

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 6,25 мг, таблетки.

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 12,5 мг, таблетки.

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 25 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карведилол.

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 6,25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,25 мг карведилола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3. и 4.4.).

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,5 мг карведилола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3. и 4.4.).

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг карведилола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3. и 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».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Артериальная гипертензия

Эссенциальная гипертензия (в монотерапии или комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками).

- Ишемическая болезнь сердца (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

Эссенциальная гипертензия

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

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг 2 раза в сутки. При необходимости впоследствии дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

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

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 хронической сердечной недостаточностью и для пациентов с легкой и умеренной степенью хронической сердечной недостаточности с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью, 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 хронической сердечной недостаточности или вазодилатации. При транзиторном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности 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 хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение карведилолом прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Если лечение карведилолом 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 с нарушением функции почек

Существующие данные по фармакокинетике у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) позволяют полагать, что пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы карведилола не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.2).

Способ применения

Принимать 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 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.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность карведилола не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, непереносимость фруктозы, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы, дефицит сахаразы/изомальтазы (препарат содержит лактозы моногидрат).
- 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.
- Оклюзионные заболевания периферических сосудов.
- Подозрение на феохромоцитому.
- Почечная недостаточность.
- Псориаз.

Особые указания

Препарат КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ 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.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН в период подбора дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ может отмечаться нарастание симптомов ХСН или задержка жидкости. При этом не следует далее

увеличивать дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, а увеличить дозу диуретиков вплоть до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда возникает необходимость уменьшить дозу препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ или, в редких случаях, временно его отменить, что не препятствует дальнейшему правильному подбору дозы.

КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление АВ проводимости).

Функция почек при ХСН

При назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ пациентам с ХСН и низким АД (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца (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 ВЕЛФАРМ назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиваться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку β -адреноблокаторы могут увеличивать резистентность к инсулину и маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с ХСН и сахарным диабетом применение препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ может сопровождаться нарушениями гликемического контроля. Однако многочисленные исследования показали, что β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (такие как карведилол), оказывают более благоприятный эффект на концентрацию глюкозы и липидный профиль. Карведилол оказывает умеренный положительный эффект на чувствительность к инсулину, а также может облегчить некоторые проявления метаболического синдрома.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ пациентам с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно),

поскольку β -адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие β -адреноблокаторы 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.

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации, поскольку β -адреноблокаторы могут повысить чувствительность к аллергенам и степень тяжести реакций гиперчувствительности.

Тяжелые кожные реакции

В редких случаях карведилол может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.8. подраздел «Постмаркетинговые наблюдения»). При развитии тяжелых кожных реакций прием препарата необходимо полностью прекратить.

Псориаз

Пациентам с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении β -адреноблокаторов препарат КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ можно применять только после тщательного анализа возможной пользы и риска.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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 β -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 β -адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокаторы. Хотя препарат КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ обладает как β -, так и α -адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала

Неселективные β -адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения препарата КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ проводится длительно. Как при лечении другими β -адреноблокаторами, терапию препаратом КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у пациентов с ИБС.

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

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Вспомогательные вещества

Препарат КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ, содержит лактозу, поэтому 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

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 β -адреноблокирующей 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 β -адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол одновременно с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола – к повышению среднего показателя AUC (площадь под кривой «концентрация-время») 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 β -адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут маскироваться или ослабевать. Пациентам, получающим инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль концентрации глюкозы в крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с β -адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие концентрацию 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 β -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 β -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 β -адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию препаратом с β -адреноблокирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить β -адреноблокатор, а через несколько дней можно отменить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Гипотензивные средства

Как и другие препараты с β -адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, α_1 -адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию в качестве нежелательной реакции.

Средства для общей анестезии

Следует проводить тщательное наблюдение за основными показателями жизнедеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возможностью синергичного отрицательного инотропного действия карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Одновременный прием НПВП и β -адреноблокаторов может приводить к повышению АД и ухудшению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты β -адренорецепторов)

Поскольку неселективные β -адреноблокаторы препятствуют бронхолитирующему эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами β -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.

β -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, развитие осложнений со стороны сердца и легких. Препарат КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ не следует применять 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 β -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

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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

(аллергические реакции).

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 – гиперволемика, задержка жидкости, брадикардия; нечасто – атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – выраженное снижение артериального давления; часто – постуральная гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических сосудов, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдром Рейно), повышение артериального давления.

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

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), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме крови.

Описание отдельных НР

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 хронической сердечной недостаточностью 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 хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью (см. раздел 4.4.).

Постмаркетинговые наблюдения

Перечисленные НР были установлены в ходе постмаркетингового применения карведилола.

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

Со стороны кожных покровов: алопеция. Серьезные кожные НР (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона) (см. раздел 4.4.).

Со стороны мочевыделительной системы: 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 сообщений 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

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

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

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 – придать пациенту 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 β-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 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 и фармакодинамические эффекты

Карведилол – блокатор α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(–)-стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α -адреноблокирующими свойствами. β -адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(–)-стереоизомером. Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой α_1 -адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами.

Сочетание вазодилатации и блокады β -адренорецепторов приводит к следующим эффектам: у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 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 β -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 хронической сердечной недостаточностью 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 β - и α_1 -адренорецепторов. Не все ограничения, относящиеся к традиционным β -адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением ОПСС, которое наблюдается при приеме неселективных β -адреноблокаторов. 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 симпатoadреналовой системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (ОПСС).

Хроническая сердечная недостаточность

Карведилол снижает показатель смертности и уменьшает 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. Максимальная концентрация 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 кишечечно-печеночной циркуляции исходного вещества.

В результате деметилирования и гидроксирования фенольного кольца образуются 3 метаболита (их концентрации в 10 раз ниже, чем концентрация исходного вещества) с β -адреноблокирующей активностью (у 4'-гидроксифенольного метаболита она примерно в 13 раз сильнее, чем у самого карведилола). 3 активных метаболита обладают менее выраженными вазодилатирующими свойствами, чем карведилол. 2 из гидроксикарбазольных метаболитов карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, причем их активность в этом отношении в 30–80 раз превышает таковую у карведилола.

Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. Результаты исследований в условиях *in vitro* также показали, что в процесс окисления и гидроксирования 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, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 2,5 часов. После приема внутрь общий клиренс S-стереоизомера карведилола был приблизительно в 2 раза больше, чем R-стереоизомера.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Почечная недостаточность

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

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек значение AUC, $T_{1/2}$ и плазменных C_{max} не изменяются. Почечное выведение неизменного 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.

Пациенты с нарушением функции печени

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 и после еды, концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1) 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

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кальция стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Магния стеарат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 56, 60, 63, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140 таблеток в банку полимерную из полипропилена или из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой или навинчиваемой из полиэтилена высокого или низкого давления с контролем первого вскрытия или без него.

При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку 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 КАРВЕДИЛОЛ ВЕЛФАРМ 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

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, этаж 1, помещ. I, ком. 9.

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

По вопросам безопасности и эффективности лекарственного препарата обращаться к держателю регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

e-mail: fsk@velpharm.ru

По вопросам качества готовой продукции обращаться к производителю лекарственного препарата:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

E-mail: fsk@velpharm.ru

или

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект
Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 495 780-00-70

E-mail: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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