МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005132 - 221018
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВЕЛКАРДИО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Велкардио

Международное непатентованное наименование: карведилол

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

Действующее вещество: карведилол – 6,25 мг, 12,5 мг, 25,0 мг.

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кальция гидрофосфата дигидрат, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный (аэросил), кроскармеллоза натрия (примеллоза), лактозы моногидрат (сахар молочный), магния стеарат.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

Фармакотерапевтическая группа: Альфа- и бета-адреноблокатор

Код АТХ: C07AG02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Карведилол – блокатор α-, β_1- и β_2-адренорецепторов, оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α-адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами. β-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-)-стереоизомером.

Карведилол не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой α_1-адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Блокируя β-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости, характерная для селективных α-адреноблокаторов, возникает редко.

Карведилол не оказывает выраженного 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. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме неселективных β-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 ОПСС; 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 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 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 (БМКК).

Карведилол снижает 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 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), сохраняющееся при длительной терапии. Карведилол достоверно снижает потребность миокарда в кислороде и активность симпатоадреналовой системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (ОПСС).

Хроническая сердечная недостаточность

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карведилол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Карведилол является субстратом белка-переносчика гликопротеина Р (Pgp), выполняющего роль насоса в просвете кишечника. Гликопротеин Р играет главную роль в биодоступности определенных лекарственных средств. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1 час после приема внутрь. При приеме внутрь карведилол подвергается пресистемному метаболизму, в результате которого его абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола составляет около 25-30 % для R-формы и 15 % для S-формы. Максимальная концентрация R-стереоизомера в плазме крови приблизительно в 2 раза превышает таковую для S-стереоизомера. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью. Около 98-99 % карведилола связывается с белками плазмы крови. Его объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг.

Метаболизм

Карведилол подвергается биотрансформации в печени путем окисления и конъюгации с образованием ряда метаболитов. 60-75 % абсорбированного карведилола метаболизируется при «первичном прохождении» через печень. Показано существование кишечно-печеночной циркуляции исходного вещества.

Метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. R-стереоизомер метаболизируется в основном с помощью изоферментов CYP2D6 и CYP1A2, а S-стереоизомер – в основном с помощью изофермента CYP2D9 и, в меньшей степени, с помощью изофермента CYP2D6. К другим изоферментам цитохрома Р450, участвующим в

метаболизме карведилола, относятся изоферменты CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19.

R-стереоизомер метаболизируется главным образом путем гидроксилирования. У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6 возможно увеличение плазменной концентрации карведилола, в первую очередь, R-стереоизомера, что выражается в увеличении α-адреноблокирующей активности карведилола.

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

Выведение

После однократного применения внутрь 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 500-700 мл/мин, период полувыведения ($T_{1/2}$) 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

При длительной терапии карведилолом интенсивность почечного кровотока сохраняется, скорость клубочковой фильтрации не изменяется.

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), $T_{1/2}$ и C_{max} не изменяются. Почечное выведение неизмененного карведилола у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается, однако изменения фармакокинетических параметров при этом выражены незначительно.

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

В ходе проведения гемодиализа карведилол не выводится, поскольку не проходит через

диализную мембрану, вероятно благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени системная биодоступность карведилола увеличивается на 80 % вследствие уменьшения выраженности метаболизма при «первичном прохождении» через печень. Следовательно, карведилол противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)

У пациентов с ХСН 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. Согласно данным клинических исследований, переносимость карведилола у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста не отличается от таковой у пациентов более молодого возраста.

Дети

Данные по фармакокинетике карведилола у пациентов до 18 лет в настоящее время ограничены.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией карведилол не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_1) или дозу гипогликемических средств для приема внутрь. В некоторых клинических исследованиях было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа карведилол не вызывает снижения толерантности к глюкозе. У пациентов с артериальной гипертензией, имевших инсулинорезистентность (синдром Х), но без сопутствующего сахарного диабета, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные результаты были получены у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа.

Показания к применению

- *Артериальная гипертензия* (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками).

- *Ишемическая болезнь сердца* (в том числе у пациентов с нестабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда).

- *Хроническая сердечная недостаточность.* Лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II-IV функционального класса по классификации NYHA) ишемического или неишемического генеза в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиками, с или без сердечных гликозидов (стандартная терапия), при отсутствии противопоказаний.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к карведилолу или любому компоненту препарата;
- острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных средств;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с электрокардиостимулятором);
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин);
- синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок;
- анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму;
- феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

С осторожностью препарат применяют при отягощенном аллергологическом анамнезе, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), депрессии, миастении, гипогликемии, атриовентрикулярной блокаде I степени, тиреотоксикозе, при обширных хирургических вмешательствах и проведении общей анестезии, стенокардии Принцметала, сахарном диабете, облитерирующих заболеваниях периферических сосудов легкой или умеренной степени тяжести, при подозрении на феохромоцитому, почечной недостаточности, псориазе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека неизвестен.

β-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может привести к внутриутробной гибели плода и преждевременным родам. Кроме того, у плода и новорожденного могут возникать нежелательные реакции, в частности, гипогликемия и брадикардия, осложнения со стороны сердца и легких.

Достаточного опыта применения карведилола у беременных нет. Препарат противопоказан во время беременности, кроме случаев крайней необходимости, если потенциальная польза для матери превышает риск для плода.

Карведилол и его метаболиты проникают в грудное молоко, поэтому, если прием препарата необходим в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Артериальная гипертензия

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня проведения терапии, затем по 25 мг 1 раз в сутки. При необходимости в дальнейшем дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной рекомендованной дозы 50 мг 1 раз в сутки (или разделенной на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг 2 раза в сутки. При необходимости впоследствии недостаточности дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача. У пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, следует скорректировать их дозы до начала лечения карведилолом.

Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится пациентом. Рекомендованная максимальная доза – 25 мг 2 раза в сутки для всех пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и для пациентов с легкой и умеренной степенью хронической сердечной недостаточности с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью и

массой тела более 85 кг рекомендованная максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Перед каждым увеличением дозы необходим осмотр врача для выявления возможного нарастания симптомов хронической сердечной недостаточности или вазодилатации. При транзиторном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу карведилола или временно отменить его.

Симптомы вазодилатации можно устранить уменьшением дозы диуретиков. Если симптомы сохраняются, можно снизить дозу ингибитора АПФ (если пациент его принимает), а затем, при необходимости, снизить дозу карведилола. В такой ситуации дозу карведилола не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом прерывают более чем на 1 неделю, то его применение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Если лечение препаратом прерывают более чем на 2 недели, то его повторное назначение следует возобновлять с дозы 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) 2 раза в сутки, затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Существующие данные по фармакокинетике у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (включая, почечную недостаточность) позволяют полагать, что пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения карведилола у детей и подростков (<18 лет) не установлены (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пациенты пожилого возраста

Данные о необходимости коррекции дозы отсутствуют.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции (НР) классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Частота некоторых нежелательных эффектов, таких как головокружение, артериальная гипотензия, брадикардия и зрительное нарушение пропорциональна размеру дозы. Данные нежелательные эффекты чаще развиваются у пациентов с ХСН. При развитии серьезных нежелательных эффектов лечение препаратом должно быть прекращено.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия; редко – тромбоцитопения; очень редко – лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности (аллергические реакции).

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом – гипергликемия или гипогликемия, нарушение гликемического контроля.

Наличие у препарата β-адреноблокирующих свойств не исключает возможность манифестации латентнопротекающего сахарного диабета, декомпенсации уже имеющегося сахарного диабета или угнетения контринсулярной системы.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия.

Нарушения психики: часто – депрессия, подавленное настроение; нечасто – нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения), астения (в том числе повышенная утомляемость); редко – парестезия, потеря сознания.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, раздражение глаз, уменьшение слезоотделения (обратить внимание при использовании контактных линз).

Нарушения со стороны сердца: очень часто – сердечная недостаточность; часто – брадикардия, гиперволемия, задержка жидкости; нечасто – атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – выраженное снижение артериального давления; часто – ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения

(похолодание конечностей, заболевание периферических сосудов, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдром Рейно), повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, отек легких, бронхоспазм у предрасположенных пациентов; редко – заложенность носа; очень редко – чихание.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсические расстройства, боль в животе; нечасто – запор; редко – сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожные реакции (в том числе кожная сыпь, дерматит, крапивница, кожный зуд, поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая); очень редко – обострение течения псориаза, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в конечностях; редко – миастения, боль в позвоночнике.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – почечная недостаточность и нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек; редко – нарушения мочеиспускания.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – снижение потенции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения (общая слабость); часто – отеки, болевой синдром; очень редко – «приливы» крови к коже лица, гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), и гамма-глобулинтрансферазы.

Описание отдельных НР

Частота возникновения НР не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальные состояния, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще возникают в начале лечения. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период увеличения дозы возможны усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»).

Сердечная недостаточность являлась очень часто распространенной НР как у пациентов, получающих карведилол (15,4 %), так и у пациентов, получающих плацебо (14,5 %).

При терапии карведилолом обратимое ухудшение функции почек наблюдалось у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ише-

мической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Постмаркетинговые наблюдения

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: возможно развитие алопеции; серьезные кожные нежелательные реакции (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: зарегистрированы редкие случаи недержания мочи у женщин, обратимые после отмены препарата.

Передозировка

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

Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения указанных симптомов и признаков и осуществлять их купирование согласно общепринятой терапии, применяемой при передозировке β-адреноблокаторами (например, атропин, ингибиторы фосфодиестеразы, такие как β-симпатомиметики), а также согласно решению лечащего врача.

Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения карведилола и выведение карведилола из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживащей/дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации клинического состояния пациента.

Гемодиализ не эффективен.

При выраженной брадикардии применяют атропин по 0,5-2 мг внутривенно. Для поддержания сердечно-сосудистой деятельности возможно применение глюкагона по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии. При резистентной к лечению брадикардии показана установка временного электрокардиостимулятора. При бронхоспазме применяют бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности – внутривенно) или аминофиллин внутривенно. При судорогах рекомендуется внутривенное медленное введение диазепама.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

Поскольку карведилол является как субстратом, так и ингибитором Pgp, при его одновременном приеме с препаратами, транспортируемыми Pgp, биодоступность последних может увеличиваться. Кроме того, биодоступность карведилола может изменяться под дей-

ствием индукторов или ингибиторов Pgp.

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 применении карведилола у пациентов, перенесших пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин внутрь, отмечалось повышение концентрации циклоспорина в плазме крови. Оказалось, что карведилол увеличивает экспозицию циклоспорина в плазме крови при его приеме внутрь в среднем на 10-20 %. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в плазме крови в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10-20 %. Механизм данного взаимодействия неизвестен, однако нельзя исключить ингибирование карведилолом активности Pgp в кишечнике. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина в плазме крови 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 CYP2D6 и CYP2C9 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, однако 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 АД. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией Pgp рифампицином в кишечнике. Рекомендуется тщательное наблюдение за β-адреноблокирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования в условиях *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 мощным ингибитором изофермента CYP2C9. Рекомендуется контролировать β-адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол одновременно с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 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 разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось. Влияние однократно применяемого внутрь пароксетина (мощный 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 β-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 β-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие концентрацию катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминооксидазы), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии.

Дигоксин

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

Недигидропиридиновые БМКК (НБМКК), амиодарон или другие антиаритмические средства

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

Клонидин

Одновременное применение клонидина с препаратами с β-адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардитический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию препаратом с β-адреноблокирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить β-адреноблокатор, а через несколько дней можно отменить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Гипотензивные средства

Как и другие препараты с β-адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, α-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)

Одновременный прием НПВП и β-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и снижению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты β-адренорецепторов)

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

Особые указания

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период подбора дозы препарата может отмечаться нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности или

задержка жидкости. При возникновении таких симптомов необходимо увеличить дозу диуретиков и не повышать дозу препарата до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда бывает необходимо уменьшить дозу препарата или, в редких случаях, временно отменить препарат. Подобные эпизоды не препятствуют дальнейшему правильному подбору дозы препарата. Препарат с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление атриовентрикулярной проводимости).

В начале терапии препаратом или при повышении дозы у пациентов, особенно пожилого возраста, может отмечаться избыточное снижение артериального давления преимущественно при переходе из положения «лежа» в положение «стоя». Необходима коррекция дозы препарата.

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

При назначении препарата пациентам с хронической сердечной недостаточностью и низким АД (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.

Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью, артериальной гипотензией и хронической сердечной недостаточностью.

ХОБЛ

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

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку он может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение препарата может сопровождаться нарушениями гликемического контроля. Однако многочисленные исследования показали, что β-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 пациентам с заболеваниями периферических сосудов, в том числе с синдромом Рейно, поскольку β-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие β-адреноблокаторы, карведилол 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 карведилола и средств для общей анестезии.

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с анамнестическими указаниями на тяжелые реакции повышенной чувствительности или проходящим курс десенсибилизации, поскольку β-адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и степень тяжести анафилактических реакций.

Тяжелые кожные реакции

В редких случаях карведилол может вызывать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел «Побочное действие», подраздел «Постмаркетинговые наблюдения»). При развитии тяжелых кожных реакций прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение течения псориаза при применении β-адреноблокаторов, карведилол 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) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», подраздел «Фармакокинетическое взаимо-

действие»).

Одновременный прием 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 β-адреноблокирующими свойствами, применение карведилола вместе с НБМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Феохромоцитома

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

Стенокардия Принцметала

Неселективные β-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения карведилола этим пациентам нет. Хотя его α-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать карведилол в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

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

Синдром «отмены»

Лечение карведилолом проводится длительно. Его не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с интервалами в 1-2 недели. 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 карведилолом.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, в связи с возможностью развития головокружения.

Форма выпуска

Таблетки 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена, полиэтилена низкого давления.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

125373, г. Москва, бульвар Яна Райниса, д. 43, корп. 1, пом. II, комн. 4, этаж 2

Производитель/Организация, принимающая претензии

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел./факс: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Представитель фирмы В.И. Петухов