

# ИНСТРУКЦИЯ

(для пациентов)

по медицинскому применению лекарственного препарата КАС N°12 от 03.12.15

## КОРОНАЛ (CORONAL)

18 12. 2015 1262

*Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш перед началом приема лекарственного препарата. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его снова. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен лично Вам, поэтому не следует передавать его другим лицам. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.*

**Торговое название препарата:** КОРОНАЛ

**Международное непатентованное название:** бисопролол

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### СОСТАВ

**Таблетки 5 мг:**

Активное вещество:

Бисопролола фумарат 5 мг

Вспомогательные вещества:

*Ядро:* целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат (E487), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470).

*Оболочка:* гипромеллоза (E464), макрогол 400 (E1521), титана диоксид (E 171), краситель оксид железа желтый (E 172).

**Таблетки 10 мг:**

Активное вещество:

Бисопролола фумарат 10 мг

*Ядро:* целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат (E487), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470).

*Оболочка:* гипромеллоза (E464), макрогол 400 (E1521), титана диоксид (E 171), краситель железа оксид красный (E 172).

### ОПИСАНИЕ

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

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

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета 1- адреноблокатор селективный

**Код АТХ: С07АВ07**

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета1-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Обладает лишь незначительным сродством к  $\beta_2$ -адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к  $\beta_2$ -адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены  $\beta_2$ -адренорецепторы. Избирательное действие препарата на  $\beta_1$ -адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Даже при назначении

бисопролола 1 раз/сут его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря тому, что его  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет 10-12 ч. Как правило, максимальное снижение АД достигается через 2 недели после начала лечения.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает ЧСС, уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, снижает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

Бисопролол снижает активность симпатoadреналовой системы, блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, что приводит к уменьшению ЧСС и сократимость сердца, уменьшая тем самым потребность миокарда в кислороде. Данный эффект считается положительным у больных со стенокардией с ишемической болезнью сердца.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма при "первом прохождении" через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90%.

Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол характеризуется линейной кинетикой, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. Стах в плазме крови достигается через 2-3 ч.

#### *Распределение*

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3.5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

#### *Метаболизм*

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. 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 CYP3A4 (около 95%), а CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

#### *Выведение*

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

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Лекарственный препарат противопоказан в следующих случаях:

- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения терапии препаратами с положительным инотропным действием;
- кардиогенный шок;
- АВ-блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла;

- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин.);
- выраженное снижение АД (систолическое АД < 100 мм рт.ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ в анамнезе;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения, болезнь Рейно;
- феохромоцитомы
- метаболический ацидоз;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### Артериальная гипертензия и стенокардия

Дозу подбирают индивидуально, прежде всего с учетом ЧСС и состояния пациента. Как правило, начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз/сут. Последующее увеличение дозы оправдано лишь в исключительных случаях. При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

### Продолжительность лечения

Продолжительность лечения препаратом Коронал® не ограничена во времени и зависит от типа и тяжести заболевания. Лечение препаратом, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, не может быть резко прекращено, так как это может привести к обострению заболевания. Если прекращение лечения необходимо, дозу следует снижать постепенно (например, снижение дозы вдвое с интервалом в неделю).

### Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени или почек легкой или средней тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов следует проводить с особой осторожностью.

Существует ограниченный опыт применения препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, однако нет данных о режиме дозирования у таких пациентов.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети. Т.к. нет достаточного количества данных по применению препарата Коронал® у детей, не рекомендуется назначать препарат детям.

### Способ применения

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости утром до завтрака, во время или после него. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

## **БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ**

### Репродуктивная функция

Нет данных о влиянии применения бисопролола на репродуктивную функцию.

### Беременность

Фармакологические эффекты бисопролола могут оказывать негативное воздействие на течение беременности и/или плод/новорожденного. Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода (задержка развития, внутриутробная смерть, выкидыш или преждевременные роды). Побочные эффекты (например, гипогликемия и брадикардия) могут возникнуть у плода и новорожденного. Если лечение бета-адреноблокаторами необходимо, предпочтительно использование селективных β<sub>1</sub>-адреноблокаторов.

Коронал® не рекомендуется принимать во время беременности за исключением случаев когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. В исключительных случаях, когда Коронал® используется во время беременности, следует тщательно контролировать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом и развитием

будущего ребенка, и в случае нежелательных проявлений в отношении беременности или плода, принимать альтернативные терапевтические меры. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

#### Лактация

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком, а также о безопасности воздействия бисопролола на грудных детей нет. Поэтому при применении препарата грудное вскармливание не рекомендуется.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

***В случае появления симптомов, подобных описанным ниже, пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!***

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении бисопролола, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: очень часто  $\geq 1/10$ ; часто  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; иногда  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редко  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; очень редко  $\leq 1/10000$ ; частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

#### Нарушения психики

Иногда: депрессия\*, бессонница\*, эмоциональная неустойчивость\*\*\*.

Редко: кошмарные сновидения\*.

#### Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль\*, головокружение\*, парестезия.

Редко: амнезия\*\*\*.

#### Нарушения со стороны органа зрения:

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

Очень редко: нарушения зрения, конъюнктивит.

#### Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: нарушение слуха\*\*\*, звон в ушах\*\*\*.

#### Нарушения со стороны сердца:

Иногда: брадикардия, нарушение АВ-проводимости.

#### Нарушения со стороны сосудов:

Часто: ухудшение симптомов перемежающейся хромоты или синдрома Рейно.

Иногда: ортостатическая гипотензия.

#### Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Иногда: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой.

Редко: ринит\*\*\*.

#### Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: запор, диарея, тошнота.

Иногда: боль в животе.

#### Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение уровня ферментов печени в крови (АСТ, АЛТ), гепатит.

#### Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Редко: гиперемия кожных покровов, зуд, усиление потоотделения.

Очень редко: псориазоподобная сыпь, псориаз, ухудшение симптомов псориаза, выпадение волос\*\*\*.

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Иногда: снижение толерантности к глюкозе\*\*, набор веса\*\*\*.

#### Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: артропатия.

Иногда: мышечная слабость, судороги мышц.

#### Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Редко: эректильная дисфункция, кривизна полового члена\*\*\*.

#### Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Редко: повышение уровней триглицеридов в крови.

\* Эти симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения.

\*\* У пациентов со скрытой или явной формой диабета толерантность к глюкозе может быть снижена. Симптомы гипогликемии могут быть замаскированы.

\*\*\* Эти симптомы наблюдались у пациентов, получавших бета-блокаторы.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

***Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!***

Симптомы: наиболее часто - AV-блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью чувствительность высокая.

Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Ограниченные данные свидетельствуют о неэффективности гемодиализа.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

***Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете, даже если это происходит от случая к случаю.***

Совместное применение препарата с другими лекарственными средствами может влиять на эффект и переносимость этих препаратов. Такое взаимодействие также может возникнуть, если между приемами лекарственных средств был короткий промежуток времени. Если Вы принимаете любые другие лекарственные средства, включая лекарства, приобретенные без рецепта, обязательно сообщите об этом врачу.

Комбинации, которые не рекомендуются

- Антагонисты кальция типа верапамила, в меньшей степени - дилтиазема: негативное влияние на сократительную функцию миокарда и AV-проводимость. Введение верапамила может привести к выраженной гипотензии и AV блокады у пациентов, принимающих β-блокаторы.

- Гипотензивные препараты с центральным механизмом действия (клонидин, метилдопа, моксинидин, рилменидин): совместное применение может привести к ухудшению сердечной недостаточности. При комбинированной терапии внезапная отмена этих средств может повысить риск рефлекторной гипертензии.

Комбинации, требующие особой осторожности

- Антагонисты кальция типа дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин): могут повышать риск возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность роста негативного влияния на инотропную функцию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

- Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): могут повышать негативное влияние на AV-проводимость и инотропную функцию миокарда.

- Антиаритмические препараты III класса (например амиодарон) могут повышать негативное влияние на AV-проводимость.

- Парасимпатомиметики: совместное применение может привести к увеличению времени AV-проводимости и повышению риска брадикардии.

- β-блокаторы местного действия (например, содержащиеся в глазных каплях для лечения глаукомы): действие бисопролола может усиливаться.

- Инсулин и пероральные гипогликемизирующие средства: усиливается действие этих препаратов. Признаки гипогликемии могут быть замаскированы. Подобное взаимодействие наиболее вероятно при применении неселективных бета-блокаторов.
- Средства для анестезии: повышается риск угнетения функции миокарда и возникновения артериальной гипотензии (см. раздел *Особые указания и предосторожности при применении*).
- Сердечные гликозиды (препараты наперстянки): могут снижать частоту сердечных сокращений и увеличивать время АВ-проводимости.
- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): могут ослаблять гипотензивный эффект бисопролола.
- β-симпатомиметики (например изопреналин, добутамин): применение в комбинации с препаратом Коронал® может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств.
- Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на α- и β- адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, обусловленные действием на α-адренорецепторы, приводя к повышению АД. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.
- Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) способны усиливать гипотензивный эффект бисопролола.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

- Мефлохин: может повышать риск развития брадикардии.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**

Лечение препаратом, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, не может быть резко прекращено, так как это может привести к обострению заболевания (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с артериальной гипертонией или стенокардией с сопутствующей сердечной недостаточностью.

Препарат следует использовать с осторожностью пациентам при:

- сахарном диабете с резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, т.к. симптомы гипогликемии могут быть маскированы (например: тахикардия, сердцебиение, повышенное потоотделение);
- строгой диете;
- при десенсибилизации;
- атриовентрикулярной блокада I степени;
- стенокардии Принцметала;
- нарушении периферического кровообращения (в начале терапии возможно усиление жалоб);
- псориазе, в т.ч. в семейном анамнезе (бета-блокаторы следует назначать только после тщательной оценки соотношения «польза/риск»).

*Дыхательная система.* При бронхиальной астме или других хронических обструктивных заболеваниях легких показана сопутствующая терапия бронходилататорами. В некоторых случаях на фоне приема препарата пациентам с бронхиальной астмой из-за повышения тонуса дыхательных путей могут потребоваться более высокие дозы β<sub>2</sub>-симпатомиметиков.

*Аллергические реакции.* Как и другие β-блокаторы, бисопролол может усиливать чувствительность к аллергенам и увеличивать анафилактические реакции. В таких случаях лечение адреналином не всегда дает положительный терапевтический эффект.

*Общая анестезия.* Необходимо обязательно предупредить врача-анестезиолога о приеме блокаторов β-адренорецепторов. При применении препарата Коронал® перед оперативными вмешательствами дозу следует постепенно снизить и прекратить прием препарата за 48 часов до общей анестезии.

*Феохромоцитома.* Пациентам с феохромоцитомой назначают препарат только на фоне предшествующей терапии  $\alpha$ -адренорецепторами.

*Тиреотоксикоз.* Симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться на фоне приема препарата. Применение препарат Коронал® во время допинг-контроля может привести к положительным результатам.

### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И РАБОТУ С ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ**

В исследовании применение бисопролола не оказывало влияние на способность к вождению автотранспорта. Однако, в связи с индивидуальными реакциями на лекарственное средство, способность к вождению автомобиля или работе с механизмами может быть нарушена. Данное обстоятельство необходимо особенно учитывать в начале терапии и при изменении дозы, а также при приеме в сочетании с алкоголем.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

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

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

**ЗЕНТИВА а.с.,**

**Словацкая Республика**

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

# ИНСТРУКЦИЯ

(для пациентов)

по медицинскому применению лекарственного препарата

## КОРОНАЛ (CORONAL)

18.12.2015 1262  
КЛС №12 от 03.12.2015

*Внимательно прочитайте этот листок-вкладыш перед началом приема лекарственного препарата. Сохраняйте этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его снова. Если у Вас возникнут дополнительные вопросы, проконсультируйтесь с Вашим лечащим врачом. Этот препарат предназначен лично Вам, поэтому не следует передавать его другим лицам. Это может нанести вред их здоровью, даже если симптомы их заболевания схожи с теми, которые наблюдаются у Вас.*

**Торговое название препарата:** КОРОНАЛ

**Международное непатентованное название:** бисопролол

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### СОСТАВ

**Таблетки 5 мг:**

Активное вещество:

Бисопролола фумарат 5 мг

Вспомогательные вещества:

*Ядро:* целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат (E487), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470).

*Оболочка:* гипромеллоза (E464), макрогол 400 (E1521), титана диоксид (E 171), краситель оксид железа желтый (E 172).

**Таблетки 10 мг:**

Активное вещество:

Бисопролола фумарат 10 мг

*Ядро:* целлюлоза микрокристаллическая (E460), крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат (E487), кремния диоксид коллоидный безводный (E551), магния стеарат (E470).

*Оболочка:* гипромеллоза (E464), макрогол 400 (E1521), титана диоксид (E 171), краситель железа оксид красный (E 172).

### ОПИСАНИЕ

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

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

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета<sub>1</sub>-адреноблокатор селективный

**Код АТХ:** C07AB07

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета<sub>1</sub>-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Обладает лишь незначительным сродством к β<sub>2</sub>-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к β<sub>2</sub>-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены β<sub>2</sub>-адренорецепторы. Избирательное действие препарата на β<sub>1</sub>-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием. Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Даже при назначении



бисопролола 1 раз/сут его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря тому, что его  $T_{1/2}$  из плазмы крови составляет 10-12 ч. Как правило, максимальное снижение АД достигается через 2 недели после начала лечения.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает ЧСС, уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, снижает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

Бисопролол снижает активность симпатoadреналовой системы, блокируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, что приводит к уменьшению ЧСС и сократимость сердца, уменьшая тем самым потребность миокарда в кислороде. Данный эффект считается положительным у больных со стенокардией с ишемической болезнью сердца.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма при "первом прохождении" через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90%.

Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол характеризуется линейной кинетикой, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. Стах в плазме крови достигается через 2-3 ч.

#### *Распределение*

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3.5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

#### *Метаболизм*

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. 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 CYP3A4 (около 95%), а CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

#### *Выведение*

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

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- артериальная гипертензия;
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Лекарственный препарат противопоказан в следующих случаях:

- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения терапии препаратами с положительным инотропным действием;
- кардиогенный шок;
- АВ-блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- синдром слабости синусового узла;

- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС < 60 уд./мин.);
- выраженное снижение АД (систолическое АД < 100 мм рт.ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ в анамнезе;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения, болезнь Рейно;
- феохромоцитомы
- метаболический ацидоз;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

### Артериальная гипертензия и стенокардия

Дозу подбирают индивидуально, прежде всего с учетом ЧСС и состояния пациента. Как правило, начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз/сут. Последующее увеличение дозы оправдано лишь в исключительных случаях. При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

### Продолжительность лечения

Продолжительность лечения препаратом Коронал® не ограничена во времени и зависит от типа и тяжести заболевания. Лечение препаратом, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, не может быть резко прекращено, так как это может привести к обострению заболевания. Если прекращение лечения необходимо, дозу следует снижать постепенно (например, снижение дозы вдвое с интервалом в неделю).

### Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени или почек легкой или средней тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени максимальная суточная доза составляет 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов следует проводить с особой осторожностью.

Существует ограниченный опыт применения препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, однако нет данных о режиме дозирования у таких пациентов.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Дети. Т.к. нет достаточного количества данных по применению препарата Коронал® у детей, не рекомендуется назначать препарат детям.

### Способ применения

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости утром до завтрака, во время или после него. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

## **БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ**

### Репродуктивная функция

Нет данных о влиянии применения бисопролола на репродуктивную функцию.

### Беременность

Фармакологические эффекты бисопролола могут оказывать негативное воздействие на течение беременности и/или плод/новорожденного. Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода (задержка развития, внутриутробная смерть, выкидыш или преждевременные роды). Побочные эффекты (например, гипогликемия и брадикардия) могут возникнуть у плода и новорожденного. Если лечение бета-адреноблокаторами необходимо, предпочтительно использование селективных β<sub>1</sub>-адреноблокаторов.

Коронал® не рекомендуется принимать во время беременности за исключением случаев когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. В исключительных случаях, когда Коронал® используется во время беременности, следует тщательно контролировать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом и развитием

будущего ребенка, и в случае нежелательных проявлений в отношении беременности или плода, принимать альтернативные терапевтические меры. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Лактация

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком, а также о безопасности воздействия бисопролола на грудных детей нет. Поэтому при применения препарата грудное вскармливание не рекомендуется.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

***В случае появления симптомов, подобных описанным ниже, пожалуйста, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу!***

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении бисопролола, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: очень часто  $\geq 1/10$ ; часто  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; иногда  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редко  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; очень редко  $\leq 1/10000$ ; частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Нарушения психики

Иногда: депрессия\*, бессонница\*, эмоциональная неустойчивость\*\*\*.

Редко: кошмарные сновидения\*.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль\*, головокружение\*, парестезия.

Редко: амнезия\*\*\*.

Нарушения со стороны органа зрения:

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

Очень редко: нарушения зрения, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: нарушение слуха\*\*\*, звон в ушах\*\*\*.

Нарушения со стороны сердца:

Иногда: брадикардия, нарушение AV-проводимости.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: ухудшение симптомов перемежающейся хромоты или синдрома Рейно.

Иногда: ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Иногда: бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой.

Редко: ринит\*\*\*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: запор, диарея, тошнота.

Иногда: боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение уровня ферментов печени в крови (АСТ, АЛТ), гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Редко: гиперемия кожных покровов, зуд, усиление потоотделения.

Очень редко: псориазоподобная сыпь, псориаз, ухудшение симптомов псориаза, выпадение волос\*\*\*.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Иногда: снижение толерантности к глюкозе\*\*, набор веса\*\*\*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто: артропатия.

Иногда: мышечная слабость, судороги мышц.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Редко: эректильная дисфункция, кривизна полового члена\*\*\*.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Редко: повышение уровней триглицеридов в крови.

\* Эти симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения.

\*\* У пациентов со скрытой или явной формой диабета толерантность к глюкозе может быть снижена. Симптомы гипогликемии могут быть замаскированы.

\*\*\* Эти симптомы наблюдались у пациентов, получавших бета-блокаторы.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

***Немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи в случае передозировки лекарства!***

Симптомы: наиболее часто - AV-блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью чувствительность высокая.

Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию. Ограниченные данные свидетельствуют о неэффективности гемодиализа.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

***Обязательно информируйте Вашего лечащего врача обо всех лекарствах, которые Вы принимаете, даже если это происходит от случая к случаю.***

Совместное применение препарата с другими лекарственными средствами может влиять на эффект и переносимость этих препаратов. Такое взаимодействие также может возникнуть, если между приемами лекарственных средств был короткий промежуток времени. Если Вы принимаете любые другие лекарственные средства, включая лекарства, приобретенные без рецепта, обязательно сообщите об этом врачу.

Комбинации, которые не рекомендуются

- Антагонисты кальция типа верапамила, в меньшей степени - дилтиазема: негативное влияние на сократительную функцию миокарда и AV-проводимость. Введение верапамила может привести к выраженной гипотензии и AV блокады у пациентов, принимающих β-блокаторы.

- Гипотензивные препараты с центральным механизмом действия (клонидин, метилдопа, моксинидин, рилменидин): совместное применение может привести к ухудшению сердечной недостаточности. При комбинированной терапии внезапная отмена этих средств может повысить риск рефлекторной гипертензии.

Комбинации, требующие особой осторожности

- Антагонисты кальция типа дигидропиридина (например нифедипин, фелодипин, амлодипин): могут повышать риск возникновения артериальной гипотензии. Не исключается возможность роста негативного влияния на инотропную функцию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью.

- Антиаритмические средства I класса (например хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон): могут повышать негативное влияние на AV-проводимость и инотропную функцию миокарда.

- Антиаритмические препараты III класса (например амиодарон) могут повышать негативное влияние на AV-проводимость.

- Парасимпатомиметики: совместное применение может привести к увеличению времени AV-проводимости и повышению риска брадикардии.

- β-блокаторы местного действия (например, содержащиеся в глазных каплях для лечения глаукомы): действие бисопролола может усиливаться.

- Инсулин и пероральные гипогликемизирующие средства: усиливается действие этих препаратов. Признаки гипогликемии могут быть замаскированы. Подобное взаимодействие наиболее вероятно при применении неселективных бета-блокаторов.
- Средства для анестезии: повышается риск угнетения функции миокарда и возникновения артериальной гипотензии (см. раздел *Особые указания и предосторожности при применении*).
- Сердечные гликозиды (препараты наперстянки): могут снижать частоту сердечных сокращений и увеличивать время AV-проводимости.
- Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): могут ослаблять гипотензивный эффект бисопролола.
- β-симпатомиметики (например изопреналин, добутамин): применение в комбинации с препаратом Коронал® может привести к снижению терапевтического эффекта обоих средств.
- Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на α- и β- адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, обусловленные действием на α-адренорецепторы, приводя к повышению АД. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.
- Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) способны усиливать гипотензивный эффект бисопролола.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

- Мефлохин: может повышать риск развития брадикардии.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ**

Лечение препаратом, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, не может быть резко прекращено, так как это может привести к обострению заболевания (см. раздел *Способ применения и дозы*).

Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией с сопутствующей сердечной недостаточностью.

Препарат следует использовать с осторожностью пациентам при:

- сахарном диабете с резкими колебаниями уровня глюкозы в крови, т.к. симптомы гипогликемии могут быть маскированы (например: тахикардия, сердцебиение, повышенное потоотделение);
- строгой диете;
- при десенсibilизации;
- атриовентрикулярной блокада I степени;
- стенокардии Принцметала;
- нарушении периферического кровообращения (в начале терапии возможно усиление жалоб);
- псориазе, в т.ч. в семейном анамнезе (бета-блокаторы следует назначать только после тщательной оценки соотношения «польза/риск»).

*Дыхательная система.* При бронхиальной астме или других хронических обструктивных заболеваниях легких показана сопутствующая терапия бронходилататорами. В некоторых случаях на фоне приема препарата пациентам с бронхиальной астмой из-за повышения тонуса дыхательных путей могут потребоваться более высокие дозы β<sub>2</sub>-симпатомиметиков.

*Аллергические реакции.* Как и другие β-блокаторы, бисопролол может усиливать чувствительность к аллергенам и увеличивать анафилактические реакции. В таких случаях лечение адреналином не всегда дает положительный терапевтический эффект.

*Общая анестезия.* Необходимо обязательно предупредить врача-анестезиолога о приеме блокаторов β-адренорецепторов. При применении препарата Коронал® перед оперативными вмешательствами дозу следует постепенно снизить и прекратить прием препарата за 48 часов до общей анестезии.

*Феохромоцитома.* Пациентам с феохромоцитомой назначают препарат только на фоне предшествующей терапии  $\alpha$ -адренорецепторами.

*Тиреотоксикоз.* Симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться на фоне приема препарата.

Применение препарат Коронал® во время допинг-контроля может привести к положительным результатам.

### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И РАБОТУ С ОПАСНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ**

В исследовании применение бисопролола не оказывало влияние на способность к вождению автотранспорта. Однако, в связи с индивидуальными реакциями на лекарственное средство, способность к вождению автомобиля или работе с механизмами может быть нарушена. Данное обстоятельство необходимо особенно учитывать в начале терапии и при изменении дозы, а также при приеме в сочетании с алкоголем.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

По 15 таблеток в блистере из PVC/PE/PVDC-AL или в блистере из Al/Al. 2 или 4 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

**ЗЕНТИВА а.с.,**

**Словацкая Республика**

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика