

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

**КОРОНАЛ® 5
(CORONAL® 5)
КОРОНАЛ® 10
(CORONAL® 10)**

Склад:

діюча речовина: bisoprolol;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату;

допоміжні речовини:

Коронал® 5: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

Коронал® 10: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 400, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Коронал® 5: світло-жовті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які мають роздільну риску з одного боку.

Коронал® 10: світло-рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які мають роздільну риску з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТХ С07А В07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бісопролол – високоселективний β_1 -адреноблокатор. При застосуванні у терапевтичних дозах не має внутрішньої симпатоміметичної активності і клінічно виражених мембраностабілізуючих властивостей. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. Препарат має дуже низьку спорідненість із β_2 -рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β_2 -рецепторами ендокринної системи.

Максимальний ефект бісопрололу настає через 3-4 години після прийому. Період напіввиведення з плазми становить 10-12 годин, що призводить до 24-годинної ефективності після одноразового прийому.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 2 тижні прийому. При короткочасному застосуванні препарату у пацієнтів з ішемічною хворобою серця без хронічної серцевої недостатності бісопролол знижував частоту серцевих скорочень та ударний об'єм і завдяки цьому зменшував серцевий викид і споживання кисню міокардом. При тривалому застосуванні препарату він зумовлював зниження периферичного опору судин, яка спочатку зростала.

Крім того, наразі продовжується обговорення впливу β -блокаторів на зниження активності реніну плазми крові.

Фармакокінетика.

Всмоктуваність. Після прийому внутрішньо Коронал® добре адсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 90 % після перорального застосування і не залежить від прийому їжі.

Фармакокінетика бісопрололу і концентрація у плазмі крові лінійні у діапазоні доз від 5 мг до 20 мг.

Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-3 години.

Розподіл. Об'єм розподілу становить 3,5 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 30 %.

Метаболізм та виведення. Бісопролол виводиться з організму двома шляхами: 50 % біотрансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів та виводиться нирками, 50 % виводиться нирками у незміненому вигляді. Дослідження *in vitro* з використанням мікросом печінки людини показали, що бісопролол метаболізується з участю CYP3A4 (~ 95 %), CYP2D6 відіграє лише невелику рол. Загальний кліренс бісопрололу становить 15 л/год. Період напіввиведення становить 10-12 год.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія;
- ішемічна хвороба серця (стенокардія);
- хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

Протипоказання.

- Гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії;
- кардіогенний шок;
- атріовентрикулярна блокада II і III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму);
- синдром слабкості синусового вузла;
- виражена синоатріальна блокада;
- симптоматична брадикардія;
- симптоматична артеріальна гіпотензія;
- тяжка форма бронхіальної астми або тяжкі хронічні обструктивні захворювання легень;
- пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно;
- феохромоцитома, що не лікувалася;
- метаболічний ацидоз;
- підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.

Лікування хронічної серцевої недостатності.

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): негативний вплив на атріовентрикулярну провідність та інотропну функцію міокарда.

Усі показання.

- Антагоністи кальцію типу верапамілу, меншою мірою – дилтіазему: негативний вплив на скорочувальну функцію міокарда та атріовентрикулярну провідність. Внутрішньовенне введення верапамілу може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії та атріовентрикулярної блокади у пацієнтів, які приймають β -блокатори.
- Антигіпертензивні препарати з центральним механізмом дії (клонідин, метилдопа, моксинідин, рилменідин): можуть призвести до зниження частоти серцевих скорочень та серцевого викиду, а також спричинити вазодилатацію. При комбінованій терапії раптова відміна цих засобів може підвищити ризик рефлекторної гіпертензії.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю

Лікування артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця (стенокардії).

- Антиаритмічні засоби I класу (наприклад хінідин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропafenон): можуть підвищувати негативний вплив на атріовентрикулярну провідність та інотропну функцію міокарда.

Усі показання. Антагоністи кальцію типу дигідропіридину (наприклад ніфедипін, фелодипін, амлодипін): можуть підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Не виключається можливість зростання негативного впливу на інотропну функцію міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю. Антиаритмічні препарати III класу (наприклад аміодарон): можуть підвищувати негативний вплив на атріовентрикулярну провідність.

- α -блокатори місцевої дії (наприклад такі, що містяться в очних краплях для лікування глаукоми): дія бісопрололу може посилюватися.

- Парасимпатоміметики: можуть збільшувати час атріовентрикулярної провідності, підвищується ризик брадикардії.
- Інсулін та пероральні гіпоглікемізуючі засоби: посилюється дія цих препаратів. Ознаки гіпоглікемії можуть бути замасковані. Подібна взаємодія більш вірогідна при застосуванні неселективних-блокаторів.
- Засоби для анестезії: зменшується рефлекторна тахікардія, підвищується ризик пригнічення функції міокарда і виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).
- Серцеві глікозиди (препарати наперстянки): можуть знижувати частоту серцевих скорочень, збільшують час атріовентрикулярної провідності.
- Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): можуть послаблювати гіпотензивний ефект бісопрололу.
- α -симпатоміметики (наприклад ізопреналін, добутамін): застосування у комбінації з препаратом Коронал може призвести до зниження терапевтичного ефекту обох засобів.
- Симпатоміметики, які активують α - β -адренорецептори (наприклад адреналін, норадреналін): підвищують артеріальний тиск. Подібна взаємодія більш вірогідна при застосуванні неселективних-блокаторів.
- Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами, а також з іншими лікарськими засобами, що здатні знижувати артеріальний тиск (наприклад трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазин): підвищують ризик артеріальної гіпотензії.

Можливі комбінації.

- Мефлохін: можуть підвищувати ризик розвитку брадикардії.
- Інгібітори MAO (за винятком інгібіторів MAO типу B): підвищують гіпотензивний ефект β -блокаторів. Є ризик розвитку гіпертонічного кризу.
- Рифампіцин: можливе незначне скорочення періоду напіврозпаду бісопрололу через індукцію печінкових ферментів, що метаболізують препарат. Коригування дози зазвичай не потрібно.
- Похідні ерготаміну: загострення порушень периферичного кровообігу.

Особливості застосування.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам при таких станах:

- цукровий діабет з різкими коливаннями рівня глюкози в крові, при цьому симптоми гіпоглікемії (тахікардія, серцебиття, пітливість) можуть бути приховані;
- сувора дієта;
- проведення десенсибілізаційної терапії;
- атріовентрикулярна блокада I ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- порушення периферичного кровообігу (на початку терапії можливе посилення скарг);
- загальна анестезія.

Необхідно обов'язково попередити лікаря-анестезіолога про прийом блокаторів

α -адренорецепторів. У пацієнтів, яким планується загальна анестезія, застосування

β -блокаторів знижує випадки аритмії та ішемії міокарда протягом наркозу, інтубації та післяопераційного періоду. Рекомендовано продовжувати застосування β -блокаторів під час інтраопераційного періоду.

Анестезіолог повинен враховувати потенційну взаємодію з іншими ліками, яка може призвести до брадіаритмії, рефлекторної тахікардії та зниження можливостей рефлекторного механізму компенсації падіння тиску. У разі відміни бісопрололу перед оперативними втручаннями дозу слід поступово знизити та припинити прийом препарату за 48 годин до загальної анестезії.

На даний час немає достатнього терапевтичного досвіду лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з такими захворюваннями і патологічними станами: цукровий діабет I типу, тяжкі порушення функції нирок, тяжкі порушення функції печінки, рестриктивна кардіоміопатія, вроджені пороки серця, гемодинамічно значущі набуті клапанні пороки серця, інфаркт міокарда за останні 3 місяці.

Комбінації бісопрололу з антагоністами кальцію типу верапаміл або дилтіазем, із антиаритмічними препаратами 1 класу і з гіпотензивними засобами центральної дії не рекомендуються (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При бронхіальній астмі або інших хронічних обструктивних захворюваннях легень показана супутня терапія бронходилататорами. У деяких випадках на тлі прийому препарату пацієнти з бронхіальною астмою через підвищення тонусу дихальних шляхів можуть потребувати більш високих доз β_2 -симпатоміметиків.

Як і інші β -блокатори, бісопролол може підсилювати чутливість до алергенів та збільшувати анафілактичні реакції. У таких випадках лікування адреналіном не завжди дає позитивний терапевтичний ефект.

Пацієнтам з псоріазом (у т.ч. в анамнезі) слід застосовувати β -блокатори (наприклад бісопролол) після ретельного співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із феохромоцитомою призначати препарат Коронал[®] тільки на тлі попередньої терапії α -адреноблокаторами. Симптоми тиреотоксикозу можуть бути замасковані на тлі прийому препарату. При застосуванні препарату Коронал[®] може відзначатися позитивний результат при проведенні допінгконтролю.

На початку лікування препаратом необхідно проводити регулярний моніторинг.

У разі необхідності терапію препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу. Важливо не припиняти раптово прийом препарату, особливо у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, за винятком випадків нагальної необхідності, оскільки це може призвести до транзиторного погіршення стану пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Бісопролол слід з обережністю призначати пацієнтам з артеріальною гіпертензією або стенокардією, що супроводжуються серцевою недостатністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У період вагітності препарат застосовувати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Загалом блокатори бета-адренорецепторів зменшують плацентарну перфузію, що асоційоване із затримкою росту плода, внутрішньоутробною смертю плода, викиднем або передчасними пологами. У плода та у новонародженої дитини можуть спостерігатися різні побічні ефекти (наприклад гіпоглікемія та брадикардія). Якщо лікування β -блокатором необхідне, бажано щоб це був β_1 -селективний β -блокатор. Коронал[®] не рекомендовано призначати у період вагітності, за винятком випадків, коли існує нагальна необхідність такого лікування. Якщо лікування бісопрололом було розцінене як необхідне, слід монітувати матково-плацентарну гемодинаміку та розвиток плода. Якщо препарат спричинив будь-які несприятливі ефекти при вагітності або для плода, слід зважити доцільність застосування альтернативного лікування.

Після пологів новонароджений повинен знаходитися під ретельним наглядом. Симптоми гіпоглікемії та брадикардії можна очікувати протягом перших 3 діб.

Даних щодо екскреції бісопрололу у грудне молоко або безпеки впливу на грудних дітей немає, тому не рекомендується застосовувати Коронал[®] у період годування груддю.

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

У дослідженні, в якому брали участь пацієнти з ішемічною хворобою серця, бісопролол не погіршував здатність керувати транспортними засобами.

Проте через індивідуальну варіабельність реакцій на бісопролол здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами може порушуватися. Особливу увагу необхідно приділяти на початку лікування, при зміні дози препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Коронал[®] слід приймати не розжовуючи, вранці незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія).

Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка Коронал[®] 5) на добу. У випадку помірної гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) підходить доза 2,5 мг (½ таблетки Коронал[®] 5).

У разі необхідності добова доза може бути підвищена до 10 мг (1 таблетка Коронал[®] 10) на добу.

Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу.

Зміна та коригування дози встановлюються лікарем індивідуально, залежно від стану пацієнта.

Коронал[®] обов'язково слід застосовувати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця, що супроводжується серцевою недостатністю.

Хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, при необхідності – серцевими глікозидами.

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

Коронал® призначати для лікування пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю без ознак загострення. Лікування хронічної серцевої недостатності препаратом Коронал® розпочинається відповідно до поданої нижче схеми титрування та може коригуватися залежно від індивідуальних реакцій організму.

- 1,25 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом 1 тижня, підвищуючи до
- 2,5 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 3,75 мг* бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступного 1 тижня, підвищуючи до
- 5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до
- 7,5 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу протягом наступних 4-х тижнів, підвищуючи до
- 10 мг бісопрололу фумарату 1 раз на добу як підтримуюча терапія.

* На початку терапії хронічної серцевої недостатності рекомендується застосовувати дозування 2,5 мг. Для отримання дозування 2,5 мг таблетку Коронал® 5 можна розділити навпіл. Максимальна рекомендована доза бісопрололу фумарату становить 10 мг 1 раз на добу.

На початку лікування стійкої хронічної недостатності необхідно проводити регулярний моніторинг. Протягом фази титрування необхідний контроль за наступними показниками життєдіяльності (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) і симптомами прогресування серцевої недостатності.

Модифікація лікування

Якщо під час фази титрування або після неї спостерігається погіршення серцевої недостатності, розвивається артеріальна гіпотензія або брадикардія, рекомендується коригування дози препарату, що може потребувати тимчасового зниження дози бісопрололу або, можливо, припинення лікування. Після стабілізації стану пацієнта лікування препаратом продовжувати.

Курс лікування препаратом Коронал® тривалий.

Не слід припиняти лікування раптово та змінювати рекомендовану дозу без консультації з лікарем, оскільки це може призвести до погіршення стану пацієнта. У разі необхідності лікування препаратом слід завершувати повільно, поступово знижуючи дозу.

Пацієнти з печінковою та нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця Для пацієнтів з порушенням функцій печінки або нирок легкого і середнього ступеня тяжкості підбір дози зазвичай робити не потрібно. Пацієнтам з тяжкою формою ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) і пацієнтам з тяжкою формою печінкової недостатності доза не повинна перевищувати добову дозу 10 мг препарату Коронал®.

Хронічна серцева недостатність Немає даних щодо фармакокінетики бісопрололу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю одночасно з порушеннями функції печінки та/або нирок, тому збільшувати дозу необхідно з обережністю.

Пацієнти літнього віку не потребують коригування дози.

Діти. Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей відсутні.

Передозування.

Найчастішими ознаками передозування препаратом Коронал® є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, гіпоглікемія і бронхоспазм. Існує широка варіабельність індивідуальної чутливості до однократної високої дози бісопрололу, пацієнти з серцевою недостатністю можуть бути більш чутливі до препарату.

У випадку передозування необхідно негайно звернутися до лікаря.

Залежно від ступеня передозування необхідно припинити лікування препаратом та проводити підтримуючу і симптоматичну терапію. Є обмежені дані, що бісопролол важко піддається діалізу.

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну. Якщо реакція відсутня, з обережністю вводити ізопреналін або інший препарат з позитивним хронотропним ефектом. У виняткових випадках вводити штучного водія ритму.

При артеріальній гіпотензії: прийом судинозвужувальних препаратів, внутрішньовенне введення глюкагону.

При атріовентрикулярній блокаді II і III ступеня: інфузійне введення ізопреналіну; при необхідності – кардіостимуляція.

При загостренні хронічної серцевої недостатності: внутрішньовенне введення діуретичних засобів і вазодилататорів.

При бронхоспазмі: бронхолітичні препарати (наприклад ізопреналін), β_2 -адреноміметики та/або амінофілін.

При гіпоглікемії: внутрішньовенне введення глюкози.

Побічні реакції.

Небажані ефекти класифікують за наступними категоріями:

З боку серця: брадикардія (у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю), порушення атріовентрикулярної провідності, брадикардія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця), ознаки погіршення серцевої недостатності (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

З боку нервової системи: запаморочення*, головний біль*, парестезія, синкопе, амнезія***.

З боку органів зору: зниження сльозовиділення (треба враховувати при носінні контактних лінз), кон'юнктивіт, порушення зору.

З боку органів слуху: погіршення слуху***, дзвін/шум у вухах***.

З боку дихальної системи: бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою в анамнезі та хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів, алергічний риніт*.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, запор, біль у животі.

З боку шкіри та сполучних тканин: реакції гіперчутливості– свербіж, почервоніння, висипання, надмірна пітливість, алопеція***, псоріазоподібне висипання. При лікуванні

β -блокаторами може спостерігатися погіршення стану хворих на псоріаз у вигляді псоріатичного висипання.

З боку кістково-м'язової системи м'язова слабкість, м'язові болі, судоми, артропатія.

З боку печінки: гепатит, підвищення активності печінкових ферментів у плазмі крові (АСТ, АЛТ).

З боку судинної системи: відчуття холоду або оніміння в кінцівках, ортостатична артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпотензія (особливо у пацієнтів з серцевою недостатністю), погіршення симптомів переміжної кульгавості, погіршення перебігу синдрому Рейно.

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція, викривлення статевого члена***.

Психічні розлади: депресія, порушення сну*, пригнічений настрій*, емоційна лабільність***, нічні кошмари*, галюцинації.

Лабораторні показники: підвищення рівня тригліцеридів у крові.

Загальні розлади: астенія (у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю), втомлюваність*, астенія (у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або ішемічною хворобою серця).

Метаболічні та аліментарні розлади: зниження толерантності до глюкози**, аномальне збільшення маси тіла***.

* Ці симптоми особливо імовірні на початку лікування препаратом. Вони зазвичай легкі і часто зникають протягом кількох тижнів від початку лікування.

** У пацієнтів з латентним або маніфестним цукровим діабетом може знижуватися толерантність до глюкози. Можуть маскуватися симптоми гіпоглікемії.

*** Ці симптоми спостерігалися у пацієнтів, які отримували β -блокатори.

У разі виникнення побічних явищ або небажаних реакцій необхідно негайно проінформувати лікаря.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній коробці.

По 15 таблеток у блістері; по 2 або по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Санека Фармасьютікалз»

Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.