

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «___» _____ 201_ года
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Карведилол-Тева

Торговое название

Карведилол-Тева

Международное непатентованное название

Карведилол

Лекарственная форма

Таблетки 6.25 мг, 12.5 мг и 25 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - карведилол 6.25 мг, 12.5 мг и 25 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, крахмал кукурузный, тальк, кремний коллоидный безводный, магния стеарат.

Описание. Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с маркировкой СА6 с одной стороны (для дозировки 6.25 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с маркировкой СА12 с одной стороны (для дозировки 12.5 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с маркировкой СА25 с одной стороны (для дозировки 25 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы. Альфа- и бета-адреноблокаторы. Карведилол.
Код АТХ С07АG02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карведилол быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1.5 часа (t_{max}) после приема карведилола и составляет 21 мг/л. Величина C_{max} является линейной и дозозависимой. При приеме внутрь карведилол подвергается пресистемному метаболизму, в результате которого его абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола составляет около 25%. Карведилол является рацематом, S стереоизомер метаболизируется быстрее, чем R стереоизомер, абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 15% и 31%, соответственно. Максимальная концентрация в плазме крови R стереоизомера карведилола приблизительно в 2 раза выше, чем S стереоизомера.

Карведилол является субстратом белка-переносчика, выполняющего роль насоса в просвете кишечника, гликопротеина P. Результаты исследования подтвердили роль гликопротеина P в распределении карведилола.

Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью, с белками плазмы крови связывается около 95% карведилола. Его объем распределения составляет от 1.5 л/кг до 2 л/кг.

Метаболизм

Карведилол подвергается биотрансформации в печени путем окисления и конъюгации с образованием ряда метаболитов, которые выводятся с желчью. Показано существование кишечно-печеночной циркуляции исходного вещества.

В результате деметилирования и гидроксирования фенольного кольца образуются 3 метаболита (их концентрации в 10 раз ниже, чем концентрация исходного вещества) с бета-адреноблокирующей активностью (у 4'-гидроксифенольного метаболита она примерно в 13 раз сильнее, чем у самого карведилола). 3 активных метаболита обладают менее выраженными вазодилатирующими свойствами, чем карведилол. 2 из гидроксикарбазольных метаболитов карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, причем их активность в этом отношении в 30-80 раз превышает таковую у карведилола.

Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. В процесс окисления и гидроксирования могут быть вовлечены различные изоферменты цитохрома P450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 и CYP1A2. Исследования у здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что R стереоизомер в большей степени метаболизируется с помощью изофермента CYP2D6, а S стереоизомер – в основном с помощью изоферментов CYP2D6 и CYP2C9.

Генетический полиморфизм

Результаты исследований фармакокинетики карведилола у человека показали, что изофермент CYP2D6 играет значительную роль в

метаболизме R и S стереоизомеров карведилола. Концентрации R и S стереоизомеров в плазме крови увеличиваются у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. В отличие от прочих исследований, результаты популяционных фармакокинетических исследований подтвердили значение генотипа изофермента CYP2D6 в процессе фармакокинетики R и S стереоизомеров карведилола. Таким образом, был сделан вывод о том, что генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 обладает определенной клинической значимостью.

Выведение

После однократного перорального применения в дозе 50 мг около 60% карведилола секретируется с желчью и выводится через кишечник в течение 11 дней в форме метаболитов. Около 16% выводится почками в виде карведилола или его метаболитов. Выведение почками неизмененного карведилола составляет менее 2%. Плазменный клиренс карведилола достигает приблизительно 600 мл/мин, период полувыведения составляет около 2.5 часов. После приема внутрь общий клиренс S стереоизомера карведилола был приблизительно в 2 раза больше, чем R стереоизомера.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), период полувыведения и максимальные плазменные концентрации не изменяются. Почечное выведение неизмененного препарата у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается, однако изменения фармакокинетических параметров при этом выражены незначительно.

В ходе проведения диализа карведилол не выводится, поскольку не проходит через диализную мембрану, вероятно, благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клинически манифестным нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Исследование фармакокинетики у пациентов с циррозом печени показало увеличение экспозиции (значение AUC) карведилола у пациентов с нарушением функции печени в 6.8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании у 24 японских пациентов с сердечной недостаточностью клиренс R и S стереоизомеров карведилола был значительно ниже по сравнению с ранее наблюдавшимся клиренсом у здоровых добровольцев. Данные результаты свидетельствуют о том, что фармакокинетика R и S стереоизомеров карведилола при сердечной недостаточности значительно изменяется.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Возраст не оказывает статистически значимого влияния на

фармакокинетику карведилола у пациентов с артериальной гипертензией.

Дети

Клиренс, скорректированный по весу, у детей значительно выше по сравнению с взрослой популяцией пациентов.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией карведилол не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1) или дозу гипогликемических средств для приема внутрь. В некоторых клинических исследованиях было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа карведилол не вызывает снижения толерантности к глюкозе. У пациентов с артериальной гипертензией, имевших инсулинорезистентность (синдром X), но без сопутствующего сахарного диабета, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные результаты были получены у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Фармакодинамика

Карведилол-Тева – блокатор α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, оказывает органопротективный эффект, является антиоксидантом, устраняющим свободные кислородные радикалы, обладает антипролиферативным действием в отношении гладкомышечных клеток стенок сосудов. Карведилол-Тева представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α -адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами. Бета-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-) стереоизомером.

Карведилол-Тева не имеет внутренней симпатомиметической активности и, подобно пропранололу, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Блокируя бета-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости (характерная для селективных альфа-адреноблокаторов) возникает редко.

Селективно блокируя α_1 -адренорецепторы, карведилол снижает общее периферическое сосудистое сопротивление.

Карведилол-Тева не оказывает неблагоприятного влияния на липидный профиль, сохраняя нормальное соотношение липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП).

Эффективность

Артериальная гипертензия

У пациентов с артериальной гипертензией карведилол снижает артериальное давление (АД) за счет сочетанной блокады β - и α_1 -адренорецепторов. Не все ограничения, относящиеся к традиционным бета-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме

неселективных бета-адреноблокаторов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) несколько уменьшается. Почечный кровоток и функция почек у пациентов с артериальной гипертензией сохраняются. Показано, что карведилол не изменяет ударный объем крови и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление; не нарушает кровоснабжение органов и периферический кровоток, в том числе в скелетной мускулатуре, предплечьях, нижних конечностях, кожных покровах, головном мозге и сонной артерии. Похолодание конечностей и повышенная утомляемость во время физической нагрузки отмечаются редко. Антигипертензивный эффект карведилола при артериальной гипертензии сохраняется в течение длительного времени.

Нарушение функции почек

Карведилол-Тева является эффективным средством для лечения пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией, в том числе пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе или перенесших пересадку почки. Карведилол-Тева вызывает постепенное снижение АД как в день проведения диализа, так и в дни без диализа, причем его антигипертензивный эффект сопоставим с таковым у пациентов с нормальной функцией почек.

На основании результатов, полученных в сравнительных исследованиях у пациентов, находящихся на гемодиализе, сделан вывод о том, что карведилол является более эффективным и обладает лучшей переносимостью по сравнению с блокаторами «медленных» кальциевых каналов.

Карведилол сокращает заболеваемость и смертность среди пациентов с кардиомиопатией, находящихся на диализе. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, включающих значительное количество пациентов (>4000) с хронической болезнью почек, подтвердил тот факт, что лечение карведилолом пациентов с дисфункцией левого желудочка с или без симптоматики сердечной недостаточности уменьшает показатель смертности и количество явлений, обусловленных сердечной недостаточностью.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие (увеличение общей продолжительности физической нагрузки, времени до развития депрессии сегмента ST глубиной 1 мм и времени до возникновения приступа стенокардии), сохраняющиеся при длительной терапии. Карведилол-Тева достоверно снижает потребность миокарда в кислороде и активность симпатoadреналовой системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (общее периферическое сосудистое сопротивление).

Хроническая сердечная недостаточность

Карведилол-Тева снижает показатель смертности и уменьшает число

госпитализаций, уменьшает симптоматику и улучшает функцию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Эффекты карведилола являются дозозависимыми.

Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия
- хроническая стабильная стенокардия (профилактическая терапия)
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комплексной терапии)

Способ применения и дозы

Карведилол-Тева может быть использован для лечения гипертензии отдельно или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, особенно с тиазидными диуретиками.

Таблетки не следует принимать с едой. Тем не менее, пациентам с хронической сердечной недостаточностью с целью предотвращения ортостатической гипотензии рекомендуют принимать препарат во время еды.

Эссенциальная артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 12,5 мг в день в первые 2 дня, затем 25 мг в сутки. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать с интервалами не менее 2 недель. Максимальная разовая доза - 25 мг, максимальная суточная доза - 50 мг.

Для пожилых: доза составляет 12,5 мг один раз в сутки, при необходимости дозу можно постепенно увеличивать с интервалами не менее 2 недель. Увеличение дозы должно производиться осторожно, при тщательном медицинском наблюдении за пациентом.

Стабильная стенокардия

Начальная доза составляет 12,5 мг два раза в сутки в первые 2 дня, затем 25 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать с интервалами не менее 2 недель. Максимальная суточная доза составляет 100 мг (в два приема).

Для пожилых: доза составляет 12,5 мг два раза в сутки, при необходимости дозу можно увеличивать до максимальной дозы 25 мг два раза в сутки, постепенно с интервалами не менее 2 недель. Увеличение дозы должно производиться осторожно, при тщательном медицинском наблюдении за пациентом.

Хроническая сердечная недостаточность

Подбор дозы препарата Карведилол-Тева возможен только в стабильном клиническом состоянии пациента (частота сердечных сокращений должна быть > 50 ударов в минуту, систолическое давление > 85 мм рт. ст.). Доза и назначение других лекарственных средств (таких как дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, сосудорасширяющие препараты) должны быть зафиксированы до назначения Карведилол-Тева.

Начальная доза составляет по 3,125 мг (½ таблетке 6,25 мг) 2 раза в сутки в

течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу можно увеличивать с интервалами в 2 недели, до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки и наконец, до 25 мг 2 раза в сутки. Максимальная доза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью и массой тела менее 85 кг составляет 25 мг 2 раза в сутки, пациентам с массой тела более 85 кг – 50 мг 2 раза в сутки.

Увеличение дозы до 50 мг 2 раза в день должно производиться осторожно, при тщательном медицинском наблюдении за пациентом.

Перед каждым увеличением дозы врач должен осмотреть больного для выявления симптомов ухудшения сердечной недостаточности или симптомов чрезмерного расширения сосудов (например, функции почек, веса тела, кровяного давления, частоты пульса и сердечного ритма). При нарастании симптомов сердечной недостаточности или задержке жидкости следует увеличить дозу диуретика, хотя иногда приходится уменьшить дозу Карведилол-Тева или временно отменить его. При появлении брадикардии, или в случае удлинения времени AV-проводимости, сначала следует выполнить мониторинг уровня дигоксина.

Если терапия Карведилол-Тева прерывается более чем на 2 недели, ее нужно возобновить с дозы с 3,125 мг 2 раза в сутки, и постепенно увеличивать в соответствии с рекомендацией, приведенной выше.

Симптомы вазодилатации можно устранить уменьшением дозы диуретиков. Если симптомы сохраняются, можно снизить дозу ингибитора АПФ (если больной его принимает), а затем, при необходимости, – дозу Карведилол-Тева. В такой ситуации дозу Карведилол-Тева не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не стабилизируются.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью. Коррекция дозы не требуется.

Применение у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью. Может потребоваться коррекция дозы. Карведилол-Тева противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени.

Применение у пожилых лиц. Пожилые пациенты могут быть более восприимчивыми к эффектам Карведилол-Тева, и требуют тщательного наблюдения.

Побочные действия

Очень часто

- астенический синдром (усталость, слабость, быстрая утомляемость), периферические, ортостатические отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отек промежности, задержка жидкости)
- у больных с застойной сердечной недостаточности - ухудшение сердечной недостаточности.
- аллергические реакции, беспокойство, гиповолемия, лихорадка

- брадикардия, ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия, обмороки и предобморочные состояния, сердечная недостаточность (в период увеличения дозы препарата), стенокардия, АВ блокада, сердцебиение, инсульт, нарушения периферического кровообращения (холод в ладонях и ступнях, заболевание периферических сосудов, усиление симптомов перемежающейся хромоты, синдром Рейно)
- нарушения зрения
- головокружение, головная боль, гипестезия, вертиго, парестезия, сонливость, бессонница, депрессия, угнетенное настроение, синкопальные, пресинкопальные состояния
- диарея, тошнота, рвота, мелена, периодонтит, диспепсические расстройства, боль в животе
- артралгии, артрит, судороги мышц, гипотония мышц, боли в конечностях
- кашель, хрипы, одышка, отек легких, бронхиальная астма (у предрасположенных пациентов)
- бронхит, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, нарушение мочеиспускания, недержание мочи, генитальный отек у женщин, нарушение эректильной дисфункции у мужчин.
- острая почечная недостаточность и нарушение функции почек у больных с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек
- пурпура
- понижение уровня протромбина, тромбоцитопения
- почечная недостаточность, альбуминурия, гематурия
- импотенция
- увеличение массы тела
- гипергликемия, повышение уровня креатинина, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы, азота мочевины крови и остаточного азота, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нарушение углеводного обмена гиперурикемия, гипогликемия, гипонатремия, гликозурия, гиперволемия, сахарный диабет, потеря веса, гиперкалиемия, анемия
- нечеткое зрение, раздражение глаз, гриппоподобный синдром, боли в конечностях, уменьшение слезоотделения, возможно развитие подагрического артрита

Часто

- тахикардия
- гипокинезия, возбудимость, нарушение концентрации внимания, нарушение сознания, ночные кошмары, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость, сухость во рту, потливость
- билирубинемия
- анемия, лейкопения
- учащенное мочеиспускание
- пониженное либидо

- кожные аллергические реакции (экзантема, экзантема дерматит, крапивница, зуд), эритемные, макулопапулезные и псориазические высыпания, реакции светочувствительности, плоский лишай, алопеция
- шум в ушах

Редко

- полная АВ блокада, блокада ножек пучка Гиса, ишемия миокарда, нарушения мозгового кровообращения
- невралгия, амнезия
- геморрагии желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных трансаминаз (АсАТ и АлАТ)
- заложенность носа, бронхоспазм, отек легких, дыхательный алкалоз, интерстициальный пневмонит
- панцитопения и появление атипичных лимфоцитов
- недержание мочи у женщин
- запор
- снижение уровня альфа-липопротеинов высокой плотности
- анафилактические реакции, алопеция, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема
- ухудшение слуха

Очень редко

- лейкопения

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью при увеличении дозы карведилола возможно усугубление сердечной недостаточности и задержка жидкости

Противопоказания

- гиперчувствительность к карведилолу или к любому вспомогательному веществу препарата
- бронхиальная астма
- бронхоспастический синдром, хронический бронхит, эмфизема легких
- АВ блокада II, III степени, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (<50 уд. в мин) (если нет постоянного кардиостимулятора)
- кардиогенный шок
- острая и декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA), при которой необходимо внутривенное введение препаратов инотропного действия
- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление меньше 85 мм рт. ст.)
- тяжелые нарушения периферического кровообращения
- окклюзионные заболевания периферических сосудов
- одновременное в/в введение верапамила, дилтиазема или других противоритмических средств (особенно I класса)
- метаболический ацидоз

- одновременное лечение антагонистами α_1 -рецепторов или α_2 -рецепторов
- феохромоцитомы
- печеночная недостаточность
- беременность, период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены)
- стенокардия Принцметала
- сахарный диабет с кетоацидозом
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы
- при обширных хирургических вмешательствах и проведении общей анестезии
- при подозрении на феохромоцитому

С осторожностью

- сахарный диабет, гипогликемия
- гипертиреоз
- депрессия
- миастения
- псориаз
- почечная недостаточность

Лекарственные взаимодействия

Сообщается как о фармакодинамическом, так и о фармакокинетическом взаимодействии бета-адреноблокаторов с другими препаратами.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

Поскольку карведилол является как субстратом, так и ингибитором гликопротеина Р, при его одновременном приеме с препаратами, транспортируемыми гликопротеином Р, биодоступность последних может увеличиваться. Кроме того, биодоступность карведилола может изменяться под действием индукторов или ингибиторов гликопротеина Р.

Дигоксин

В исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью отмечалось увеличение экспозиции дигоксина на 20%. При этом более выраженный эффект наблюдался у мужчин. Таким образом, рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией дигоксина в момент начала терапии, подбора дозы и отмены терапии карведилолом (см. раздел «Особые указания»). При этом карведилол не оказывает влияния на фармакокинетику внутривенно вводимого дигоксина.

Циклоспорин

В двух исследованиях при назначении карведилола пациентам, перенесшим пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение концентрации циклоспорина.

Оказалось, что карведилол увеличивает экспозицию циклоспорина при его приеме внутрь в среднем на 10-20%. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10-20%. Механизм данного взаимодействия неизвестен, однако нельзя исключить ингибирование карведилолом активности гликопротеина Р в кишечнике. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и, при необходимости, соответствующая коррекция суточной дозы циклоспорина. В случае внутривенного введения циклоспорина, какого-либо взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Влияние других препаратов на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы и индукторы изоферментов СYP2D6 и СYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, приводя к увеличению или снижению концентраций R и S стереоизомеров карведилола в плазме крови. Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавшихся у пациентов или у здоровых добровольцев, перечислены ниже, тем не менее, данный список не является полным.

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев при одновременном введении рифампицина экспозиция карведилола снижалась приблизительно до 60%, наблюдался эффект снижения действия карведилола на показатели систолического артериального давления. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией гликопротеина Р рифампицином в кишечнике. Рекомендуется тщательное наблюдение за бета-адреноблолирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования *in vitro* с микросомами человеческой печени показали, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибировали окисление R и S стереоизомера карведилола. По сравнению с пациентами, получающими карведилол в монотерапии, у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих карведилол одновременно с амиодароном, концентрация R и S стереоизомеров карведилола непосредственно перед приемом очередной дозы увеличивалась в 2.2 раза. Эффект S стереоизомера карведилола проявляется за счет дезэтиламиодарона, метаболита амиодарона, который является сильным ингибитором изофермента СYP2C9. Рекомендуется мониторировать бета-адреноблолирующую активность у пациентов, получающих карведилол в комбинации с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

У пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола – к повышению среднего показателя AUC для R (+) на 77% и к нестатистическому повышению среднего показателя AUC для S (-) на 35% по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо. Однако, различия в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось. Влияние однократно перорально вводимого пароксетина (сильный ингибитор изофермента CYP2D6) на фармакокинетику карведилола изучалось у 12 здоровых добровольцев. Несмотря на значительное уменьшение экспозиции R и S стереоизомеров карведилола, клинического значения оно не имело.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

Препараты с бета-адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут маскироваться или ослабевать. Пациентам, получающим инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с бета-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие содержание катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии.

Дигоксин

Комбинированная терапия средств с бета-адреноблокирующими свойствами и дигоксина может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикулярной проводимости.

Недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (НБМКК), амиодарон или другие антиаритмические средства

Одновременный прием с карведилолом может повысить риск нарушения атриовентрикулярной проводимости. При одновременном назначении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с НБМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Клонидин

Одновременное назначение клонидина с препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардический эффект. Если планируется

прекратить комбинированную терапию препаратом с бета-адреноблолирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить бета-адреноблокатор, а через несколько дней можно отменить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Антигипертензивные средства

Как и другие препараты с бета-адреноблолирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, альфа₁-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию в качестве нежелательной реакции.

Средства для общей анестезии

Следует проводить тщательное наблюдение за основными показателями жизнедеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возможностью синергичного отрицательного инотропного действия карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Совместный прием НПВП и бета-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и ухудшению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты бета-адренорецепторов)

Поскольку некардиоселективные бета-адреноблокаторы препятствуют бронхолитирующему эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами бета-адренорецепторов, необходим тщательный контроль за пациентами, получающими данные препараты.

Особые указания

С осторожностью

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период подбора дозы препарата Карведилол-Тева может отмечаться нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности или задержка жидкости. При возникновении таких симптомов необходимо увеличить дозу диуретиков и не повышать дозу препарата Карведилол-Тева до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда бывает необходимо уменьшить дозу препарата Карведилол-Тева или, в редких случаях, временно отменить препарат. Подобные эпизоды не препятствуют дальнейшему правильному подбору дозы препарата Карведилол-Тева.

Карведилол-Тева с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление AV проводимости).

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

При назначении препарата Карведилол-Тева пациентам с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью

отмечалось обратимое ухудшение функции почек. Дозу препарата подбирают в зависимости от функционального состояния почек.

ХОБЛ

Пациентам с ХОБЛ (в том числе бронхоспастическим синдромом), не получающим пероральных или ингаляционных противоастматических средств, Карведилол-Тева назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата Карведилол-Тева в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиваться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата Карведилол-Тева этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут увеличивать резистентность к инсулину и маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение препарата Карведилол-Тева может сопровождаться нарушениями гликемического контроля. Однако многочисленные исследования показали, что бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (такие как карведилол), оказывают более благоприятный эффект на концентрацию глюкозы и липидный профиль. Карведилол оказывает умеренный положительный эффект на чувствительность к инсулину, а также может облегчить некоторые проявления метаболического синдрома.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при назначении препарата Карведилол-Тева пациентам с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие бета-адреноблокаторы, Карведилол-Тева может уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Общая анестезия и обширные хирургические вмешательства

Осторожность требуется у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов препарата Карведилол-Тева и средств для общей анестезии.

Брадикардия

Карведилол-Тева может вызывать брадикардию, при урежении ЧСС менее 55 уд/мин. дозу препарата Карведилол-Тева следует снизить.

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Карведилол-Тева пациентам с тяжелыми реакциями

гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации, поскольку бета-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и степень тяжести реакций гиперчувствительности.

Тяжелые кожные реакции

В редких случаях карведилол может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата Карведилол-Тева прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении бета-адреноблокаторов Карведилол-Тева можно назначать только после тщательного анализа возможной пользы и риска.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существует ряд важных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с другими препаратами (в том числе с дигоксином, циклоспорином, рифампицином, антиаритмическими препаратами и препаратами для общей анестезии).

Одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

У пациентов, одновременно принимающих БМКК типа верапамила или дилтиазема, а также другие антиаритмические средства, необходимо регулярно мониторировать ЭКГ и АД.

Как и в случае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (НБМКК) типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Феохромоцитомы

Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокатор. Хотя Карведилол-Тева обладает как бета-, так и альфа-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала

Неселективные бета-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения препарата Карведилол-Тева этим пациентам нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать препарат Карведилол-Тева в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможности уменьшения количества слезной жидкости.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом Карведилол-Тева проводится длительно. Как и при лечении другими бета-адреноблокаторами, терапию препаратом Карведилол-Тева не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В случае необходимости проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии препаратом Карведилол-Тева.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

При хранении на свету возможно изменение цвета таблеток.

Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Из-за индивидуальных реакций на препарат (например, головокружение, общая слабость) способность к вождению транспортных средств или работе с машинами и механизмами может нарушаться (особенно в начале лечения, при изменении дозирования, а также в случае одновременного приема алкоголя). Следует с осторожностью назначать пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции.

Передозировка

Симптомы: выраженная гипотония, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца; возможны нарушения дыхания, бронхоспазм, рвота, спутанность сознания и генерализованные судороги.

Лечение: помимо мероприятий общего характера, необходимо проводить мониторинг и коррекцию жизненно важных показателей, при необходимости - в отделении интенсивной терапии. Можно применить следующие мероприятия:

- а) уложить больного на спину (с приподнятыми ногами)
- б) при выраженной брадикардии – атропин по 0.5–2 мг внутривенно
- в) для поддержания сердечно-сосудистой деятельности – глюкагон по 1–10 мг внутривенно струйно, затем по 2–5 мг в час в виде длительной инфузии
- г) симпатомиметики (добутамин, орципреналин или эпинефрин, изопреналин, адреналин в зависимости от массы тела и терапевтической эффективности).

При необходимости введения препаратов с положительным инотропным действием, назначают ингибиторы фосфодиэстеразы. Если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводят норадреналин; его назначают в условиях непрерывного мониторинга показателей кровообращения. При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. При бронхоспазме

вводят бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности – внутривенно) или аминофиллин внутривенно. При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам или клоназепам. Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения карведилола и выведение препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей/дезинтоксикационной терапии зависит от тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации состояния больного.

Форма выпуска и упаковка

Для дозировок 6.25 мг и 12.5 мг:

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в коробку из картона.

Для дозировки 25 мг:

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в коробку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Teva Operations Poland Sp. z.o.o., Krakow, Польша

Держатель регистрационного удостоверения

Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Petach Tikva, Израиль

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от

***потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение
за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (A15E2P), г. Алматы, пр. Аль-Фараби
17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615;
e-mail: safety.kazakhstan@tevapharm.com; веб сайт: www.teva.kz