ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Коронал

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000943-200916
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Коронал.

Международное непатентованное наименование: бисопролол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

	5 мг	***10 мг***
активное вещество		
Бисопролола фумарат	5,0 мг	10,0 мг
вспомогательные вещества		
ядро:		
Целлюлоза микрокристаллическая	133,0 мг	128,0 мг
Крахмал кукурузный	7,50 мг	7,50 мг
Натрия лаурилсульфат	1,0 мг	1,0 мг
Кремния диоксид коллоидный	2,0 мг	2,0 мг
Магния стеарат	1,50 мг	1,50 мг
пленочная оболочка:		
Гипромеллоза	6,40 мг	6,40 мг
Макрогол 400	1,28 мг	1,28 мг
Титана диоксид	2,30 мг	2,30 мг
Краситель Железа оксид желтый (Е 172)	0,02 мг	-
Краситель Железа оксид красный (Е 172)	-	0,02 мг

Описание

Таблетки 5 мг: круглые двояковыпуклые светло-желтого цвета таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 10 мг: круглые двояковыпуклые светло-розового цвета таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: бета$_1$-адреноблокатор селективный.

Код АТХ: C07AB07.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Селективный бета$_1$-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в покое и при нагрузке). Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах бета$_1$-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ), снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает сердечную проводимость и возбудимость, снижает сократительную способность миокарда).

При увеличении дозы оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в начале применения препарата, в первые 24 ч. после приема внутрь, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета$_2$-адренорецепторов), через 1 - 3 суток возвращается к исходному значению, а при длительном применении снижается.

Антигипертензивное действие связано с уменьшением ударного объема сердца, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина) и центральной нервной системы (ЦНС), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления (АД)) и в итоге уменьшением периферических симпатических влияний.

Максимальный эффект бисопролола достигается через 3 – 4 ч. после приема внутрь. Максимальное снижение АД достигается через 2 недели после начала лечения.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС, снижения сократимости сердечной мышцы, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии и повышает переносимость физической нагрузки. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания

цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма, замедлением атриовентрикулярной (АВ) проводимости и проводимости по дополнительным путям. При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета$_2$-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия (Na^+) в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола.

Фармакокинетика

Всасывание

Бисопролол почти полностью (> 90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта, эффект «первичного» прохождения через печень незначителен (приблизительно 10 %), что приводит к высокой биодоступности, достигающей приблизительно 90 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию бисопролола.

Распределение

Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1 - 3 ч., связь с белками плазмы крови составляет около 30 %.

Метаболизм и выведение

50 % бисопролола метаболизируется в печени по окислительному пути без последующей конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые затем выводятся почками. 50 % бисопролола выводится почками в неизмененном виде. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro,* показывают, что биспоролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95%), также незначительную роль в метаболизме бисопролола играет изофермент CYP2D6.

Общий клиренс препарата составляет приблизительно 15 л/ч. Период полувыведения составляет 10 – 12 ч., что обеспечивает эффективность препарата на протяжении 24 ч. при приеме один раз в день.

Линейность

Бисопролол демонстрирует линейную фармакокинетику, которая не зависит от возраста пациента.

Особые группы пациентов

Поскольку выведение бисопролола происходит в равной степени через почки и печень, у пациентов с нарушением функции печени или почек легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ;
- кардиогенный шок;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- атриовентрикулярная (АВ) блокада II - III степени (без искусственного водителя ритма);
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия (менее 60 уд./мин);
- выраженное снижение АД (систолическое АД менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- бронхиальная астма тяжелой степени;
- феохромоцитома (без применения альфа-адреноблокаторов);
- одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (за исключением ингибиторов МАО типа В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно;
- период грудного вскармливания;
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Печеночная недостаточность тяжелой степени, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин), феохромоцитома (с применением

альфа-адреноблокаторов), сахарный диабет в стадии декомпенсации, АВ-блокада I степени, стенокардия Принцметала, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или пороки клапанов сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, хроническая сердечная недостаточность с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, псориаз, депрессия (в том числе в анамнезе), тяжелые аллергические реакции в анамнезе, беременность, проведение десенсибилизирующей иммунотерапии аллергенами и экстрактами аллергенов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

При беременности бисопролол назначают только по строгим показаниям в индивидуальных случаях, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Бисопролол может оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного. Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте, что может стать причиной замедления роста плода, внутриутробной смерти, прерывания беременности или преждевременных родов. У плода и/или новорожденного возможно развитие нежелательных реакций (например, гипогликемии и брадикардии). При необходимости лечения бета-адреноблокаторами предпочтительно применение бета$_1$-селективных адренорецепторов.

Если лечение бисопрололом признано необходимым, следует тщательно наблюдать за состоянием маточно-плацентарного кровотока и темпами роста плода. В случае развития неблагоприятных реакций у матери или плода следует рассмотреть возможность альтернативного лечения. Новорожденный ребенок должен находиться под наблюдением. Появление симптомов гипогликемии и брадикардии обычно следует ожидать в течение первых 3 дней жизни ребенка.

Период грудного вскармливания

Применение бисопролола в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Данные о проникновении в грудное молоко и безопасности бисопролола для грудных детей отсутствуют. Если применение бисопролола признано необходимым в период лактации, грудное вскармливание должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, утром, независимо от времени приема пищи.

Начальная доза составляет 2,5 - 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 20 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени или почек

У пациентов с нарушением функции печени/почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы обычно не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелым нарушением функции печени суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг.

Опыт применения бисопролола у пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен, данные о коррекции дозы отсутствуют.

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Дети

В виду отсутствия достаточных данных по эффективности и безопасности, применение бисопролола у пациентов младше 18 лет противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

В данном разделе представлены различные типы побочных реакций согласно классификации поражения органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно - правовой деятельности MedDRA. Частота побочных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100), редко (≥ 1/10000 и < 1/1000) и очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения. В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания согласно частоте их возникновения.

Нарушения психики: нечасто – нарушения сна, депрессия; редко – галлюцинации, ночные «кошмары».

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; редко – обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – уменьшение секреции слезной жидкости (следует учитывать у пациентов, пользующихся контактными линзами); очень редко – конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – нарушение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – брадикардия, нарушение АВ-проводимости, усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ощущение холода или онемения в конечностях, снижение АД; нечасто – ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или с наличием в анамнезе обструктивного заболевания дыхательных путей; редко – аллергический ринит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – реакции гиперчувствительности (кожный зуд, кожная сыпь, гиперемия кожи); очень редко – псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечная слабость, судороги.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: редко - нарушение потенции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость; нечасто – астения.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипертриглицеридемия.

* У пациентов с артериальной гипертензией и стенокардией данные симптомы появляются часто в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и, как правило, проходят в течение 2 недель после начала лечения.

Передозировка

Симптомы: выраженная брадикардия, АВ-блокада, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, бронхоспазм, гипогликемия.

Лечение: поддерживающая симптоматическая терапия: при АВ-блокаде – внутривенно 1-2 мг атропина или адреналина, возможна временная постановка кардиостимулятора; при снижении АД – пациенту следует принять горизонтальное положение с приподнятым положением нижних конечностей, если нет признаков отека легких – внутривенно вводят плазмозамещающие растворы, при неэффективности – введение адреналина, допамина,

добутамина (для поддержания хронотропного и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности – сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при бронхоспазме – бета$_2$-адреностимуляторы ингаляционно; при гипогликемии – раствор глюкозы внутривенно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуемые комбинации

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) группы верапамила и в меньшей степени группы дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут оказывать отрицательное влияние на АВ-проводимость и сократительную способность миокарда.

Внутривенное введение верапамила пациентам, получающим лечение бета-адреноблокаторами, может привести к значительному снижению АД и АВ-блокаде.

Гипотензивные лекарственные препараты центрального действия (например, клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) при совместном применении с бисопрололом могут снизить ЧСС и сердечный выброс, а также вызвать вазодилатацию вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена бета-адреноблокаторов может повысить риск развития синдрома «отмены» («рикошетного» подъема АД).

Комбинации, требующие особой осторожности

БМКК дигидропиридинового ряда, такие как нифедипин, фелодипин, амлодипин, при одновременном применении с бисопрололом могут повысить риск резкого снижения АД. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью нельзя исключить риск дальнейшего ухудшения насосной функции желудочков сердца.

Применение антиаритмических средств класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) на фоне лечения бисопрололом может отрицательно влиять на АВ-проводимость и снижать сократительную способность миокарда.

Одновременное применение антиаритмических средств класса III (например, амиодарона) и бисопролола ассоциировано с повышенным риском развития нарушений АВ-проводимости.

Одновременное применение бисопролола и парасимпатомиметических препаратов (например, пилокарпина, холина альфосцерата) может повышать риск развития нарушений АВ-проводимости и брадикардии.

Бета-адреноблокаторы для местного применения (например, глазные капли для лечения глаукомы) могут усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД и ЧСС).

Сахароснижающее действие инсулина и гипогликемических средств может усиливаться при совместном применении с бисопрололом. Блокада бета-адренорецепторов может маскировать симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД) у пациентов с сахарным диабетом.

Фенитоин при внутривенном введении и лекарственные средства для ингаляционной анестезии повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность значительного снижения АД (см. раздел «Особые указания»).

Применение сердечных гликозидов совместно с бисопрололом способствует снижению ЧСС и повышает риск развития брадикардии и/или АВ-блокады.

Антигипертензивное действие бисопролола ослабляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (задержка ионов натрия и блокада синтеза простагландинов почками), глюкокортикостероиды и эстрогены (задержка ионов натрия).

Бисопролол в комбинации с бета-симпатомиметическими средствами (изопреналин и добутамин) может ослаблять терапевтический эффект обоих препаратов.

Симпатомиметики, активирующие бета- и альфа-адренорецепторы, в комбинации с бисопрололом могут вызвать повышение АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Одновременное применение бисопролола с гипотензивными средствами, а также с другими препаратами, способными снижать АД (например, трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, фенотиазинами) повышает риск чрезмерного снижения АД.

Одновременное применение бисопролола с ингибиторами МАО противопоказано (за исключением ингибиторов МАО типа В), вследствие значительного усиления антигипертензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Вероятность нарушений сердечного автоматизма, проводимости и сократимости миокарда увеличивается (взаимно) на фоне комбинированной терапии хинидиновыми препаратами (мефлохин, хлорохин) и бисопрололом.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики, в том числе сультоприд), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства, угнетающие активность центральной нервной системы, в комбинации с бисопрололом могут провоцировать нарушения сердечного ритма, брадикардию и снижение АД.

Отмечается снижение антигипертензивного действия бисопролола на фоне применения адреналина и норадреналина.

При одновременном применении с баклофеном или амифостином отмечается усиление антигипертензивного действия.

Особые указания

На начальном этапе терапии бисопрололом пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача.

Нельзя резко прерывать лечение и менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом из-за опасности развития синдрома «отмены» (тяжелых аритмий и инфаркта миокарда). Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (снижают дозу на 25 % в 3-4 дня).

Контроль за пациентами, принимающими бисопролол, должен включать измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем 1 раз в 3 - 4 месяца), регистрацию электрокардиограммы, определение концентрации глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. У пожилых пациентов рекомендуется контролировать функцию почек.

Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости обязательного информирования врача при ЧСС менее 50 уд./мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у пациентов с отягощенным анамнезом по бронхолегочным заболеваниям.

Примерно у 20 % пациентов со стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины – тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов снижена.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При применении бисопролола у пациентов с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

При тиреотоксикозе бисопролол может скрывать клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена бисопролол у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить патологическую симптоматику.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов бисопролол практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном применении клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены бисопролола.

У пациентов, получающих бисопролол, на фоне отягощенного аллергологического анамнеза может наблюдаться усиление тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии, а также отсутствие терапевтического эффекта обычных доз адреналина из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену бисопролола проводят за 48 ч до начала проведения общей анестезии. Если пациент принял препарат перед операцией, ему следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (в том числе резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания лекарственных средств, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного снижения АД или брадикардии.

Пациентам с бронхоспастическими заболеваниями следует назначать кардиоселективные бета-адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных лекарственных средств. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного понижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), АВ-блокады, необходимо уменьшить дозу препарата Коронал или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при появлении признаков депрессии.

Бисопролол следует отменять перед исследованием содержания катехоламинов в крови и моче, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты; определении титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

По 10 или 15 таблеток в блистере из PVC/PE/PVDC-AL или в блистере из Al/Al. По 1, 3, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток или по 2 или 4 блистера по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Препарат нельзя применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Владелец регистрационного удостоверения

Зентива а.с., Словацкая Республика.

Эйнштейнова 24, 851 01 Братислава, Словацкая Республика.

Производитель

Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика.

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00.

Факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации И.К. Айриян