МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N001581/01- 030417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карведилол ШТАДА

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Карведилол ШТАДА

Международное непатентованное наименование: карведилол

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

действующее вещество: карведилол - 12,5 мг или 25 мг;

вспомогательные вещества: лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94,7%-98,3%, повидон 30 – 3%-4%) – 56,8/74,7 мг, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Описание:

Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрические с фаской и риской.

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

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

Карведилол 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 β-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением ОПСС, 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 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 (ИБС)

У пациентов с ИБС 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 (ХСН)

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

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.

Исследования *in vitro* показали, что карведилол является субстратом белка-переносчика Р-гликопротеина, выполняющего роль насоса в просвете кишечника. Результаты исследования *in vivo* у здоровых добровольцев также подтвердили роль Р-гликопротеина 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 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 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. Результаты исследований *in vitro* также показали, что в процесс окисления и гидроксилирования 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 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 600 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

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), $T_{1/2}$ и плазменные C_{max} 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 (HbA_1) 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.

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 любому компоненту препарата; острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных средств; клинически значимое нарушение функции печени; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность карведилола не установлены); атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма); 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; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу); феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

С осторожностью

С осторожностью применяют препарат при 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, окклюзионных заболеваниях периферических сосудов, 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). Исследования на животных не выявили у карведилола тератогенного эффекта.

Достаточного опыта применения карвелидола у беременных нет. Препарат Карведилол ШТАДА противопоказан при беременности за исключением случаев, когда возможные преимущества его применения у женщин превышают потенциальный риск для плода.

У животных карведилол и/или его метаболиты проникают в грудное молоко. Неизвестно, проникает ли карведилол в грудное молоко у человека, однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Эссенциальная 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 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 препаратом Карведилол ШТАДА.

Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять препараты

карведилола других производителей (таблетки 3,125 мг или таблетки с риской 6,25 мг). При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки (1/2 таблетки 12,5 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 ХСН и для пациентов с легкой и умеренной степенью ХСН с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной ХСН и массой тела более 85 кг – рекомендованная максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Перед каждым увеличением дозы врач должен осмотреть пациента для выявления возможного нарастания симптомов ХСН или вазодилатации. При транзиторном нарастании симптомов ХСН или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу препарата Карведилол ШТАДА 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 – дозу препарата Карведилол ШТАДА. В такой ситуации дозу препарата не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся ХСН или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом Карведилол ШТАДА прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Если лечение препаратом Карведилол ШТАДА прерывают более чем на 2 недели, то лечение следует возобновлять с приема препаратов карведилола других производителей в дозе 3,125 мг 2 раза в сутки (таблетки 3,125 мг или таблетки с риской 6,25 мг), 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 Карведилол ШТАДА не требуется.

Нарушение функции печени

Препарат Карведилол ШТАДА 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, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 10%), часто (≥ 1%, < 10%), нечасто (≥ 0,1%, < 1%), редко (≥ 0,01%, < 0,1%), очень редко (< 0,01%), включая единичные случаи.

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 обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, нарушение гликемического контроля (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом.

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

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

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.

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 – постуральная 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.

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).

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

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 – нарушение потенции.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций 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 ХСН в период увеличения дозы возможны усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»).

Сердечная недостаточность являлась очень часто распространенной нежелательной реакцией 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 ХСН и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»).

Постмаркетинговые наблюдения

Перечисленные нежелательные реакции были установлены в ходе постмаркетингового применения карведилола.

Нарушения со стороны обмена веществ: наличие у препарата β-адреноблокирующих свойств не исключает возможность манифестации латентно протекающего сахарного диабета, декомпенсации уже имеющегося сахарного диабета или угнетения контринсулярной системы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция; 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 карведилола.

Передозировка

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

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

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 степени тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации клинического состояния пациента. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

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

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 внутрь, 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 Р-гликопротеина 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 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, 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 АД. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией Р-гликопротеина 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 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 CYP29C9. Рекомендуется мониторировать 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 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 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 вместе 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_1-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 бронхолитическому эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами β-адренорецепторов, необходим тщательный контроль за пациентами, получающими данные препараты.

Особые указания

ХСН

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

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

Функция почек при ХСН

При назначении препарата Карведилол ШТАДА пациентам с ХСН и низким АД (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), ИБС 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 противоастматических средств внутрь или в виде ингаляций, препарат Карведилол ШТАДА назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата Карведилол ШТАДА в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиться одышка**.** В начале приема и при увеличении дозы препарата Карведилол ШТАДА этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку β-адреноблокаторы могут увеличивать резистентность к инсулину и маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с ХСН и сахарным диабетом применение препарата Карведилол ШТАДА 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 Карведилол ШТАДА 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, препарат Карведилол ШТАДА 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 ШТАДА и средств для общей анестезии.

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Карведилол ШТАДА пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации, поскольку β-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 (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 псориаза при применении β-адреноблокаторов препарат Карведилол ШТАДА 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»).

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 препарат Карведилол ШТАДА 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 применения препарата Карведилол ШТАДА этими пациентами нет. Хотя его α-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать препарат Карведилол ШТАДА 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 ШТАДА проводится длительно. Как и при лечении другими β-адреноблокаторами, терапию препаратом Карведилол ШТАДА не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у пациентов с ИБС.

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

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 Карведилол ШТАДА 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

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Учитывая потенциально возможные побочные действия препарата Карведилол ШТАДА, его следует применять с осторожностью пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции, особенно в начале лечения, а также при одновременном приеме алкоголя (риск развития головокружения, астении).

Форма выпуска

Таблетки по 12,5 мг и 25 мг.

По 10 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 1 контурная ячейковая упаковка по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 5

Адрес места производства:

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 4, стр. 6, стр. 8

или

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии

АО «НИЖФАРМ», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» Е.А. Агафонова