

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МИНЗДРАВ РОССИИ

пер-006859/08-061015

СОГЛАСОВАНО

Карведилол Сандоз®

таблетки 3,125 мг, 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг

Гексал АГ, Германия

Изменение № 5

Срок введения изменений с «__» 06 10 15 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика:</u> Оказывает сочетанное неселективное бета-блокирующее, альфа 1-блокирующее и антиоксидантное действие. Вазодилатирующий эффект связан, главным образом, с блокадой альфа -1 рецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление. Не обладает внутренней симпатомиметической активностью и, подобно пропранололу, оказывает	Фармакологические свойства <u>Фармакодинамика</u> Оказывает сочетанное неселективное бета-блокирующее, альфа1-блокирующее и антиоксидантное действие. Вазодилатирующий эффект связан, главным образом, с блокадой альфа1-рецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление. Не обладает внутренней симпатомиметической активностью и, подобно пропранололу, оказывает

мембраностабилизирующее действие. Мощный антиоксидант, устраняет свободные кислородные радикалы. Сочетание вазодилататоров и бета-адреноблокаторов оказывает следующее действие: Совокупность сосудорасширяющего действия и бета-адреноблокирующих свойств карведилола приводит к тому, что у больных артериальной гипертензией снижение артериального давления не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сопротивления, которое отмечается при приеме бета-адреноблокаторов. Незначительно уменьшается частота сердечных сокращений, почечный кровоток и функция почек сохраняются. Так как периферический кровоток сохраняется, похолодание конечностей отмечается очень редко, в отличие от больных, у которых проводится лечение бета-адреноблокаторами. Антигипертензивный эффект развивается быстро – через 2-3 часа после однократного приема и	мембраностабилизирующее действие. Мощный антиоксидант, устраняет свободные кислородные радикалы. Сочетание вазодилататоров и бета-адреноблокаторов оказывает следующее действие: совокупность сосудорасширяющего действия и бета-адреноблокирующих свойств карведилола приводит к тому, что у пациентов с артериальной гипертензией снижение артериального давления (АД) не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сопротивления, которое отмечается при приеме бета-адреноблокаторов. Незначительно уменьшается частота сердечных сокращений, почечный кровоток и функция почек сохраняются. Так как периферический кровоток сохраняется, похолодание конечностей отмечается очень редко, в отличие от пациентов, у которых проводится лечение бета-адреноблокаторами. Антигипертензивный эффект развивается быстро – через 2-3 ч после однократного приема и
---	--

продолжается в течение 24 часов. При продолжительном лечении максимальный эффект отмечается через 3-4 недели. У больных ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие. Снижает пред- и постнагрузку на сердце. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание ионов калия, натрия и магния в плазме. У пациентов с нарушениями функции левого желудочка и/или недостаточностью кровообращения карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамические показатели: повышает функцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры. Карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамику сердца и фракцию выброса левого желудочка как при дилатационной кардиомиопатии, так и при ишемической форме сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности уменьшается конечно-систолический и конечно-	продолжается в течение 24 ч. При продолжительном лечении максимальный эффект отмечается через 3-4 недели. У пациентов с ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие. Снижает пред- и постнагрузку на сердце. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание ионов калия, натрия и магния в плазме крови. У пациентов с нарушениями функции левого желудочка и/или недостаточностью кровообращения карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамические показатели: повышает функцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры. Карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамику сердца и фракцию выброса левого желудочка как при дилатационной кардиомиопатии, так и при ишемической форме сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности уменьшается
--	---

диастолический объем, а также периферическое и легочное сосудистое сопротивление. Фракция выброса и сердечный индекс при нормальной функции сердца не изменяются. В случае нарушения функции левого желудочка альфа 1-адреноблокирующее действие карведилола приводит к расширению артериальных и, в меньшей степени, венозных сосудов. Установлено, что при дополнительном назначении на фоне принимаемых сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и диуретиков карведилол уменьшает показатель смертности, замедляет прогрессирование болезни и улучшает общее состояние больного независимо от тяжести заболевания. Действие карведилола более выражено у пациентов с тахикардией (частота сердечных сокращений более 82 уд/мин) и низкой фракцией выброса (менее 23%). Во время лечения карведилолом соотношение холестерина ЛПВП/ЛПНП не	конечно-систолический и конечно-диастолический объем, а также периферическое и легочное сосудистое сопротивление. Фракция выброса и сердечный индекс при нормальной функции сердца не изменяются. В случае нарушения функции левого желудочка альфа1-адреноблокирующее действие карведилола приводит к расширению артериальных и, в меньшей степени, венозных сосудов. Установлено, что при дополнительном назначении на фоне принимаемых сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков карведилол уменьшает показатель смертности, замедляет прогрессирование болезни и улучшает общее состояние пациента независимо от тяжести заболевания. Действие карведилола более выражено у пациентов с тахикардией (частота сердечных сокращений более 82 уд/мин) и низкой фракцией выброса (менее 23 %). Во время лечения карведилолом соотношение холестерина
---	---

изменяется. <i>Фармакокинетика</i> Абсорбция карведилола быстрая и высокая. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час после приема препарата. Концентрация в плазме пропорциональна принятой дозе. Величина биологической доступности составляет около 30 %. Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на величину биологической доступности. Связывание с белками плазмы составляет около 98 – 99%. Объем распределения – около 2 л/кг и увеличивается (на 80%) в случае нарушения функции печени (за счет уменьшения эффекта первого прохождения через печень). Метаболизируется преимущественно в печени за счет интенсивного соединения с глюкуроновой кислотой. Путем деметилирования и гидроксилирования фенильного кольца образуются три активных метаболита с выраженными антиоксидантными и адrenoблокирующими свойствами.	ЛПВП/ЛПНП (липопротеины высокой плотности/липопротеины низкой плотности) не изменяется. <i>Фармакокинетика</i> Абсорбция карведилола быстрая и высокая. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема препарата. Концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе. Активное вещество (карведилол) представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров, <i>S</i>-стереоизомер метаболизируется быстрее, чем <i>R</i>-стереоизомер, абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 15 % и 31 %, соответственно, максимальная концентрация в плазме крови <i>R</i>-стереоизомера приблизительно в 2 раза выше, чем <i>S</i>-стереоизомера. Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на величину биологической доступности. Связывание с белками плазмы крови составляет около 98-99 %. Объем распределения – около 2 л/кг и увеличивается (на 80 %) в
---	---

Период полувыведения карведилола составляет 6-10 часов, плазменный клиренс – около 590 мл/мин. Выводится в основном с желчью и небольшая часть – через почки. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Карведилол практически не выводится при гемодиализе. При циррозе печени биодоступность карведилола в 4 раза выше, а максимальная концентрация в плазме крови в 5 раз выше, чем в норме. Следует учитывать, что у пожилых пациентов концентрация карведилола в плазме крови на 50% выше, чем в молодом возрасте.	случае нарушения функции печени (за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень). <i>Метаболизируется</i> преимущественно в печени за счет интенсивного соединения с глюкуроновой кислотой. Путем деметилирования и гидроксилирования фенильного кольца образуются три активных метаболита с выраженными антиоксидантными и адреноблокирующими свойствами. Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. Результаты исследований <i>in vitro</i> также показали, что в процесс окисления и гидроксилирования могут быть вовлечены различные изоферменты цитохрома P450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, 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.

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.

Результаты популяционных фармакокинетических исследований подтвердили значение генотипа изофермента CYP2D6 в процессе фармакокинетики *R*- и *S*-стереоизомеров карведилола. Таким образом, генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 обладает определенной клинической значимостью.

Период *полувыведения* карведилола составляет 6-10 ч, плазменный клиренс – около 590 мл/мин. Выводится в основном с желчью и небольшая часть – через почки.

С <i>осторожностью</i> следует применять у пациентов с сахарным диабетом, гипогликемией, тиреотоксикозом, феохромоцитомой (при одновременном применении альфа-аденоблокаторов, см. «Особые указания»), окклюзионными заболеваниями периферических сосудов, атриовентрикулярной блокадой I степени, хронической сердечной недостаточностью со сниженной сократительной способностью миокарда, псориазом, нарушением функции почек, депрессией, миастенией, планирующих обширное хирургическое вмешательство с	Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Карведилол практически не выводится при гемодиализе. При циррозе печени биодоступность карведилола в 4 раза выше, а максимальная концентрация в плазме крови в 5 раз выше, чем в норме. Следует учитывать, что у пожилых пациентов концентрация карведилола в плазме крови на 50 % выше, чем в молодом возрасте. С <i>осторожностью</i> следует применять у пациентов с сахарным диабетом, гипогликемией, тиреотоксикозом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), стенокардией Принцметала, феохромоцитомой (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов, см. раздел «Особые указания»), окклюзионными заболеваниями периферических сосудов, атриовентрикулярной блокадой I степени, хронической сердечной недостаточностью со сниженной сократительной способностью миокарда, дисфункцией левого желудочка после
---	--

общей анестезией, отягощенным аллергологическим анамнезом (см. «Особые указания»), при лечении альфа-адреноблокаторами и альфа-адреномиметиками, при одновременном применении с сердечными гликозидами, диуретиками и/или ингибиторами моноаминооксидазы (MAO), блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем).	острого инфаркта миокарда, псориазом, нарушением функции почек, депрессией, миастенией, при проведении общей анестезии, отягощенным аллергологическим анамнезом (см. раздел «Особые указания»), при лечении альфа-адреноблокаторами и альфа-адреномиметиками, при одновременном применении с сердечными гликозидами, диуретиками и/или ингибиторами моноаминооксидазы (MAO), блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем).
Применение при беременности и в период лактации	Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Контролируемых клинических исследований у беременных, принимающих карведилол, не проводилось. Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приводить к внутриутробной гибели плода или преждевременным родам. К тому же у плода и новорожденных возможно развитие гипогликемии, брадикардии, повышается риск	Контролируемых клинических исследований у беременных, принимающих карведилол, не проводилось. Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности, потенциальный риск для человека неизвестен. Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приводить к внутриутробной гибели плода или

развития осложнений со стороны сердца и легких. Препарат Карведилол Сандоз® противопоказан к применению при беременности, за исключением случаев, когда польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Исследования на животных не выявили тератогенности.

Неизвестно, проникает ли Карведилол Сандоз® в грудное молоко, поэтому кормящим матерям не рекомендуется принимать препарат Карведилол Сандоз® в период лактации или на период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто

преждевременным родам. К тому же у плода и новорожденных возможно развитие гипогликемии, брадикардии, повышается риск развития осложнений со стороны сердца и легких. Препарат Карведилол Сандоз® противопоказан к применению при беременности, за исключением случаев, когда польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Исследования на животных не выявили тератогенности.

Неизвестно, проникает ли карведилол в грудное молоко, однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата Карведилол Сандоз® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто

($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.	($>1/10$), часто ($>1/100$, $<1/10$), нечасто ($>1/1000$, $<1/100$), редко ($>1/10000$, $<1/1000$) и очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.
<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> часто: бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.	<u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> часто: бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.
<u>Со стороны крови и лимфатической системы</u> часто: анемия; редко: тромбоцитопения; очень редко: лейкопения.	<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> часто: анемия; редко: тромбоцитопения; очень редко: лейкопения.
<u>Со стороны иммунной системы</u> очень редко: аллергические реакции.	<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> очень редко: аллергические реакции.
<u>Со стороны обмена веществ и питания</u> часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом - гипергликемия или гипогликемия, латентно протекающий сахарный диабет.	<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом - гипергликемия или гипогликемия, латентно протекающий сахарный диабет.
<u>Со стороны нервной системы</u> очень часто: головокружение,	<u>Нарушения со стороны нервной</u>

головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения); <i>часто:</i> депрессия, лабильность настроения, синкопальные состояния; <i>нечасто:</i> потеря сознания, нарушения сна, парестезия.	<u>системы</u> <i>очень часто:</i> головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения); <i>часто:</i> депрессия, подавленное настроение, синкопальные состояния, пресинкопальные состояния; <i>нечасто:</i> потеря сознания, нарушения сна, парестезия.
<u>Со стороны органа зрения</u> <i>часто:</i> нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.	<u>Нарушения со стороны органа зрения</u> <i>часто:</i> нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.
<u>Со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>очень часто:</i> развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности, выраженное снижение артериального давления (АД); <i>часто:</i> брадикардия, ортостатическая гипотензия, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемиа, задержка жидкости), нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты,	<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u> <i>очень часто:</i> развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности, выраженное снижение АД; <i>часто:</i> брадикардия, ортостатическая гипотензия, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемиа, задержка жидкости), нарушение периферического кровообращения (похолодание

синдром Рейно); <i>нечасто:</i> атриовентрикулярная блокада, стенокардия, боль в грудной клетке. <u>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>часто:</i> одышка, отек легких, бронхоспазм (у предрасположенных пациентов); <i>редко:</i> заложенность носа. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>часто:</i> диспепсические расстройства (в т.ч. тошнота, диарея, рвота, боль в животе); <i>нечасто:</i> запор; <i>редко:</i> сухость слизистой оболочки полости рта; <i>очень редко:</i> повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы). <u>Со стороны почек и мочевыводящих путей</u> <i>часто:</i> нарушение мочеиспускания, почечная недостаточность (особенно у пациентов с диффузным	конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты, синдром Рейно), повышение АД; <i>нечасто:</i> атриовентрикулярная блокада, стенокардия, боль в грудной клетке. <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> <i>часто:</i> одышка, отек легких, бронхоспазм (у предрасположенных пациентов); <i>редко:</i> заложенность носа. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> <i>часто:</i> диспепсические расстройства (в т.ч. тошнота, диарея, рвота, боль в животе); <i>нечасто:</i> запор; <i>редко:</i> сухость слизистой оболочки полости рта; <i>очень редко:</i> повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> <i>часто:</i> нарушение мочеиспускания,
--	--

окклюзионным поражением сосудов); <i>очень редко</i>: недержание мочи у женщин. <u>Со стороны половых органов и молочной железы</u> <i>нечасто</i>: эректильная дисфункция. <u>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> <i>часто</i>: боль в конечностях. <u>Со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>нечасто</i>: кожные реакции (крапивница, дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, появление поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая), алопеция; <i>очень редко</i>: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, в т.ч. злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>очень часто</i>: астения (в том числе повышенная утомляемость), общая слабость; <i>частота неизвестна</i>: чихание, гриппоподобный синдром.	нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек; <i>очень редко</i>: недержание мочи у женщин. <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> <i>нечасто</i>: эректильная дисфункция. <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> <i>часто</i>: боль в конечностях. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> <i>нечасто</i>: кожные реакции (крапивница, дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, появление поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая), алопеция; <i>очень редко</i>: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, в т.ч. злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона). <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> <i>очень часто</i>: астения (в том числе повышенная утомляемость), общая слабость;
--	--

	<i>часто</i>: болевой синдром; <i>частота неизвестна</i>: чихание, гриппоподобный синдром. <i>Описание отдельных нежелательных явлений</i> Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальное состояние, 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 возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»).
--	---

Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.Е.

