

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Коронал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Коронал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: бисопролол.

Коронал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг бисопролола (в виде фумарата).

Коронал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг бисопролола (в виде фумарата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Коронал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые светло-желтого цвета таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой.

Коронал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые светло-розового цвета таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Коронал показан к применению у взрослых пациентов.

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии;
- хроническая сердечная недостаточность.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия

Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС) и состояния пациента.

Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза при обоих показаниях – 20 мг.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и при необходимости сердечных гликозидов. Предварительным условием для лечения препаратом Коронал является стабильная ХСН без признаков обострения.

Начало лечения ХСН препаратом Коронал требует обязательного проведения фазы титрования дозы и регулярного врачебного контроля.

Фаза титрования дозы

Лечение ХСН препаратом Коронал начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т. е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в сутки. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу бисопролола следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в сутки. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 2 недели. Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, возможно снижение дозы.

Максимальная рекомендованная доза – 10 мг 1 раз в сутки.

Если пациент плохо переносит максимальную рекомендованную дозу препарата, то следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

Во время фазы титрования рекомендуется регулярный контроль артериального давления (АД), ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН.

Во время фазы титрования или после нее могут возникнуть временное ухудшение течения ХСН, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Коронал или его отмена. После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы либо возобновить лечение.

Для обеспечения соответствующего процесса титрования на начальных этапах лечения рекомендуется применять бисопролол в лекарственной форме таблетки по 2,5 мг.

Продолжительность лечения при всех показаниях к применению

Лечение препаратом обычно является долговременным.

Отмена препарата

Препарат следует отменять постепенно, так как внезапное прекращение лечения может привести к резкому ухудшению состояния пациента.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

У пациентов с нарушениями функции печени/почек легкой или средней степени тяжести коррекции дозы обычно не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени суточная доза бисопролола не должна превышать 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов должно осуществляться с особой осторожностью.

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

Пожилые пациенты

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с ХСН

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 1 типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или заболеваниями клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Дети

Ввиду отсутствия достаточных данных по эффективности и безопасности, применение бисопролола у пациентов младше 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать 1 раз в сутки, утром, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- кардиогенный шок;
- острая сердечная недостаточность;
- ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора);
- синоатриальная блокада;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженная брадикардия (менее 60 уд./мин) до начала терапии;

- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения, синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- проведение десенсибилизирующей терапии;
- стенокардия Принцметала;
- гипертиреоз;
- сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови;
- АВ блокада I степени;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- псориаз;
- рестриктивная кардиомиопатия;
- врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями;
- ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев;
- нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени;
- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- нетяжелые формы бронхиальной астмы;
- бронхоспазм (в анамнезе);
- аллергические реакции (в анамнезе);
- обширные хирургические вмешательства и общая анестезия;
- строгая диета;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

Контроль пациентов

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

Не следует резко прерывать лечение бисопрололом или менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца.

Прекращение терапии, синдром отмены

Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), так как отмечалось утяжеление приступов стенокардии, развитие инфаркта миокарда и возникновение желудочковых аритмий у пациентов с ИБС при внезапном прекращении приема бета-адреноблокаторов. Если прекращение лечения необходимо, то дозу бисопролола следует снижать постепенно. В случае значительного утяжеления стенокардии или развития острого коронарного синдрома следует временно возобновить прием бисопролола.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Бета-адреноблокаторы не должны применяться при декомпенсированной ХСН до тех пор, пока состояние пациента не стабилизировалось.

На начальных этапах применения бисопролола пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию. При урежении ЧСС в покое менее 50–55 уд./мин следует уменьшить дозу или прекратить прием бисопролола.

Как и другие бета-адреноблокаторы, бисопролол может вызывать удлинение интервала PQ на ЭКГ. Следует с осторожностью применять бисопролол у пациентов с АВ-блокадой I степени.

Неселективные бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность ангинозных приступов у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала) вследствие опосредованной альфа-адренорецепторами вазоконстрикции коронарной артерии. Кардиоселективные бета₁-адреноблокаторы (включая бисопролол) при вазоспастической стенокардии следует применять с осторожностью.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения бисопролола у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом 1 типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или заболеваниями клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

Заболевания дыхательной системы

Несмотря на то, что селективные бета₁-адреноблокаторы в меньшей степени влияют на функцию дыхательной системы, чем неселективные бета-адреноблокаторы, пациентам с ХОБЛ и нетяжелыми формами бронхиальной астмы бисопролол следует назначать с особой осторожностью и только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. У пациентов с ХОБЛ бисопролол следует назначать в наименьшей возможной дозе, и пациентов следует тщательно наблюдать на предмет появления новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что может потребовать применения более высокой дозы бета₂-адреномиметиков.

Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия

Не рекомендуется без явной необходимости прекращать прием бисопролола в периоперационном периоде (так как блокада бета-адренорецепторов снижает риск возникновения аритмий и ишемии миокарда во время вводного наркоза и интубации). Анестезиолог должен быть информирован о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы (так как существует вероятность взаимодействия бисопролола с другими лекарственными средствами с последующим развитием тяжелых брадиаритмий, уменьшением рефлекторной тахикардии и снижением рефлекторной способности компенсировать кровопотерю). При необходимости прерывания терапии бисопрололом перед хирургическим вмешательством препарат следует отменять постепенно и закончить его прием примерно за 48 часов до анестезии.

Феохромоцитома

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол может быть назначен только на фоне применения альфа-адреноблокаторов. При применении бисопролола у пациентов с феохромоцитомой существует риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

Тиреотоксикоз

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

Реакции повышенной чувствительности

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. Применение обычных терапевтических доз эпинефрина (адреналина) на фоне приема бета-адреноблокаторов не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации.

Псориаз

При решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом (в том числе в анамнезе) следует тщательно соотнести предполагаемую пользу от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза.

Судороги при гипогликемии

Тяжелая гипогликемия может привести к возникновению судорог, особенно при передозировке бета-адреноблокаторов (см. раздел 4.9.).

Контактные линзы

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Лечение ХСН

Антиаритмические средства класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV-проводимость и снижать сократительную способность миокарда.

Все показания к применению бисопролола

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) группы верапамила и в меньшей степени группы дилтиазема при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к нарушению AV-проводимости и снижать сократительную способность миокарда.

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

Гипотензивные лекарственные средства центрального действия (например, клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) при совместном применении с бисопрололом могут снижать 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).

При одновременном применении бисопролола с лекарственными средствами, которые могут вызвать остановку синусового узла (амиодарон, дигоксин, дилтиазем, верапамил, флекаинид, ивабрадин), возможна остановка синусового узла.

Финголимод может усилить отрицательный хронотропный эффект бета-адреноблокаторов и привести к выраженной брадикардии. Одновременное применение финголимода и бисопролола не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения финголимода и бисопролола требуется тщательное наблюдение за состоянием пациента. Рекомендуется начинать комбинированную терапию в условиях стационара и осуществлять соответствующий мониторинг (показан длительный контроль ЧСС, по меньшей мере, до утра следующего дня после первого одновременного приема финголимода и бисопролола).

Комбинации, требующие особой осторожности

Лечение артериальной гипертензии и стенокардии

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин; флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать АВ-проводимость и сократительную способность миокарда.

Все показания к применению бисопролола

БМКК дигидропиридинового ряда, такие как нифедипин, фелодипин, амлодипин, при одновременном применении с бисопрололом могут повысить риск резкого снижения АД. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск дальнейшего последующего ухудшения сократительной функции миокарда.

Одновременное применение антиаритмических средств III класса (например, амиодарона) и бисопролола могут усиливать нарушение АВ-проводимости.

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

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

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться при совместном применении с бисопрололом. Симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД) у пациентов с сахарным

диабетом могут маскироваться за счет блокады бета-адренорецепторов. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов. Фенитоин при внутривенном введении и лекарственные средства для ингаляционной анестезии повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность значительного снижения АД (см. раздел 4.4.).

Применение сердечных гликозидов совместно с бисопрололом может приводить к снижению ЧСС и повышать риск развития брадикардии и/или AV-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.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на бета- и альфа-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием альфа-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Антигипертензивные средства, так же как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины), могут усиливать гипотензивный эффект бисопролола. Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

При одновременном применении бисопролола с дилтиаземом увеличивается риск развития депрессии.

Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В) могут усиливать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Алкалоиды спорыньи

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения. Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения.

Фармакокинетические взаимодействия

В фармакокинетических исследованиях не выявлены взаимодействия бисопролола с тиазидными диуретиками (такими как гидрохлоротиазид) и циметидином.

Бисопролол не оказывал эффекта на фармакокинетику теофиллина.

Рифампин увеличивает метаболический клиренс и укорачивает период полувыведения бисопролола, однако коррекции дозы препарата не требуется.

Бисопролол не влияет на протромбиновое время у пациентов, получающих стабильную дозу варфарина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фармакологические эффекты бисопролола могут оказать неблагоприятное воздействие на течение беременности и организм плода/новорожденного. В целом, бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте, что может приводить к задержке роста плода, рождению ребенка меньших параметров, чем ожидается для данного гестационного возраста, внутриутробной гибели плода, выкидышу или преждевременным родам. У плода и новорожденного могут развиваться нежелательные явления (например, гипогликемия и брадикардия). При необходимости лечения бета-адреноблокаторами предпочтение следует отдавать селективным бета₁-адреноблокаторам.

При беременности бисопролол следует применять только в случае абсолютной необходимости, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск развития побочных эффектов у плода и/или новорожденного.

Следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка. В случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода рекомендуется применять альтернативные методы терапии. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни у новорожденного могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Лактация

По данным доклинических исследований бисопролол и/или его метаболиты экскретируются в молоко лактирующих крыс. Неизвестно, экскретируется ли бисопролол в грудное молоко у человека. Поэтому прием бисопролола не рекомендуется женщинам в период грудного вскармливания. Если прием бисопролола в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания согласно частоте их возникновения.

Психические нарушения: нечасто – нарушения сна*, депрессия*, эмоциональная лабильность**; редко – галлюцинации, ночные «кошмары»*.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение*, головная боль*, парестезия; редко – синкопе, амнезия**.

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: редко – нарушение слуха**, звон в ушах**.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – брадикардия (у пациентов с ХСН); часто – усугубление симптомов ХСН (у пациентов с ХСН); нечасто – нарушение AV-проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией); частота неизвестна – остановка синусового узла у пациентов с предрасполагающими факторами (например, пожилые пациенты или пациенты, имеющие в анамнезе брадикардию, дисфункцию синусового узла или AV-блокаду).

Нарушения со стороны сосудов: часто – ощущение холода или онемения в конечностях, обострение синдрома перемежающейся хромоты и синдрома Рейно, выраженное снижение АД (особенно у пациентов с ХСН); нечасто – ортостатическая гипотензия.

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 желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея, запор; нечасто – боль в животе.

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

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

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани: часто – артропатия; нечасто – мышечная слабость, судороги мышц.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – эректильная дисфункция, фибропластическая индукция полового члена**.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*; нечасто – увеличение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипертриглицеридемия; частота неизвестна – тромбоцитопения.

* 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 1–2 недель после начала лечения.

** Нежелательные реакции, которые отмечались при применении бета-адреноблокаторов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная Служба по надзору в сфере здравоохранения

адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Головокружение, выраженная брадикардия, АВ-блокада, выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, бронхоспазм, гипогликемия, возникновение судорог при

гипогликемии, остановка синусового узла. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, пациенты с ХСН обладают более высокой чувствительностью.

Лечение

При возникновении передозировки прежде всего необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии: внутривенное введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью вводят препараты с положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная установка электрокардиостимулятора.

При выраженном снижении АД: в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов, возможно введение глюкагона.

При АВ блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, показано инфузионное введение бета-адреномиметиков (таких как эпинефрин); в случае необходимости – установка электрокардиостимулятора.

При ухудшении течения ХСН: внутривенное введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в том числе бета₂-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии или возникновении судорог при гипогликемии: введение декстрозы (глюкозы) перорально или внутривенно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB07.

Селективный бета₁-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Бисопролол в терапевтических дозах обладает незначительным сродством к бета₂-адренорецепторам внутренних органов (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), а также к бета₂-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол (в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов) в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие бета₂-адренорецепторы, и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме. Выраженность атерогенного действия бисопролола не отличается от действия пропранолола. В

терапевтических дозах бисопролол блокирует бета₁-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и неявно выраженное инотропное действие. Бисопролол уменьшает ЧСС в покое и при нагрузке, замедляет атриовентрикулярную проводимость, уменьшает возбудимость миокарда. Снижает сердечный выброс, в незначительной степени снижает ударный объем. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, снижает активность ренина плазмы крови.

В начале лечения в первые 24 ч после приема бисопролола общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов). Через 1–3 суток ОПСС возвращается к исходному. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается.

Максимальный гемодинамический эффект достигается через 3–4 ч после приема внутрь. При применении 1 раз в сутки терапевтический эффект бисопролола сохраняется в течение 24 ч благодаря 10–12-часовому периоду полувыведения из плазмы крови.

Бисопролол обладает такими же электрофизиологическими эффектами как и другие бета-адреноблокаторы. В электрофизиологических исследованиях бисопролол урежал ЧСС, увеличивал время проведения и рефрактерные периоды синоатриального и атриовентрикулярного узлов. Отмечается удлинение интервалов RR и PQ, а также скорректированного интервала QT (QTc) на ЭКГ (в пределах нормальных значений).

Бисопролол оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие.

Механизм антигипертензивного действия бисопролола изучен не полностью. *Антигипертензивный эффект* может быть связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением содержания ренина в плазме крови и активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты в ответ на снижение АД и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2–5 дней, максимальное снижение АД достигается, как правило, через 2 недели после начала лечения. *Антиангинальный эффект* обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС, незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. При однократном применении у пациентов с ИБС без признаков ХСН бисопролол снижает ЧСС, ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового узла и эктопического водителя ритма и замедлением атриовентрикулярного проведения (преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через атриовентрикулярный узел) и по дополнительным путям.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Бисопролол почти полностью (> 90 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность бисопролола вследствие незначительной метаболизации при первом прохождении через печень (примерно 10%) составляет около 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность бисопролола. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1–3 ч.

Бисопролол демонстрирует линейную фармакокинетику, которая не зависит от возраста пациента, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг.

Распределение

Объем распределения составляет 3,5 л/кг, связь с белками плазмы крови составляет около 30 %.

Биотрансформация

Метаболизируется в печени по окислительному пути без последующей конъюгации с образованием неактивных метаболитов. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro*, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95%), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

Элиминация

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизмененном виде (около 50%) и метаболизмом в печени (около 50%) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 10–12 ч.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В исследовании у пациентов с почечной недостаточностью (средний КК 28 мл/мин) было показано, что снижение КК сопровождается увеличением $C_{\max}$, AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и $T_{1/2}$ бисопролола. Поскольку клиренс бисопролола в равной степени осуществляется почками и печенью, существенной кумуляции бисопролола у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести не отмечается. В случае почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 20 мл/мин) кумуляция может происходить, и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени отмечается высокая вариабельность и значительное замедление элиминации по сравнению со здоровыми людьми ($T_{1/2}$ бисопролола составляет от 8,3 до 21,7 ч). Клинически значимые различия фармакокинетики между пациентами с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлены. В случае выраженной печеночной недостаточности кумуляция может происходить, и доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста отмечается незначительное увеличение некоторых фармакокинетических показателей ($T_{1/2}$, AUC, $C_{\max}$) бисопролола по сравнению с молодыми пациентами, предположительно в связи с возрастным снижением почечного клиренса. Однако эти различия не являются клинически значимыми и не требуют коррекции дозы бисопролола.

Пациенты с ХСН

У пациентов с ХСН III функционального класса по классификации NYHA были отмечены более высокое содержание бисопролола в плазме крови и увеличенный $T_{1/2}$ по сравнению со здоровыми добровольцами. $C_{\max}$ бисопролола в плазме крови в равновесном состоянии составляет 64 ± 21 нг/мл при суточной дозе 10 мг; $T_{1/2}$ составляет 17 ± 5 ч. Фармакокинетика бисопролола у пациентов с ХСН и сопутствующим нарушением функции печени или почек не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Коронал, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (Е 172)

Коронал, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Макрогол 400

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный (Е 172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ-алюминиевой фольги или в блистере из алюминиевой фольги (Алю/Алю). По 1, 3, 6 или 10 блистеров по 10 таблеток или 2 или 4 блистера по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещены в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Санофи Россия»

125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000867)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Коронал доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
<https://eec.eaeunion.org/>.