть розвинути ся побічні ефекти у плода та новонародженого (наприклад, гіпоглікемія, брадикардія). Якщо лікування β-блокаторами необхідне, бажано, щоб це був β<sub>1</sub>-селективний адrenoблокатор.

У період вагітності препарат застосовують тільки тоді, коли очікувана користь для жінки 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 Бісопрол® під час годування груддю.

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

У ході досліджень за участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця лікарський засіб не впливав на здатність керувати автомобілем. Однак в індивідуальних випадках препарат може вплинути на здатність керувати автотранспортом або працювати зі складними механізмами. Особливу увагу необхідно приділяти на початку лікування, при зміні дози препарату або при взаємодії з алкоголем.

### **Спосіб застосування та дози.**

Таблетки препарату Бісопрол® 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 Бісопрол® по 5 мг) на добу. При неважкому 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 Бісопрол® 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 разі необхідності – серцевими глікозидами.

Стандартна терапія хронічної серцевої недостатності: інгібітори АПФ (або блокатори ангіотензивних рецепторів у разі непереносимості інгібіторів АПФ), блокатори β-адренорецепторів, діуретики і, у разі необхідності – серцеві глікозиди.

Бісопрол® 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 Бісопрол® 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 Бісопрол<sup>®</sup>, таблетки, по 2,5 мг.

Максимальна рекомендована доза бісопрололу fumarату 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 препаратом Бісопрол<sup>®</sup> 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 Бісопрол<sup>®</sup>. 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 препарату для лікування дітей відсутні, тому не слід застосовувати препарат цієї категорії пацієнтів.

#### ***Передозування.***

##### *Симптоми.*

При передозуванні (наприклад, застосування добової дози 15 мг замість 7,5 мг) були зафіксовані випадки розвитку атріовентрикулярної блокади III ступеня, брадикардії та запаморочення. Найчастішими ознаками передозування β-блокаторами є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, гіпоглікемія і бронхоспазм. На даний час відомо декілька випадків передозування у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та/або ішемічною хворобою серця (максимальна доза – 2000 мг бісопрололу). Відмічалися брадикардія та/або артеріальна гіпотензія. Усі пацієнти одужали. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти із серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату. Тому лікування слід починати з поступовим збільшенням дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Лікування.*

При передозуванні припиняють лікування препаратом та проводять підтримуючу і симптоматичну терапію. Є обмежені дані, що бісопролол важко піддається діалізу. При підозрі на передозування відповідно до очікуваної фармакологічної дії та з огляду на рекомендації для інших β-блокаторів слід розглянути нижчезазначені загальні заходи.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю вводять ізопреналін або інший препарат із позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках може бути потрібне 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.***

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (частота не визначена за наявними даними).

*З боку серця.*

Дуже часто: брадикардія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю).

Часто: ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю).

Нечасто: 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).

*З боку нервової системи.*

Часто: запаморочення\*, головний біль\*.

Рідко: синкопе.

*З боку органів зору.*

Рідко: зниження сльозовиділення (треба враховувати при носінні контактних лінз).

Дуже рідко: кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху.*

Рідко: погіршення слуху.

*З боку дихальної системи.*

Нечасто: бронхоспазм у пацієнтів із бронхіальною астмою або обструктивними захворюваннями дихальних шляхів в анамнезі.

Рідко: алергічний риніт.

*З боку травного тракту.*

Часто: нудота, блювання, діарея, запор.

*З боку шкіри та сполучних тканин.*

Рідко: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, почервоніння, висипання.

Дуже рідко: алопеція. При лікуванні  $\beta$ -блокаторами може спостерігатись погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.

*З боку кістково-м'язової системи.*

Нечасто: м'язова слабкість, судоми.

*З боку печінки.*

Рідко: гепатит.

*З боку судинної системи.*

Часто: відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю).

Нечасто: ортостатична гіпотензія (у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю), артеріальна гіпотензія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

*З боку репродуктивної системи.*

Рідко: порушення потенції.

*Психічні розлади.*

Нечасто: депресія, порушення сну.

Рідко: нічні кошмари, галюцинації.

*Лабораторні показники.*

Рідко: підвищення рівня тригліцеридів у крові, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АСТ, АЛТ).

*Загальні розлади.*

Часто: 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.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**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 або 5 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 21.11.2019.



**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**21.11.2019 № 2320**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/3214/01/01**  
**№ UA/3214/01/02**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**БИСОПРОЛ®**  
**(BISOPROL)**

**Состав:**

*действующее вещество:* бисопролол;

1 таблетка содержит бисопролола фумарата в пересчете на 100 % вещество 5 мг или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, жёлтый закат FCF (E 110), магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 5 мг круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, бледно-розового цвета, с риской или без риски. На поверхности таблеток допускаются вкрапления;

таблетки по 10 мг круглой формы с плоской поверхностью, с фаской и риской, бледно-розового цвета. На поверхности таблеток допускаются вкрапления.

**Фармакотерапевтическая группа.** Селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.

Код АТХ С07А В07.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Бисопролол – высокоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор. Не имеет внутренней симпатомиметической активности и клинически выраженных мембраностабилизирующих свойств. Препарат обладает очень низким сродством к  $\beta_2$ -рецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к  $\beta_2$ -рецепторам, принимающим участие в метаболической регуляции. Таким образом, бисопролол не влияет на сопротивление дыхательных путей и  $\beta_2$ -опосредованные метаболические 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 перорального приема. Период полувыведения из плазмы составляет 10–12 часов, что приводит к 24-часовой эффективности после однократного приема. 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 за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема. При длительной терапии повышенное периферическое сопротивление уменьшается. Также в основе антигипертензивного эффекта  $\beta$ -блокаторов лежит механизм снижения активности ренина в плазме.

Бисопролол подавляет реакцию на симпатoadренергическую активность, блокируя кардио- $\beta_1$ -рецепторы. Это приводит к замедлению сердцебиения и снижению сократительной функции

миокарда, что уменьшает потребность миокарда в кислороде. Благодаря этому достигается желаемый эффект у пациентов со стенокардией и ишемической болезнью сердца.

#### *Фармакокинетика.*

*Абсорбция.* После приема внутрь более чем 90 % бисопролола абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Абсорбция не зависит от приема пищи. Эффект первого прохождения составляет  $\leq 10$  %. Биодоступность – около 90 %.

*Распределение.* Объем аспределения равен 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови – около 30 %.

*Метаболизм и выведение.* Бисопролол выводится из организма двумя путями: 50 % биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов и выводится почками, 50 % выводится почками в неизменном виде. Общий клиренс бисопролола составляет 15 л/ч. Благодаря длительному периоду полувыведения (10–12 часов) препарат сохраняет терапевтический эффект в течение 24 часов при применении один раз в сутки.

*Линейность.* Фармакокинетика бисопролола линейна, ее показатели не зависят от возраста.

*Особые группы пациентов.* Поскольку бисопролол выводится из организма почками и через печень в равной степени, пациентам с нарушением функции печени или нарушением функции почек коррекция режима дозирования не требуется. Фармакокинетика у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью и с нарушением функций печени или почек не изучалась. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса (по NYHA) уровень бисопролола в плазме крови выше и период полувыведения длиннее по сравнению со здоровыми добровольцами. Максимальная концентрация в плазме крови в равновесном состоянии составляет  $64 \pm 21$  нг/мл при суточной дозе 10 мг и периоде полувыведения  $17 \pm 5$  ч.

#### **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 – сердечными гликозидами.

##### ***Противопоказания.***

- Острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в состоянии декомпенсации, требующая инотропной терапии;
- кардиогенный шок;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением таковой у пациентов с искусственным водителем ритма);
- синдром слабости синусового узла;
- синоатриальная блокада;
- симптоматическая брадикардия;
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения или болезни Рейно;
- нелеченная феохромоцитома;
- метаболический ацидоз;
- повышенная чувствительность к бисопрололу или другим компонентам лекарственного средства.

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

*Комбинации, которые не рекомендуются применять.*

##### **Лечение хронической сердечной недостаточности.**

- 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 (группы верапамила, в меньшей степени – дилтиазема): негативное влияние на сократительную функцию миокарда и атриовентрикулярную проводимость. Внутривенное введение верапамила у пациентов, принимающих β-блокаторы, может привести к выраженной артериальной 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, пропafenон): 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 роста 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, те, что входят в состав глазных капель для лечения глаукомы): возможно усиление системных эффектов бисопролола.

- Парасимпатомиметики: возможно увеличение времени атриовентрикулярной проводимости и повышение риска брадикардии.

- Инсулин и пероральные гипогликемизирующие средства: усиление гипогликемического действия. Блокада β-адренорецепторов может маскировать симптомы гипогликемии.

- Средства для анестезии: повышается риск 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 снижение гипотензивного эффекта бисопролола.

- β-симпатомиметики (например, орципреналин, изопреналин, добутамин): применение в комбинации с препаратом Бисопрол® может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств. Для лечения аллергических реакций могут потребоваться более высокие дозы адреналина.

- Симпатомиметики, активирующие α- и β-адренорецепторы (например, адреналин, норадреналин): возможно проявление опосредованного через α-адренорецепторы сосудосуживающего эффекта, что приводит к повышению артериального давления и усилению перемежающейся хромоты. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных β-блокаторов.

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

*Комбинации, которые возможны.*

- Мефлохин: возможно повышение риска развития брадикардии.

- Ингибиторы MAO (за исключением ингибиторов MAO типа B): повышение гипотензивного эффекта β-блокаторов, но есть риск развития гипертонического криза.

#### **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 насущной необходимости, так как это может привести к транзиторному ухудшению состояния. Инициирование и прекращение лечения бисопрололом требует регулярного мониторинга.

В настоящее время нет достаточного терапевтического опыта лечения сердечной недостаточности у пациентов с такими заболеваниями и патологическими состояниями: сахарный диабет I типа (инсулинозависимый), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, гемодинамически значимые приобретенные 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, при этом симптомы гипогликемии (тахикардия, сердцебиение, потливость) могут быть скрытыми;
- строгая диета;
- проведение десенсибилизирующей 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.

Пациентам, у которых планируется общая анестезия, применение  $\beta$ -блокаторов уменьшает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время введения в наркоз, во время интубации и в послеоперационном периоде. Рекомендовано продолжение применения  $\beta$ -блокаторов в периоперационном периоде. Необходимо обязательно предупредить врача-анестезиолога о приеме блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, поскольку врач 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 оперативным вмешательством дозу следует постепенно снизить и прекратить прием 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»).

Несмотря 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 веских причин для проведения терапии. В случае необходимости препарат Бисопрол® следует применять с осторожностью. У пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей лечение бисопрололом следует начинать с самой низкой возможной дозы. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов в виду возможного возникновения новых симптомов (таких как одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель).

При появлении симптомов бронхиальной астмы или других хронических обструктивных заболеваний легких, показана сопутствующая терапия бронходилататорами. В некоторых случаях на фоне приема препарата пациенты с бронхиальной астмой из-за повышения резистентности дыхательных путей могут нуждаться в более высоких дозах  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

Больным псориазом (в т. ч. в анамнезе)  $\beta$ -блокаторы (например, бисопролол) назначают после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Пациентам с феохромоцитомой назначают Бисопрол® только после терапии  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Симптомы тиреотоксикоза могут быть замаскированы на фоне приема препарата.

При применении препарата Бисопрол<sup>®</sup> может отмечаться положительный результат при проведении допинг-контроля.

В состав таблеток Бисопрол<sup>®</sup> 5 мг и 10 мг входит лактоза, поэтому препарат не рекомендуется применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, с дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Таблетки Бисопрол<sup>®</sup> 5 мг и 10 мг содержат краситель желтый закат FCF (E 110), который может вызывать аллергические реакции.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

**Беременность.** Бисопролол имеет фармакологические свойства, которые могут оказать вредное влияние на течение беременности и/или развитие плода/новорожденного. Как правило, β-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может вызвать задержку внутриутробного развития, внутриутробную смерть, самопроизвольный аборт или преждевременные роды. Могут развиваться побочные эффекты у плода и новорожденного (например, гипогликемия, брадикардия). Если лечение β-блокаторами необходимо, желательно, чтобы это был β<sub>1</sub>-селективный адреноблокатор.

В период беременности препарат применяют только тогда, когда ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Необходимо контролировать маточно-плацентарный кровоток и рост 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 об экскреции бисопролола в грудное молоко нет, поэтому не рекомендуется применять препарат Бисопрол<sup>®</sup> во время кормления грудью.

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

В ходе исследований с участием пациентов с ишемической болезнью сердца лекарственное средство не влияло на способность управлять автомобилем. Однако, в индивидуальных 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 Бисопрол<sup>®</sup> 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 последующим повышением дозы. Рекомендованная доза составляет 5 мг (1 таблетка Бисопрол<sup>®</sup> 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 Бисопрол<sup>®</sup> по 10 мг) в сутки. Дальнейшее увеличение дозы оправдано лишь в исключительных случаях. Максимальная рекомендованная 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 ангиотензиновых рецепторов в случае непереносимости ингибиторов АПФ), блокаторы β-адренорецепторов, диуретики и, в случае необходимости - сердечные гликозиды.

Бисопрол<sup>®</sup> 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 Бисопрол<sup>®</sup>

начинается согласно представленной ниже схемы титрования и может корректироваться в зависимости от индивидуальной реакции организма.

- 1,25 мг\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение 1 недели; при хорошей переносимости увеличить до

- 2,5 мг\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели; при хорошей переносимости увеличить до

- 3,75 мг\* бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующей 1 недели; при хорошей переносимости увеличить до

- 5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4 недель; при хорошей переносимости увеличить до

- 7,5 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки в течение следующих 4 недель; при хорошей переносимости увеличить до

- 10 мг бисопролола фумарата 1 раз в сутки как поддерживающая терапия.

\* В начале терапии хронической сердечной недостаточности рекомендуется применять Бисопрол<sup>®</sup>, таблетки, по 2,5 мг.

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

На протяжении 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 корректировка 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 внезапно, особенно пациентам с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к ухудшению состояния пациента. В случае необходимости лечение препаратом рекомендуется завершать медленно, постепенно снижая дозу (например, уменьшая дозу вдвое еженедельно).

Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности обычно длительное.

Курс лечения препаратом Бисопрол<sup>®</sup> продолжительный и зависит от природы и тяжести болезни.

*Пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью.*

Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца. Для пациентов с нарушениями функции печени или почек легкой и средней степени тяжести подбор дозы обычно делать не нужно. Для пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) и пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности доза не должна превышать суточную дозу 10 мг препарата Бисопрол<sup>®</sup>. Есть ограниченные данные о применении бисопролола пациентам, находящимся на диализе. Необходимости изменять режим дозирования нет.

Хроническая сердечная недостаточность. Нет данных относительно фармакокинетики 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 корректировке дозы.

#### *Дети.*

Клинические данные относительно эффективности и безопасности применения препарата для лечения детей отсутствуют, поэтому не следует применять препарат этой категории пациентов.

#### ***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 данный момент известно несколько случаев передозировки у пациентов с артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца (максимальная доза – 2000 мг бисопролола). Отмечались брадикардия и/или артериальная гипотензия. Все пациенты выздоровели. Существует широкая вариабельность индивидуальной чувствительности к однократной высокой дозе бисопролола, пациенты с сердечной недостаточностью могут быть более чувствительны к препарату. Поэтому лечение следует начинать с постепенным увеличением дозировки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Лечение.*

При передозировке прекращают лечение препаратом и проводят поддерживающую и симптоматическую терапию. Есть ограниченные данные, что бисопролол трудно поддается диализу. При подозрении на передозировку в соответствии с ожидаемым фармакологическим действием и учитывая рекомендации для других  $\beta$ -блокаторов следует рассмотреть нижеуказанные общие мероприятия.

При брадикардии: внутривенное введение атропина. Если реакция отсутствует, с осторожностью вводят изопrenalин или другой препарат с положительным хронотропным эффектом. В исключительных случаях может быть необходимо 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 степеней: тщательное наблюдение и инфузионное введение изопrenalина или трансвенное введение кардиостимулятора.

При обострении хронической сердечной недостаточности: внутривенное введение диуретических средств, инотропных препаратов, вазодилаторов.

При бронхоспазме: бронхолитические препараты (например, изопrenalин),  $\beta_2$ -адреномиметики и/или аминофиллин.

При гипогликемии: внутривенное введение глюкозы.

#### ***Побочные реакции.***

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (частота не определена по имеющимся данным).

##### *Со стороны сердца.*

Очень часто: брадикардия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью).

Часто: признаки ухудшения сердечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью).

Нечасто: 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).

##### *Со стороны нервной системы.*

Часто: головокружение\*, головная боль\*.

Редко: синкопе.

##### *Со стороны органов зрения.*

Редко: снижение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз).

Очень редко: конъюнктивит.

##### *Со стороны органов слуха.*

Редко: ухудшение слуха.

##### *Со стороны дыхательной системы.*

Нечасто: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Редко: аллергический ринит.

##### *Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто: тошнота, рвота, диарея, запор.

*Со стороны кожи и соединительных тканей.*

Редко: реакции гиперчувствительности, включая зуд, покраснение, сыпь.

Очень редко: алопеция. При лечении β-блокаторами может наблюдаться ухудшение состояния больных псориазом в виде псориазического высыпания.

*Со стороны костно-мышечной системы.*

Нечасто: мышечная слабость, судороги.

*Со стороны печени.*

Редко: гепатит.

*Со стороны сосудистой системы.*

Часто: ощущение холода или онемения в конечностях, артериальная гипотензия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью).

Нечасто: ортостатическая гипотензия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), артериальная гипотензия (у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца).

*Со стороны репродуктивной системы.*

Редко: нарушение потенции.

*Психические расстройства.*

Нечасто: депрессия, нарушение сна.

Редко: ночные кошмары, галлюцинации.

*Лабораторные показатели.*

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

*Общие расстройства.*

Часто: 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 выражены и исчезают в течение первых 1-2 недель.

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

**Срок годности.** 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**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 или 5 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 21.11.2019.