ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Бісопролол КРКА
(Bisoprolol KRKA)

Склад:
діюча речовина:
1 таблетка містить 2,5 мг, або5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату
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 на одному боці;

таблетки по 5 мг: світло коричнево-жовтого кольору, овальні, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з рискою на одному боці;

таблетки по 10 мг: світло коричнево-жовтого кольору, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з рискою на одному боці, зі скошеними краями.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ С07 АВ07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.
Механізм дії
Бісопролол – це високоселективний блокатор бета-адренорецепторів, який не виявляє внутрішньосимпатоміметичної активності та відносної мембраностабілізуючої активності. Він демонструє низьку спорідненість тільки з бета-адренорецепторами гладких м’язів бронхів та судин, а також з бета-адренорецепторами, що відповідають за регуляцію метаболізму. Тому, як правило, не очікують, що бісопролол впливатиме на резистентність дихальних шляхів та метаболічні ефекти, опосередковані бета-адренорецепторами. Його бета-селективність розповсюджується поза діапазон терапевтичного дозування.
Фармакодинамічні ефекти
Як і у випадку з іншими β-блокаторами, механізм дії при гіпертензії є невідомим, але відомо, що бісопролол помітно пригнічує рівні реніну в плазмі.

У пацієнтів зі стенокардією блокада β-рецепторів знижує серцеву діяльність і таким чином зменшує потребу у кисні. Тому бісопролол є ефективним в усуненні або зменшенні симптомів стенокардії.
При однократному введенні пацієнтам 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

Всього 2647 пацієнтів було включено до дослідження CIBIS 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 смертність 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%). В 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 відбувалось не частіше, ніж в групі прийому плацебо (0%, 0,3% та 6,74%). Кількість летальних випадків та інвалідності через інсульти за весь період дослідження становила 20 в групі прийому бісопрололу та 15 в групі прийому плацебо.
В дослідженні CIBIS III брали участь 1010 пацієнтів віком ≥ 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 ≤ 35%, які раніше не лікувались 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. Спостерігалась 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 первинної комбінованої кінцевої точки смерті та госпіталізації (32,4% в групі первинного лікування бісопрололом проти 33,1% в 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 в 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 становить 10-12 годин, що справляє 24- годинний ефект після прийому дози 1 раз на день.

Лінійність

Кінетика бісопрололу є лінійною і не залежить від віку.

Особливі популяції

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

Клінічні характеристики.
Показання.

– Артеріальна гіпертензія.

– Ішемічна хвороба серця (стенокардія).

– Хронічна серцева недостатність зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (додатково до інгібіторів АПФ і діуретиків та, у разі необхідності, серцевих глікозидів).

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 вимагає внутрішньовенної інотропної терапії;
- кардіогенним шоком;
- AV блокадою другого або третього ступеня (без кардіостимулятора);
- синдромом слабкості синусового вузла;
- виявленоюсино-атріальною блокадою;
- симптоматичною брадикардією (частота серцевих скорочень менше ніж 60 ударів/хв перед початком терапії);
- симптоматичною гіпотензією (систолічний тиск крові < 100 мм рт. ст.);
- тяжкою бронхіальною астмою або тяжкою хронічною обструктивною дисфункцією легенів;
- тяжкими формами оклюзивної хвороби периферичних артерій або тяжкими формами синдрому Рейно;
- феохромоцитомою, яка не лікувалась;
- метаболічним ацидозом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

<u>Комбінації, які не рекомендуються</u>

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

Протиаритмічні препарати класу I (наприклад кінідин, дизопірамід; лідокаїн, фенітоїн; флекаїнід, пропафенон): може бути посилений вплив на час атріовентрикулярної провідності, а також негативний інотропний ефект.

Такі центрально діючі протигіпертензивні препарати, як клонідин, метилдопа, моксонодин, рилменідин:

супутнє застосування центрально діючих протигіпертензивних препаратів може посилити серцеву недостатність шляхом зниження центрального симпатичного тонусу (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

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 посилитись вплив на час атріовентрикулярної провідності.

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

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

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

Анестетики: послаблення рефлекторної тахікардії та підвищення ризику гіпотензії.

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

Нестероїдні протизапальні препарати: нестероїдні протизапальні препарати можуть зменшити гіпотензивний ефект бісопрололу.

β-симпатоміметичні препарати (наприклад ізопреналін, добутамін): комбінація з бісопрололом може зменшити ефект обох препаратів.

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

Мефлоквін: підвищує ризик брадикардії.

Інгібітори моноаміноксидази (за винятком інгібіторів МАО-В): 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 розпочинатись 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;
- строгому пості;
- терапії десенсибілізації;
- AV блокаді першого ступеня;
- стенокардії Прінцметала;
- при оклюзивній хворобі периферичних артерій (підсилення ускладнень може відбутись 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 постопераційний період. Рекомендується, щоб підтримка бета-блокади продовжувалась протягом періопераційного періоду. Анестезіолог повинен знати про бета-блокаду через можливу взаємодію з іншими препаратами, що призводить до брадіаритмії, 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 значимий органічний порок клапана;
- інфаркт міокарда в період останніх 3 місяців.

Комбінація бісопрололу з антагоністами кальцію такими як верапаміл або дилтіазем, з протиаритмічними препаратами класу I та з центральнодіючими антигіпертензивними препаратами зазвичай не рекомендується.

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних хворобах легенів терапію бронходилататорами слід проводити супутньо. Іноді може мати місце підвищення резистентності дихальних шляхів у пацієнтів з астмою, тому може бути необхідно підвищити дозу 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.

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 пологами. Побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія) можуть мати місце у плода та новонародженого. Якщо лікування блокаторами бета-адренорецепторів є необхідним, то бажано застосовувати селективні блокатори бета-адренорецепторів.
Бісопролол не слід застосовувати під час 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 виділяється цей препарат у грудне молоко людини. Тому годування груддю не рекомендується під час лікування бісопрололом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.
В дослідженні за участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця бісопролол не впливав на здатність керування автомобілем. Однак у деяких пацієнтів здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами може порушитись. 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, 5 мг) 1 раз на день.
При необхідності щоденну дозу можна збільшити до 10 мг (1 таблетка препарату Бісопролол КРКА, 10 мг) 1 раз на день.
Максимальна рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на день.
Режим дозування змінюється та коригується індивідуально лікарем, в залежності від стану пацієнта.
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 з останньою стадією порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) або функції печінки доза не повинна перевищувати 10 мг бісопрололу 1 раз на день.
Пацієнти літнього віку
В нормі жодного коригування дозування не потрібно, але дози 5 мг на день може бути достатнім для деяких пацієнтів; для інших дорослих дозу можна знизити 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.
Рекомендовано, щоб лікар- мав певний досвід у контролюванні хронічної серцевої недостатності.
В період титрування та після нього можуть мати місце тимчасовепосилення серцевої недостатності, гіпотензі 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 день протягом 1 тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 2,5 мг 1 раз на день протягом наступного тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 3,75 мг 1 раз на день протягом наступного тижня; якщо добре переноситься, збільшити до
- 5 мг 1 раз на день протягом 4 наступних тижнів; якщо добре переноситься, збільшити до
- 7,5 мг 1 раз на день протягом 4 наступних тижнів; якщо добре переноситься, збільшити до
- 10 мг 1 раз на день під час підтримувальної терапії.

Бісопролол КРКА не підходить для початкового лікування хронічної серцевої недостатності, так як на початку лікування рекомендуються нижчі дози бісопрололу.
Максимальна рекомендована доза становить 10 мг 1 раз на день.
Протягом періоду титрування рекомендується ретельний моніторинг важливих показників життєдіяльності (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) та симптомів серцевої недостатності. Симптоми можуть з'явитись 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 бути необхідно тимчасово знизити дозу бісопрололу або призупинити прийом. 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 в таких популяціях слід проводити з особливою обережністю.
Пацієнти літнього віку
Не потрібно жодного 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 AV-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) спостерігалося 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 є, ймовірно, дуже чутливими. Тому для цих пацієнтів обов'язкове поступове підвищення дози відповідно до схеми 4.2.
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 позитивними хронотропними властивостями. При деяких обставинах може знадобиться трансвенозна установка кардіостимулятора.
Гіпотензія. Слід вводити внутрішньовенно рідини та судинозвужувальні препарати. Може бути корисним внутрішньовенний глюкагон.
AV блокада (другого або третього ступеня). Стан пацієнтів слід контролювати та застосовувати інфузії ізопреналіну або трансвенозну установку кардіостимулятора.
Гостре посилення серцевої недостатності. Внутрішньовенне введення діуретиків, інотропних препаратів, вазодилататорів.
Бронхоспазм. Проведення бронходилататорної терапії, наприклад введення ізопреналіну, бета-симпатоміметичних препаратів та/або амінофіліну.
Гіпоглікемія. Внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.
Найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %).
Гідрохлоротіазид може спричинювати або посилювати гіповолемію, що може призводити до порушення електролітного балансу.
Для класифікації частоти виникнення побічних реакцій використовувалася така термінологія: дуже часто (1 /10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (1/1000, <1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000).

Порушення	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Психіатричні			розлади сну, депресія	нічні кошмари, галюцинації	
З боку нервової системи		запаморочення*, головний біль*		синкопа	
З боку очей				зниження сльозотоку (слід враховувати, коли пацієнт носить лінзи)	кон'юнктивіт
З боку органів слуху та рівноваги				розлади слуху	
Серцево-судинні порушення	брадикардія	посилення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння в кінцівках, ортостатична гіпотензія	розлади AV-провідності, ортостатична гіпотензія		
Респіраторні, торакальні та медіастинальні			бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою або обструктивною хворобою дихальних шляхів в анамнезі	алергічний риніт	

З боку шлунково-кишкового тракту З боку печінки та жовчовивідних шляхів		нудота, блювання, діарея, запор		гепатит	
З боку шкіри та підшкірних тканин				реакції підвищеної чутливості (свербіж, гіпергідроз, припливи, висип)	бета-блокатори можуть спровокувати або посилити псоріаз або спричинити подібний до псоріазу висип, алопецію
З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини			слабкість та спазми м'язів		
З боку статевої системи та молочних залоз				розлади з боку потенції	
Загальні розлади та порушення умов введення		астенія, втома*			
Дані лабораторного дослідження				підвищення рівня тригліцеридів, підвищення ферментів печінки (аланінаміно-трансферази, аспартатамін-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.

При появі будь-якого побічного ефекту або небажаної реакції слід проінформувати лікаря.

Термін придатності. 2 роки.

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; по1, 2, 3, 5, 6, 9 або 10 блістерів у картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері; по 2, 4 або 6 блістерів у картонній коробці.
По 15 таблеток у блістері; по 2, 4 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

ТАД Фарма ГмбХ, Німеччина/

TAD Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472, Куксхавен/

Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven.