

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Карведилол Реневал, 25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карведилол.

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.

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

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Карведилол Реневал показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- эссенциальной гипертензии (в монотерапии или комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК) или диуретиками);
- ишемической болезни сердца (ИБС) (в том числе у пациентов с нестабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда);
- хронической сердечной недостаточности (ХСН) – лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой ХСН (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*****Эссенциальная гипертензия***

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг (1/2 таблетки 25 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 по 25 мг).

ИБС

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг (1/2 таблетки 25 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.

ХСН

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

Для обеспечения указанного ниже режима дозирования при необходимости применения карведилола в дозе 3,125 мг и 6,25 мг следует назначать препараты других производителей в соответствующих дозировках.

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 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 карведилола или временно отменить его.

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

Если лечение препаратом Карведилол Реневал 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 Реневал

прерывают более чем на 2 недели, то его назначение следует возобновлять в дозе 3,125 мг 2 раза в сутки, затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

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 коррекция дозы карведилола не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

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 искусственным водителем ритма);
- 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;
- анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

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

Препарат Карведилол Реневал рекомендуется принимать для лечения ХСН как дополнение к стандартной терапии ХСН: диуретиками, ингибиторами АПФ или сердечными гликозидами, только после подбора дозы диуретика. Его можно также принимать у пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ.

ХСН

У пациентов с ХСН в период подбора дозы карведилола может отмечаться нарастание симптомов ХСН или задержка жидкости. При этом не следует далее увеличивать дозу препарата Карведилол Реневал, а увеличить дозу диуретиков вплоть до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда возникает необходимость уменьшить дозу препарата Карведилол Реневал или, в редких случаях, временно его отменить, что не препятствует дальнейшему правильному подбору дозы.

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

Функция почек при ХСН

При назначении препарата Карведилол Реневал 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 Реневал назначают только в том случае, если возможные преимущества его приема превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата Карведилол Реневал в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиваться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата Карведилол Реневал этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут увеличивать резистентность к инсулину и маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с ХСН и сахарным диабетом прием препарата Карведилол Реневал может сопровождаться нарушениями гликемического контроля. Однако многочисленные исследования показали, что бета-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 Реневал пациентам 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 карведилола и средств для общей анестезии.

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

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Карведилол Реневал пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации, поскольку бета-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 4.8.). При развитии тяжелых кожных реакций прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении бета-адреноблокаторов препарат Карведилол Реневал можно принимать 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.).

Одновременный прием 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, применение карведилола вместе с недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (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 бета-адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокаторы. 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 назначения карведилола этим пациентам нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать карведилол в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

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

Синдром «отмены»

Лечение препаратом Карведилол Реневал проводится длительно. Как при лечении другими бета-адреноблокаторами, терапию препаратом Карведилол Реневал не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у пациентов с ИБС.

Взаимодействие с алкоголем

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, 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

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

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 меняться под действием индукторов или ингибиторов гликопротеина Р.

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 4.4.). При этом карведилол не оказывает влияния на фармакокинетику внутривенно вводимого дигоксина.

Циклоспорин

В двух исследованиях при применении карведилола у пациентов, перенесших пересадку почки и сердца, и получавших циклоспорин внутрь, отмечалось повышение концентрации циклоспорина в плазме крови. Оказалось, что карведилол увеличивает экспозицию циклоспорина в плазме крови при его приеме внутрь в среднем на 10–20 %. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в плазме крови в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10–20 %. Механизм данного взаимодействия неизвестен, однако нельзя исключить ингибирование карведилолом активности гликопротеина Р в кишечнике. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина в плазме крови рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и, при необходимости, соответствующая коррекция суточной дозы циклоспорина. В случае внутривенного введения циклоспорина, какого-либо взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Влияние других препаратов на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы и индукторы изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, приводя к увеличению или снижению концентрации R и S стереоизомеров карведилола в плазме крови. Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавшихся у пациентов или у здоровых добровольцев, перечислены ниже, однако данный список не является полным.

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев при одновременном введении рифампицина экспозиция карведилола снижалась приблизительно до 60 %, наблюдался эффект снижения действия карведилола на показатели систолического АД. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но, скорее всего, оно обусловлено индукцией гликопротеина Р рифампицином в кишечнике. Рекомендуется тщательное наблюдение за бета-адреноблолирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования в условиях *in vitro* с микросомами человеческой печени показали, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибировали окисление R и S стереоизомера карведилола. По сравнению с пациентами, получающими карведилол в монотерапии, у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих карведилол одновременно

с амиодароном, концентрация R и S стереоизомеров карведилола непосредственно перед приемом очередной дозы увеличивалась в 2,2 раза. Эффект S стереоизомера карведилола проявляется за счет дезэтиламиодарона, метаболита амиодарона, который является мощным ингибитором изофермента CYP2C9. Рекомендуется контролировать бета-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 площади под кривой «концентрация – время» (AUC) для R(+) на 77 % и к нестатическому 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 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 в крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с бета-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие концентрацию катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы), должны находиться под 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.

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

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.

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 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 бета-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и ухудшению 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

Беременность

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, оказывают неблагоприятное воздействие на развитие эмбриона, могут вызывать артериальную гипотензию, брадикардию и гипогликемию у плода. Препарат Карведилол Реневал не следует принимать во время беременности, кроме случаев крайней необходимости, если потенциальная польза для матери оправдывает риск для плода.

Лактация

В настоящий момент не установлено, проникает ли карведилол в грудное молоко у человека. Однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходимости приема препарата Карведилол Реневал в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) представлены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота НР указана по классификации: 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 – 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 – повышенная чувствительность (аллергическая реакция).

Нарушения метаболизма и питания

Часто – увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, нарушение гликемического контроля (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом.

Психические нарушения

Часто – депрессия, подавленное настроение;

нечасто – расстройства 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 – гиперволемиа, задержка жидкости, брадикардия;

нечасто – атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто – выраженное снижение АД;

часто – постуральная гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических сосудов, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдром Рейно), повышение АД.

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, 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто – боль 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 репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто – нарушение потенции.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто – астения (общая слабость);

часто – отеки, болевой синдром.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота возникновения НР не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальные состояния, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще, возникают в начале лечения. У пациентов с ХСН в период увеличения дозы возможны усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел 4.4.).

Сердечная недостаточность являлась очень часто распространенной НР как у пациентов, получающих карведилол (15,4 %), так и у пациентов, получающих плацебо (14,5 %). При терапии карведилолом обратимое ухудшение функции почек наблюдалось у пациентов с ХСН и низким АД, ИБС и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью (см. раздел 4.4.).

Постмаркетинговые наблюдения

Перечисленные ниже НР были установлены в ходе постмаркетингового применения карведилола.

Нарушения метаболизма и питания: наличие у препарата бета-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 НР со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.4.).

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД (сопровожающееся головокружением или обмороком), выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин), вследствие бронхоспазма возможно возникновение одышки, рвоты. В тяжелых случаях возможны нарушение дыхания, спутанность сознания, генерализованные судороги, сердечная недостаточность, нарушения проводимости, кардиогенный шок, остановка сердца.

Лечение

Лечение симптоматическое, промывание желудка и назначение адсорбирующих средств, проведение мониторинга 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).

Если в клинической картине передозировки преобладает выраженное снижение АД – пациенту придают положение «лежа» с приподнятыми нижними конечностями, 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 резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма.

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

При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; альфа- и бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AG02

Механизм действия

Карведилол – блокатор альфа₁-, бета₁- и бета₂-адренорецепторов, оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R (+) и S (-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми альфа-адреноблокирующими свойствами. Бета-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S (-) стереоизомером. Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой альфа₁-адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами.

Фармакодинамические эффекты

Сочетание вазодилатации и блокады бета-адренорецепторов приводит к следующим эффектам: у пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями почек карведилол уменьшает резистентность почечных сосудов, при этом не происходит существенного изменения скорости клубочковой фильтрации, почечного плазмотока или экскреции электролитов. Периферический кровоток сохраняется, поэтому похолодание рук и ног, часто отмечаемое при приеме бета-адреноблокаторов, развивается редко.

ЧСС снижается незначительно. Оказывает антиангинальное действие. Уменьшает 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 сердечной недостаточностью благоприятно влияет на гемодинамические показатели и улучшает фракцию выброса и размеры левого желудочка.

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

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 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 БМКК.

Карведилол снижает заболеваемость и смертность среди пациентов с кардиомиопатией, находящихся на диализе. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, включающих значительное количество пациентов (> 4000) с хронической болезнью почек, подтвердил факт, что лечение карведилолом пациентов с дисфункцией левого желудочка

с или без симптоматики сердечной недостаточности уменьшает показатель смертности и количество явлений, обусловленных сердечной недостаточностью.

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 частоту 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 ($C_{\max}$) в плазме крови достигается примерно через 1,5 часа ($T_{\max}$) 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. $C_{\max}$ в плазме крови R стереоизомера приблизительно в 2 раза выше, чем S стереоизомера.

Исследования *in vitro* показали, что карведилол является субстратом белка-переносчика Р гликопротеина (Pgp), выполняющего роль насоса в просвете кишечника. Результаты исследования в условиях *in vitro* у здоровых добровольцев также подтвердили роль Pgp 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 гидроксилирования фенольного кольца образуются 3 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). 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 в условиях *in vitro* также показали, что в процесс окисления и гидроксилирования могут быть вовлечены различные изоферменты системы цитохрома P450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2E1, CYP2C19, 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 CYP2D9.

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 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 неизменного карведилола составляет менее 2 %. Плазменный клиренс

карведилола достигает приблизительно 600 мл/мин, $T_{1/2}$ составляет около 2,5 часов. После приема внутрь общий клиренс S стереоизомера карведилола был приблизительно в 2 раза больше, чем R стереоизомера.

Почечная недостаточность

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

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек значения AUC, $T_{1/2}$ и плазменных 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 он не проходит через диализную мембрану, вероятно благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

Печеночная недостаточность

Карведилол противопоказан пациентам с клинически выраженным нарушением функции печени (см. раздел 4.3.). Исследования фармакокинетики у пациентов с циррозом печени показало увеличение экспозиции (значение AUC) карведилола в плазме крови 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 при сердечной недостаточности значительно изменялся.

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 с взрослой популяцией пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат;

кальция фосфат двузамещенный (кальция гидрофосфат) (E341);

гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) (E463);

кроскармеллоза натрия (E468);

кальция стеарат;

магния стеарат;

кремния диоксид коллоидный (аэросил).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в контурной ячейковой упаковке в пачке для защиты от света при температуре ниже 25 °С.

Хранить в банке, плотно закрытой, в пачке для защиты от света при температуре ниже 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления в комплекте с крышкой без контроля первого вскрытия из полиэтилена низкого давления.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Банку затягивают пленкой термоусадочной.

2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, или 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

1 банку с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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 Карведилол Реневал с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153, кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Карведилол Реневал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>