МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000134-210915

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: **КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА**

Международное непатентованное название: карведилол

Лекарственная форма: таблетки

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

действующее вещество:

карведилол – 6,25 мг, 12,5 мг или 25 мг;

вспомогательные вещества:

сахароза – 13,285/12,500/25,000 мг, повидон 30 – 0,638/0,600/1,200 мг, лактозы моногидрат 200 – 90,193/84,865/169,730 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,531/0,500/1,000 мг, кроскармеллоза натрия – 2,444/2,300/4,600 мг, магния стеарат – 1,594/1,500/3,000 мг, железа оксид желтый – 0,065/0,230/0,460 мг, железа оксид красный – 0/0,005/0,010 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки, 6,25 мг

Желтые таблетки с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры «6» на другой стороне.

Таблетки, 12,5 мг

Коричневато-желтые таблетки с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры «12» на другой стороне.

Таблетки, 25 мг

Коричневато-желтые таблетки с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры «25» на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Альфа- и бета-адреноблокатор

Код АТХ: C07AG02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Карведилол - 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. Оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α-адреноблокирующими свойствами. β-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-) стереоизомером. Блокируя β-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости (характерная для селективных α-адреноблокаторов) возникает редко.

Препарат не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами.

Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой α_1-адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

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 β-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме неселективных α-адреноблокаторов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) несколько уменьшается. Почечный кровоток и функция почек у пациентов с артериальной гипертензией сохраняются. Доказано, что карведилол не изменяет ударный объем крови и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Препарат 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 (ХСН), 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 сокращает заболеваемость и смертность среди пациентов с кардиомиопатией, находящихся на диализе. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, включающих значительное количество пациентов (более 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 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 число госпитализаций, уменьшает симптоматику и улучшает функцию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Эффекты карведилола являются дозозависимыми.

Фармакокинетика

Всасывание

Карведилол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Обладает высокой липофильностью. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1,5 часа (t_{max}) после приема внутрь. Биодоступность препарата 25 %. Активное вещество (карведилол) представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров, S-стереоизомер метаболизируется быстрее, чем R-стереоизомер, абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 15 % и 31 %, соответственно, C_{max} в 2 раза выше, чем S-стереоизомера.

Исследования in vitro показали, что карведилол является субстратом белка-переносчика гликопротеина Р, выполняющего роль насоса в просвете кишечника. Результаты исследования in vivo у здоровых добровольцев также подтвердили роль гликопротеина Р в распределении карведилола.

Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью. Связывается с белками плазмы крови на 98-99 %. Объем распределения составляет около 2 л/кг и увеличивается у пациентов с циррозом печени. Была продемонстрирована энтерогепатическая циркуляция исходного вещества у животных.

Метаболизм

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

Метаболизм карведилола в результате 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 системы цитохрома P450, участвующим в метаболизме карведилола, относятся изоферменты CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19. Максимальная концентрация R-стереоизомера в плазме крови приблизительно в 2 раза превышает таковую для S-стереоизомера.

R-стереоизомер метаболизируется, главным образом, путем гидроксилирования. У медленных метаболизаторов 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). 3 активных метаболита обладают менее выраженными вазодилатирующими свойствами, чем карведилол. 2 гидроксикарбазольных метаболита карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, причем их активность в этом отношении в 30-80 раз превышает таковую у карведилола.

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

Период полувыведения ($T_{½}$) карведилола составляет около 6 часов, плазменный клиренс – около 500-700 мл/мин. Выведение происходит главным образом через кишечник, основной путь выведения – с желчью. Небольшая часть дозы выводится почками в виде различных метаболитов.

Карведилол проникает через плацентарный барьер.

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 умеренной (клиренс креатинина (КК) 20-30 мл/мин) или тяжелой (КК < 20 мл/мин) почечной недостаточностью концентрация карведилола в плазме крови была приблизительно на 40-55 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Однако полученные данные отличаются значительной вариабельностью. Учитывая то, что выведение карведилола происходит главным образом

через кишечник, значительное увеличение его концентрации в плазме крови пациентов с нарушением функции почек маловероятно.

Существующие данные по фармакокинетике у пациентов с различной степенью нарушения функции почек позволяют полагать, что пациентам с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности коррекции дозы карведилола не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании у 24 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. 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.

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 приема пищи, концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1) в крови или дозу гипогликемических средств. В 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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- *Артериальная гипертензия*

  Эссенциальная 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 другим компонентам препарата
- Острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (IV функционального класса по классификации NYHA), требующая внутривенного введения инотропных средств
- Клинически значимые нарушения функции печени
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II-III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма сердца)
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин)
- Синдром слабости синусового узла (включая синоатриальную блокаду)
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.)
- Кардиогенный шок
- Бронхоспазм и бронхиальная астма (в анамнезе)
- Феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов)
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- Беременность и период грудного вскармливания
- Непереносимость фруктозы, лактозы, дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу и сахарозу)

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), стенокардия Принцметала, тиреотоксикоз, окклюзионные заболевания периферических сосудов, подозрение на феохромоцитому, псориаз, почечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада I степени, обширные хирургические вмешательства и общая анестезия, сахарный диабет, гипогликемия, депрессия, миастения.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

β-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приводить 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 препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у беременных нет. Применение препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА противопоказано при беременности, за исключением случаев, когда польза его применения для матери, превышают потенциальный риск для плода.

В настоящий момент не установлено, проникает ли карведилол в грудное молоко у человека. Однако большинство β-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. Таким образом, при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Артериальная гипертензия

Начальная доза препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 1 раз в сутки. Возможно постепенное увеличение дозы с интервалом не менее 2-х недель.

При недостаточности антигипертензивного эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 50 мг 1 раз в сутки (возможно разделение на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Начальная доза препарата составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые два дня лечения. Затем по 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточности антиангинального эффекта через 2 недели терапии доза может быть увеличена в 2 раза. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата составляет 100 мг в сутки, разделенная на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, под тщательным наблюдением врача.

Карведилол можно применять в качестве дополнения к стандартной терапии, однако он также может применяться у пациентов, которые не переносят ингибиторы АПФ, или у пациентов, которые не получают сердечные гликозиды, гидралазин или нитраты.

Дозы дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ должны быть стабилизированы до начала лечения карведилолом.

Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг (1/2 таблетки препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА в дозе 6,25 мг с риской) 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 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, которая хорошо переносится пациентом.

Рекомендуемая максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки для всех пациентов с тяжелой ХСН, а также для пациентов с легкой и умеренной ХСН с массой тела менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной ХСН с массой тела более 85 кг рекомендуемая максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

В начале лечения или при повышении дозы возможно преходящее усиление симптомов сердечной недостаточности, особенно у пациентов с тяжелой ХСН и/или получающих большие дозы диуретиков. Как правило, отменять лечение не нужно, однако дозу препарата увеличивать не следует. После начала приема или повышения дозы карведилола за состоянием пациента должен наблюдать врач/кардиолог. Перед каждым увеличением дозы следует провести обследование для выявления возможного усиления симптомов сердечной недостаточности или чрезмерной вазодилатации (включая определение показателей функции почек, массы тела, АД, частоты и ритма сердечных сокращений). При прогрессировании симптомов сердечной недостаточности или задержке жидкости увеличивают дозу диуретиков. В такой ситуации дозу карведилола не следует повышать до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется. При возникновении брадикардии или в случае удлинения времени атриовентрикулярного проведения, в первую очередь необходимо контролировать дозу дигоксина. В некоторых случаях может потребоваться уменьшение

дозы карведилола или временная отмена лечения. Однако даже в таких случаях зачастую можно успешно продолжить титрование дозы карведилола.

Во время титрования дозы следует проводить регулярный мониторинг почечной функции, показателей количества тромбоцитов и гликемии (в случае наличия сахарного диабета 1 или 2 типа). После проведения титрования дозы частоту мониторинга можно уменьшить.

Если лечение карведилолом прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Если лечение прерывают более чем на 2 недели, то терапию следует возобновлять в дозе 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

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительны к действию карведилола, поэтому за их состоянием следует наблюдать особенно тщательно.

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей (до 18 лет) не установлены.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»). У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью может потребоваться коррекция дозы.

Пациенты с нарушением 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 карведилола не требуется (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Прекращение лечения

Лечение карведилолом не следует прекращать внезапно, в особенности у пациентов с ИБС. Лечение следует прекращать постепенно, в течение 7-10 дней, например, уменьшая суточную дозу препарата вдвое каждые 3 дня.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В данном разделе представлены побочные реакции, зарегистрированные при применении карведилола, с разделением на группы в соответствии с терминологией MedDRA и

следующими категориями частоты согласно с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения:

- очень часто – более 1/10,
- часто – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечасто – от более 1/1000 до менее 1/100,
- редко – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редко – от менее 1/10000, включая отдельные сообщения.

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

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, гипергликемия или гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль; часто – синкопальные и пресинкопальные состояния; нечасто – парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения, уменьшение слезоотделения (сухость глаз), раздражение глаз.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – сердечная недостаточность в период увеличения дозы; часто – брадикардия, гиперволемия, задержка жидкости; нечасто – атриовентрикулярная блокада II-III степени, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – выраженное снижение АД; часто – постуральная гипотензия, повышение АД, нарушения периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевания периферических сосудов, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдрома Рейно).

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожные реакции (например, аллергическая экзантема, дерматит, крапивница, кожный зуд, псориазоподобные и лишаеподобные поражения кожи), алопеция; очень редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение мочеиспускания, почечная недостаточность и нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек; очень редко – недержание мочи у женщин (обратимое после отмены препарата).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения (общая слабость); часто – отеки, болевой синдром.

Описание отдельных нежелательных явлений

Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением головокружения, нарушения зрения и брадикардии.

Головокружение, обмороки, головная боль и астения обычно легкой степени чаще возникают вначале терапии препаратом КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА. У пациентов с ХСН в период увеличения дозы возможны усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»).

Сердечная недостаточность являлась очень часто распространенным нежелательным явлением как у пациентов, получающих карведилол (15.4 %), так и у пациентов, получающих плацебо (14.5 %).

При применении препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у пациентов с ХСН 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.

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

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД (сопровождающееся головокружением или обмороком), брадикардия, вследствие бронхоспазма возможно возникновение одышки, рвота. В тяжелых случаях возможны нарушение дыхания, спутанность сознания, генерализованные судороги, сердечная недостаточность, нарушения сердечной проводимости, кардиогенный шок, остановка сердца.

Лечение: симптоматическое. Необходимо проводить мониторинг и поддержание жизненно важных функций организма, при необходимости в условиях отделения интенсивной терапии.

При выраженной брадикардии целесообразно внутривенное применение м-холиноблокаторов (атропин по 0,5-2 мг) для поддержания сердечно-сосудистой деятельности; глюкагон по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии.

Если в клинической картине передозировки преобладает выраженное снижение АД – вводят симпатомиметики (норэпинефрин (норадреналин), эпинефрин (адреналин), добутамин), в различных дозах, в зависимости от массы тела и ответа на проводимую терапию, в условиях непрерывного контроля показателей кровообращения.

При резистентности к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма.

При бронхоспазме вводят β-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 $T_{½}$ карведилола и выведение препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Гемодиализ неэффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

Поскольку карведилол является как субстратом, так и ингибитором гликопротеина Р, при его одновременном применении 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 с участием 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 плазме крови 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 с участием пациентов, перенесших пересадку почки и сердца и принимавших циклоспорин внутрь, отмечалось повышение концентрации циклоспорина в плазме крови при совместном применении карведилола. Оказалось, что вследствие ингибирования активности гликопротеина Р в кишечнике, карведилол увеличивает всасывание циклоспорина при его приеме внутрь. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10-20 %. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями содержания 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 артериального давления. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией гликопротеина Р рифампицином в кишечнике. Рекомендуется тщательное

наблюдение за β-адреноблокирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования in vitro с микросомами человеческой печени показали, что амиодарон и дезетиламиодарон 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 дезетиламиодарона, метаболита амиодарона, который является сильным ингибитором изофермента CYP29C9. Рекомендуется мониторировать β-адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол в комбинации с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном с участием 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола, к повышению среднего показателя площади под кривой «концентрация – время» (AUC) для R-стереоизомера на 77 % и к нестатистическому повышению среднего показателя AUC для S-стереоизомера на 35 % по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Однако разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось. Влияние пароксетина (сильный ингибитор изофермента CYP2D6) на фармакокинетику карведилола изучалось у 12 здоровых добровольцев. Препарат назначался внутрь однократно. Несмотря на значительное уменьшение экспозиции R- и S-стереоизомеров карведилола, клинического значения данное взаимодействие не имело.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин и 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 в крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно β-адреноблокирующие лекарственные средства и

средства, снижающие содержание 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 β-адреноблокирующими средствами в сочетании с дигоксином может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикулярной проводимости.

Недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), 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 сердечной проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими β-адреноблокирующими препаратами, назначение карведилола вместе с БМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Клонидин

Одновременное употребление клонидина с β-адреноблокирующими препаратами может потенцировать антигипертензивный и брадикардический 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.

Антигипертензивные средства

Как и другие препараты с β-адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых антигипертензивных средств (например, α-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают снижение АД в качестве побочного действия.

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

Бронходилататоры (агонисты β-адренорецепторов)

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность

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

Препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление атриовентрикулярной проводимости).

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

При употреблении препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА пациентам с ХСН 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.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Пациентам с ХОБЛ (в том числе бронхоспастическим синдромом), не получающим ингаляционных препаратов или противоастматических средств для приема внутрь, препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск.

При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА может развиться одышка в результате повышения сопротивления дыхательных путей. В начале приема и при увеличении дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

Пациентам с сахарным диабетом препарат назначают с осторожностью, поскольку он может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с ХСН и сахарным диабетом применение препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА может сопровождаться колебаниями гликемии. Однако многочисленные исследования показали, что β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (такие как карведилол), оказывают более благоприятный эффект на концентрацию глюкозы в крови 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 применении препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у пациентов с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку β-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие β-адреноблокаторы, препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА может уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Общая анестезия и обширные хирургические вмешательства

Следует соблюдать осторожность при применении препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА и средств для общей анестезии.

Брадикардия

Препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА может вызывать брадикардию, при урежении ЧСС менее 55 уд/мин дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА следует снизить.

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у пациентов 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 очень редких случаях карведилол может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона (см.

раздел «Побочное действие»). При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении β-адреноблокаторов, препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА можно применять 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 «Фармакодинамическое взаимодействие»).

Феохромоцитома

Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого β-адреноблокатора необходимо назначить α-адреноблокатор. Хотя препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА обладает как β-, так и α-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его следует назначать пациентам с подозрением на феохромоцитому с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Стенокардия Принцметала

Неселективные β-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта применения препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА у этих пациентов нет. Хотя его α-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать карведилол в таких случаях следует с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможности уменьшения количества слезной жидкости во время терапии препаратом КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА проводится длительно. Его 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 применением общей

анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии препаратом КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с депрессией, со склонностью к гипогликемии и миастенией (myasthenia gravis) (см. раздел «С осторожностью»).

Сахароза

Препарат КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА содержит сахарозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы и недостаточностью сахаразы-изомальтазы этот препарат противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Лактозы моногидрат

В состав таблеток препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА входит лактоза. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, этот препарат противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ И РАБОТУ С МАШИНАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния препарата КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились.

В связи с возможностью развития таких побочных реакций, как головокружение и повышенная утомляемость, способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами может быть нарушена. Особенно это следует учитывать при подборе дозы препарата в начале лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, 6,25 мг и 12,5 мг: По 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 1 или 2 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Таблетки, 25 *мг:* По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

ПРЕТЕНЗИИ ПО КАЧЕСТВУ ПРЕПАРАТА НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

Российская Федерация, 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.