

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карведилол – ВЕРТЕКС, 12,5 мг, таблетки.

Карведилол – ВЕРТЕКС, 25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карведилол.

Карведилол – ВЕРТЕКС, 12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,5 мг карведилола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Карведилол – ВЕРТЕКС, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг карведилола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки от белого до белого с кремовым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской. Допускается легкая «мраморность».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Карведилол – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия: эссенциальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) (в том числе у пациентов с нестабильной стенокардией и безболевым ишемией миокарда);

- хроническая сердечная недостаточность (ХСН): 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

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

ИБС

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 высшей суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.

ХСН

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача. У пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, следует стабилизировать их дозы до начала лечения препаратом Карведилол – ВЕРТЕКС.

Для обеспечения указанного ниже режима дозирования при необходимости применения карведилола в дозе 3,125 мг и 6,25 мг следует назначать препараты карведилола других производителей в лекарственной форме «таблетки 3,125 мг» или «таблетки 6,25 мг» с риской.

Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем до 12,5 мг 2 раза в сутки, потом до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится пациентом. Рекомендованная максимальная доза – 25 мг 2 раза в сутки для всех пациентов с тяжелой степенью ХСН и для пациентов с легкой и умеренной степенью ХСН с массой тела 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 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, в такой ситуации дозу карведилола не следует повышать до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется.

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 – ВЕРТЕКС. В такой ситуации дозу препарата Карведилол – ВЕРТЕКС не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся ХСН или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом Карведилол – ВЕРТЕКС 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 – ВЕРТЕКС прерывают более чем на 2 недели, то его назначение следует возобновлять в дозе 3,125 мг 2 раза в сутки (для обеспечения данного режима дозирования препарата необходимо применение карведилола в соответствующей лекарственной форме), затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Прекращение лечения

Лечение препаратом Карведилол – ВЕРТЕКС 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.

Особые группы пациентов

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 препарата Карведилол – ВЕРТЕКС не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. раздел 4.3).

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 препарата Карведилол – ВЕРТЕКС у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Карведилол – ВЕРТЕКС не следует назначать детям в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к карведилолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных средств;
- клинически значимое нарушение функции печени;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с электрокардиостимулятором);
- выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 50 уд/мин);
- синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 85 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму;
- беременность, период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- депрессия;
- миастения;
- гипогликемия;
- атриовентрикулярная блокада I степени;
- тиреотоксикоз;
- обширные хирургические вмешательства и проведение общей анестезии;

- стенокардия Принцметала;
- сахарный диабет;
- окклюзионные заболевания периферических сосудов;
- подозрение на феохромоцитому;
- почечная недостаточность;
- псориаз.

Особые указания

ХСН

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

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

Функция почек при ХСН

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

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку он может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с ХСН и сахарным диабетом применение препарата Карведилол – ВЕРТЕКС может сопровождаться нарушениями гликемического контроля.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при применении препарата Карведилол – ВЕРТЕКС пациентами с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие бета-адреноблокаторы, карведилол 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 – ВЕРТЕКС и средств для общей анестезии.

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

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

Тяжелые кожные реакции

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

Псориаз

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существует ряд важных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с другими препаратами (в том числе с дигоксином, циклоспорином, рифампицином, антиаритмическими препаратами и препаратами для общей анестезии) (см. раздел 4.5, подраздел «Фармакодинамическое взаимодействие»).

Одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

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

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

Феохромоцитома

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

Стенокардия Принцметала

Неселективные бета-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта применения препарата Карведилол – ВЕРТЕКС такими пациентами нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, применять карведилол 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 – ВЕРТЕКС проводится длительно. Его 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 под общей анестезией необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии препаратом Карведилол – ВЕРТЕКС.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Карведилол – ВЕРТЕКС содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

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

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.

Дигоксин

В исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью отмечалось увеличение экспозиции дигоксина на 20 %. При этом карведилол не оказывал влияния на фармакокинетику внутривенно вводимого дигоксина. В начале терапии карведилолом, при подборе его дозы или отмене препарата, рекомендуется регулярный контроль за концентрацией дигоксина в плазме крови.

Циклоспорин

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

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменные концентрации карведилола, вероятнее всего, путем индукции гликопротеина Р, приводя к снижению всасывания карведилола в кишечнике и снижению его антигипертензивного действия.

Амиодарон

Исследования *in vitro* с микросомами человеческой печени показали, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибировали окисление R и S стереоизомеров 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 увеличивалась в 2,2 раза. Эффект S стереоизомера карведилола проявляется за счет дезэтиламиодарона, метаболита амиодарона, который является сильным ингибитором изофермента CYP2C9. Рекомендуется мониторировать бета-адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол в комбинации 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 принятого внутрь пароксетина (сильный ингибитор CYP2D6) на фармакокинетику карведилола изучалось у 12 здоровых добровольцев. Несмотря на значительное уменьшение экспозиции R и S стереоизомеров карведилола, клинического значения оно не имело.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

Препараты с бета-адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут маскироваться или ослабевать. Пациентам,

получающим инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

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

Дигоксин

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

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или другие антиаритмические средства

Одновременный прием с карведилолом может повысить риск нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Клонидин

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

При одновременном применении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с БМКК типа верапамила или дилтиазема рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Гипотензивные средства

Как и другие препараты с бета-адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, альфа₁-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию 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 бета-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и снижению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты бета-адренорецепторов)

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

Бета-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.

Беременность

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

Лактация

У животных карведилол и его метаболиты проникают в грудное молоко. Данные о проникновении карведилола в грудное молоко у человека отсутствуют, однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая потенциально возможные побочные действия препарата Карведилол – ВЕРТЕКС, его следует назначать с осторожностью пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции, особенно в начале лечения, а также при одновременном приеме алкоголя.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$;

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

часто – бронхит, пневмония, 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 – гиперчувствительность (аллергические реакции).

Нарушения метаболизма и питания:

часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, гипергликемия или гипогликемия у пациентов с сахарным диабетом.

Психические нарушения:

часто – депрессия, подавленное настроение;

нечасто – расстройства сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головокружение, головная боль;

часто – синкопальные и пресинкопальные состояния;

нечасто – парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нарушения зрения, уменьшение слезоотделения (сухость глаз), раздражение глаз.

Нарушения со стороны сердца:

очень часто – сердечная недостаточность;

часто – отеки, гиперволемиа, задержка жидкости, брадикардия;

нечасто – атриовентрикулярная блокада II – III степени, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто – выраженное снижение АД;

часто – повышение АД, ортостатическая гипотензия, 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.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в животе;

нечасто – запор, 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, поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая, алопеция);

очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – боль 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 репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – эректильная дисфункция у мужчин.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – астения, повышенная утомляемость;

часто – болевой синдром.

Головокружение, обморок, головная боль и астения обычно легкой степени чаще возникают в начале терапии препаратом Карведилол – ВЕРТЕКС.

При применении препарата у пациентов с ХСН и низким АД (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), ИБС и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью отмечалось обратимое нарушение функции почек.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств–членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД (сопровожающееся головокружением или обмороком), брадикардия, одышка (вследствие бронхоспазма), рвота. В тяжелых случаях возможны нарушение дыхания, спутанность сознания, генерализованные судороги, сердечная недостаточность, нарушения сердечной проводимости, кардиогенный шок, остановка сердца.

Лечение

Проведение симптоматической терапии. Необходимо проводить мониторинг и поддержание жизненно важных функций организма, при необходимости – в отделении 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 электрокардиостимулятора.

При бронхоспазме вводят бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности – внутривенно) или аминофиллин внутривенно.

При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам или клоназепам.

Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение $T_{1/2}$ карведилола и выведение препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время.

Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: альфа- и бета-адреноблокатор

Код АТХ: C07AG02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Карведилол – блокатор альфа₁-, бета₁- и бета₂-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 альфа-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 бета-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости (характерная для селективных альфа-адреноблокаторов) возникает редко. Селективно блокируя альфа₁-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).

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

У пациентов с артериальной гипертензией карведилол снижает АД за счет сочетанной блокады бета- и альфа₁-адренорецепторов. Не все ограничения, относящиеся к традиционным бета-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением ОПСС, которое наблюдается при приеме неселективных бета-адреноблокаторов. 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 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.

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.

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 симпатoadренальной системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (ОПСС).

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь карведилол быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) достигается примерно через 1,5 часа 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, выполняющего роль насоса в просвете кишечника, гликопротеина Р. Результаты исследования *in vivo* у здоровых добровольцев также подтвердили роль гликопротеина Р 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.

Биотрансформация

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

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

Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. Результаты исследований *in vitro* также показали, что в процесс окисления и гидроксирования могут быть вовлечены различные изоферменты цитохрома Р 450, 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.

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.

Элиминация

После однократного приема 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 и его метаболитов. Выведение почками неизмененного карведилола составляет менее 2 %. Плазменный клиренс карведилола достигает приблизительно 600 мл/мин, период полувыведения ($T_{1/2}$) – около 2,5 часов. После приема внутрь общий клиренс S стереоизомера карведилола приблизительно в 2 раза больше, чем R стереоизомера.

Почечная недостаточность

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), период полувыведения и максимальные плазменные концентрации не изменяются. Почечное выведение неизмененного карведилола 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.

Печеночная недостаточность

Карведилол противопоказан пациентам с клинически манифестным нарушением функции печени (см. раздел 4.3). 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.

Сердечная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

Возраст не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику карведилола у пациентов с артериальной гипертензией.

Сахарный диабет

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_{1c}) 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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Карведилол – ВЕРТЕКС, 12,5 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Карведилол – ВЕРТЕКС, 25 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Для стационаров. 8 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток или 4 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru, vertex@vertex.spb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Карведилол – ВЕРТЕКС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.