МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 002962 - 210415
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КОРДИНОРМ КОР

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Кординорм Кор

Международное непатентованное название: бисопролол

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество: бисопролола фумарат - 2,5 мг;

Вспомогательные вещества: Просолв (целлюлоза микрокристаллическая - 74,294 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,516 мг) – 75,810 мг, кроскармеллоза натрия - 1,692 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 4,25 мг, магния стеарат - 0,748 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: бета$_1$-адреноблокатор селективный

КОД АТХ: С07АВ07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием.

Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС) (в покое и при нагрузке). Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное

катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает проводимость и возбудимость, замедляет атриовентрикулярную (AV) проводимость).

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

Общее периферическое сопротивление сосудов в начале применения препарата, в первые 24 ч, несколько увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов), которое через 1-3 суток возвращается к исходному, а при длительной терапии снижается.

Антигипертензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большое значение для пациентов с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления (АД) и влиянием на центральную нервную систему (ЦНС). При артериальной гипертензии эффект наступает через 2-5 дней, стабильное действие - через 1-2 месяца.

Антиангинальное действие обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и незначительного снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда.

Антиаритмическое действие обусловлено устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением AV-проводимости (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV-узел) и по дополнительным путям.

При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме. Выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола.

При однократном применении у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) бисопролол снижает ЧСС,

ударный объём сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма «при первичном прохождении» через печень (приблизительно 10%) составляет приблизительно 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация 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 обладают полярностью 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 небольшую роль.

Выведение

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

Отсутствуют данные о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

— хроническая сердечная недостаточность

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность к бисопрололу или любому из компонентов;

— острая сердечная недостаточность, ХСН в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;

— кардиогенный шок;

— AV-блокада II и III степени без электрокардиостимулятора;

— синдром слабости синусового узла;

— синоатриальная блокада;

— выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд/мин);

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД <100 мм рт.ст.);

— тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в анамнезе;

— выраженные нарушения периферического артериального кровообращения и синдром Рейно;

— феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);

— метаболический ацидоз;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV-блокада I степени, выраженные нарушения функции почек (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, строгая диета.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода. Следует внимательно отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом

и развитием будущего ребенка, и в случае опасных 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.

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком или безопасности воздействия бисопролола на грудных детей нет. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении кормления грудью.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать *внутрь* утром, запивая небольшим количеством жидкости, независимо от приема пищи. Таблетки не следует разжевывать.

Стандартная схема лечения ХСН включает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. Предварительным условием для лечения препаратом Кординорм Кор является стабильная ХСН без признаков обострения.

Во время фазы титрования или после нее могут наблюдаться временное ухудшение течения сердечной недостаточности, выраженное снижение АД или брадикардия.

Фаза титрования

Начало лечения ХСН препаратом требует обязательного проведения специальной фазы титрования.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг) один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг (1½ таблетки по 2,5 мг), 5 мг, 7,5 мг (3 таблетки по 2,5 мг или 1½ таблетки бисопролола по 5 мг с риской) и 10 мг 1 раз в день. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через две недели.

Во время фазы титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов ХСН. Усугубление симптомов течения ХСН возможно уже с первого дня применения препарата.

Изменение режима приема

Если пациент плохо переносит максимальную рекомендованную дозу препарата, возможно постепенное снижение дозы.

В случае усугубления симптомов течения ХСН, выраженного АД и брадикардии рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей

терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Кординорм Кор или его отмена.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование, либо продолжить лечение.

Если требуется прекращение приема препарата, то дозу препарата следует снижать постепенно, поскольку резкая его отмена может привести к внезапному ухудшению состояния пациента.

Лечение препаратом обычно является долговременным.

Особые группы пациентов

При *выраженных нарушениях функции почек* (КК<20 мл/мин) и у пациентов с *тяжелыми заболеваниями печени* максимальная суточная доза препарата составляет 10 мг. Увеличение дозы препарата у таких больных должно осуществляться с особой осторожностью.

При *нарушении функции печени или почек легкой или умеренной степени* обычно не требуется коррекция дозы.

При применении препарата у пациентов *пожилого возраста* коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, распределялась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения).

Со стороны ЦНС: часто - головокружение, головная боль; редко – потеря сознания.

Общие нарушения: часто - астения, повышенная утомляемость.

Психические нарушения: нечасто – депрессия, бессонница; редко - галлюцинации, ночные кошмары.

Со стороны органа зрения: редко - уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко - конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: редко – нарушения слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - брадикардия; часто – усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; нечасто – нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе; редко - аллергический ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, диарея, запор; редко - гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны кожных покровов: редко – реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко - алопеция. Бета-адреноблокаторы могут обострять течение псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Со стороны репродуктивной системы: редко - нарушения потенции.

Лабораторные показатели: редко - повышение концентрации триглицеридов и активности «печеночных» трансаминаз в крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ)).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Наиболее частые *симптомы* передозировки: 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 пациенты с ХСН обладают высокой чувствительностью.

Лечение

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

При выраженной брадикардии: внутривенное (в/в) введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

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

При AV-блокаде: пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма.

При обострении течения ХСН: в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме: назначение бронходилататоров, в том числе бета$_2$-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии: в/в введение декстрозы (глюкозы).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

На эффективность и переносимость бисопролола может повлиять одновременное применение других лекарственных средств. Такое взаимодействие может происходить также в тех случаях, когда два лекарственных средства приняты через короткий промежуток времени. Врача необходимо проинформировать о применении других лекарственных средств, даже если их прием осуществляется без назначения врача (препараты безрецептурного отпуска).

Не рекомендуемые комбинации

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV-проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV-блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» артериальной гипертензии.

Комбинации, требующие особой осторожности

БМКК производные дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с ХСН нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение AV-проводимости.

Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV-проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии – в частности тахикардия – могут маскироваться или подавляться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут увеличивать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии (смотри раздел *Особые указания*).

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса, и таким образом, к развитию брадикардии.

Нестероидные противовоспалительные препараты могут снижать гипотензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата Кординорм Кор с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта 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.

Гипотензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не прерывайте лечение препаратом Кординорм Кор резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно.

На начальных этапах лечения и в период его прерывания пациенты нуждаются в постоянном наблюдении.

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

- Сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться;
- Строгая диета;
- Проведение десенсибилизирующей терапии;
- AV-блокада I степени;
- Стенокардия Принцметала;
- Нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов),
- Псориаз (в том числе в анамнезе).

Дыхательная система: при бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета$_2$-адреноблокаторов.

Аллергические реакции: бета-адреноблокаторы, включая препарат Кординорм Кор, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

Общая анестезия: при проведении общей анестезии, следует учитывать риск возникновения блокады бета-адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 часов до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что вы принимаете препарат Кординорм Кор.

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 пороком 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Кординорм Кор не влияет на способность управлять автотранспортом согласно результатам исследования с участием пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять транспортными средствами или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 2,5 мг. По 10 или 14 таблеток в блистеры ПВХ/ПВДХ/Al или ПВХ/ПТФХЭ/Al. По 3, 6, 9 или 10 блистеров по 10 таблеток, по 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Владелец регистрационного удостоверения: «Актавис Групп ПТС ehф.», Исландия.

Произведено: «Шанелл Медикал», Промышленная зона ИДА, Лохрей, графство Голуэй, Ирландия.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М. Ю.