

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карведилол Сандоз, 6,25 мг, таблетки

Карведилол Сандоз, 12,5 мг, таблетки

Карведилол Сандоз, 25 мг, таблетки

Карведилол Сандоз, 50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карведилол.

Карведилол Сандоз, 6,25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,25 мг карведилола.

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

Карведилол Сандоз, 12,5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,5 мг карведилола.

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

Карведилол Сандоз, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг карведилола.

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

Карведилол Сандоз, 50 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 50 мг карведилола.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Карведилол Сандоз, 6,25 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые желтые таблетки, с риской на обеих сторонах и на боках таблетки, с нанесением «С2» на одной стороне.

Карведилол Сандоз, 12,5 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые розовые таблетки, с риской на обеих сторонах и на боках таблетки, с нанесением «С3» на одной стороне.

Карведилол Сандоз, 25 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые белые или почти белые таблетки, с риской на обеих сторонах и на боках таблетки, с нанесением «С4» на одной стороне.

Карведилол Сандоз, 50 мг, таблетки

Круглые, слегка двояковыпуклые белые или почти белые таблетки, с риской на обеих сторонах и на боках таблетки, с нанесением «С5» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Карведилол Сандоз показан к применению у взрослых пациентов старше 18 лет для лечения следующих заболеваний:

- *Артериальная гипертензия*
Эссенциальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками).
- *Ишемическая болезнь сердца* (в том числе у пациентов с нестабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда).
- *Хроническая сердечная недостаточность*
Лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II–IV функционального класса по классификации NYHA) ишемического или неишемического генеза в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиками, с или без сердечных гликозидов (стандартная терапия), при отсутствии противопоказаний.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия:

Начальная доза - 12,5 мг/сутки однократно (утром после завтрака) в течение первых 2-х дней, затем по 25 мг один раз в сутки. При необходимости через 14 дней доза может быть увеличена. Максимальная доза – 50 мг в сутки однократно или в 2 приема (утром и вечером).

Ишемическая болезнь сердца:

Рекомендованная начальная доза - по 12,5 мг 2 раза в сутки в течение первых 2-х дней, затем по 25 мг два раза (утром и вечером) в сутки. В случае необходимости не раньше, чем через 14 дней, суточная доза может быть повышена до максимальной, составляющей 100 мг/сутки, разделенной на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность:

Дозу подбирают индивидуально, проводя тщательное мониторингирование. Следует наблюдать за состоянием больного в течение первых 2-3 часов после первого приема или после первой увеличенной дозы. Доза и назначение других лекарственных средств, таких как сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, должны быть скорректированы до назначения Карведилол Сандоз.

Рекомендованная начальная доза 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) два раза в сутки в течение 14 дней. При хорошей переносимости препарата и необходимости увеличения дозировки препарат назначают в дозе 6,25 мг два раза в сутки, затем до 12,5 мг два раза в сутки, затем до 25 мг два раза в сутки. Пациенту назначают максимально переносимую дозу. Максимально рекомендуемая доза по 25 мг два раза в сутки для пациентов с массой тела до 85 кг. Максимально рекомендуемая доза по 50 мг два раза в сутки для пациентов с массой тела более 85 кг при условии, что сердечная недостаточность не тяжелой степени. В начале лечения и до каждого увеличения дозы следует контролировать состояние больного, так как возможно ухудшение течения сердечной недостаточности.

При транзиторном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу препарата Карведилол Сандоз или временно отменить его.

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

Если лечение препаратом Карведилол Сандоз 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 Сандоз прерывают более чем на 2 недели, то его назначение следует возобновлять в дозе 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 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 коррекции дозы препарата Карведилол Сандоз не требуется (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Дети

Безопасность и эффективность применения карведилола у детей и подростков (<18 лет) не установлены (см. раздел 5.1).

Способ применения

Карведилол Сандоз принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Карведилол Сандоз следует принимать во время еды (для уменьшения риска ортостатической гипотензии).

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к карведилолу и/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;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата Карведилол Сандоз не установлены);
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с искусственным водителем ритма);
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин);
- синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.);
- кардиогенный шок;
- анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, непереносимость фруктозы, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с сахарным диабетом, гипогликемией, тиреотоксикозом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), стенокардией Принцметала, феохромоцитомой (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов, см. подраздел «Особые указания» раздела 4.4), окклюзионными заболеваниями периферических сосудов, атриовентрикулярной блокадой I степени, хронической сердечной недостаточностью со сниженной сократительной способностью миокарда, дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда, псориазом, нарушением функции почек, депрессией, миастенией, при проведении общей анестезии, отягощенным аллергологическим анамнезом (см. подраздел «Особые указания» раздела 4.4), при лечении альфа-адреноблокаторами и альфа-адреномimetиками, при одновременном применении с сердечными гликозидами, диуретиками и/или ингибиторами

моноаминоксидазы (МАО), блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем).

Особые указания

У пациентов с *артериальной гипертензией* карведилол можно принимать в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, особенно вместе с тиазидными диуретиками. Если пациент ранее получал (предварительное) лечение диуретиками, рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков незадолго до начала терапии карведилолом, чтобы избежать потенциально чрезмерного снижения артериального давления.

Поскольку имеющийся клинический опыт недостаточен, карведилол не следует применять при наличии лабильной или вторичной артериальной гипертензии, полной блокады ножек пучка Гиса, предрасположенности к снижению артериального давления в связи с изменением положения тела (ортостаз), острых воспалительных заболеваний сердца, гемодинамически значимых изменений сердечных клапанов или выносящего тракта сердца или терминальных стадий нарушений периферического артериального кровообращения, а также при сопутствующей терапии антагонистами альфа1-рецепторов или агонистами альфа2-рецепторов.

У пациентов с *застойной хронической сердечной недостаточностью* возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности или задержка жидкости в организме во время титрования дозы карведилола. Если наблюдаются такие симптомы, рекомендуется увеличить дозу диуретиков и приостановить увеличение дозы карведилола до стабилизации состояния пациента. Иногда может потребоваться снижение дозы карведилола или, в редких случаях, временная его отмена. Такие эпизоды не исключают возможность последующего успешного титрования дозы карведилола. Обратимое *ухудшение функции почек* наблюдалось при терапии препаратом Карведилол Сандоз *пациентов с хронической сердечной недостаточностью* и низкими цифрами артериального давления (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузным поражением сосудов и/или почечной недостаточностью.

Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда

До начала применения препарата пациент ~~должен быть клинически стабильным и~~ принимать ингибиторы АПФ по крайней мере в течение 48 ч, а доза ингибитора АПФ должна быть стабильна по крайней мере последние 24 ч.

Препарат Карведилол Сандоз следует применять с осторожностью у пациентов с *ХОБЛ* с бронхоспастическим компонентом, которые не получают бронходилататоры (внутри или ингаляционно), и только тогда, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск.

У пациентов с предрасположенностью к бронхоспазму в результате возможного увеличения сопротивления дыхательных путей может возникнуть респираторный дистресс-синдром на фоне приема препарата Карведилол Сандоз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в начале терапии и во время титрования дозы препарата. Дозу препарата следует уменьшить при возникновении бронхоспазма во время лечения.

Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с *сахарным диабетом*, так как ранние признаки и симптомы острой гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены. Применение препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом может сопровождаться ухудшением контроля концентрации глюкозы в крови.

Препарат Карведилол Сандоз следует применять с осторожностью у пациентов с *заболеваниями периферических сосудов* (например, синдром Рейно), так как бета-адреноблокаторы могут спровоцировать или усугубить симптомы артериальной недостаточности.

Карведилол может маскировать симптомы *тиреотоксикоза*.

Карведилол может вызвать *брадикардию*. Если ЧСС пациента снижается до 55 и менее ударов в минуту, дозу карведилола следует уменьшить или отменить препарат.

Следует проявлять осторожность при применении препарата Карведилол Сандоз у пациентов с серьезными реакциями *повышенной чувствительности в анамнезе* и *при прохождении десенсибилизирующей терапии*, так как бета-адреноблокаторы могут увеличить чувствительность к аллергенам и утяжелить симптоматику анафилактических реакций.

При применении карведилола очень редко сообщалось о *тяжелых кожных реакциях*, таких как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона. У пациентов с

тяжелыми кожными реакциями, вызванными применением карведилола, применение препарата следует прекратить.

Пациентам с *псориазом* в анамнезе, связанным с применением бета-адреноблокаторов, следует принимать препарат Карведилол Сандоз только после рассмотрения соотношения риск/польза.

Необходимо проводить тщательный контроль ЭКГ и АД у пациентов с *сопутствующей терапией недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем) или других антиаритмических препаратов.*

У пациентов с *феохромоцитомой* альфа-адреноблокатор должен быть назначен до присоединения к терапии бета-адреноблокатора (до начала терапии карведилолом). Хотя карведилол является и альфа- и бета-адреноблокатором, нет опыта его применения у таких пациентов. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с подозрением на феохромоцитому.

Применение неселективных бета-адреноблокаторов может спровоцировать боль в груди у пациентов со *стенокардией Принцметала*. Нет опыта клинического применения карведилола у таких пациентов, хотя альфа-адреноблокирующее свойство препарата может предотвратить указанные симптомы.

Пациентов, пользующихся *контактными линзами*, следует предупредить о том, что препарат снижает слезоотделение.

В период лечения следует исключить прием *алкоголя*.

Отмена препарата должна производиться постепенно (в течение 1–2 недель) во избежание развития *синдрома «отмены»*, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу (в виде лактозы моногидрата). 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 лекарственных средств

Карведилол является субстратом, а также ингибитором Р-гликопротеина, поэтому биодоступность препаратов, связывающихся с Р-гликопротеином может быть увеличена при их одновременном применении с карведилолом. Кроме того, биодоступность карведилола может быть изменена при одновременном применении с индукторами или ингибиторами Р-гликопротеина.

Дигоксин

Концентрация дигоксина увеличивается приблизительно на 20 % при одновременном применении с карведилолом у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов мужского пола данный эффект наблюдался в значительно большей степени, чем у пациентов женского пола. Так как оба препарата замедляют АВ проводимость, рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови при начале/отмене лечения и при коррекции дозы карведилола. Карведилол не оказывал влияния на уровень дигоксина, применяемого внутривенно.

Циклоспорин

В двух исследованиях при применении карведилола у пациентов, перенесших пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение плазменной концентрации циклоспорина в плазме крови после начала лечения карведилолом. Карведилол усиливает действие циклоспорина на 10–20 % при его пероральном применении. С целью сохранения терапевтического уровня циклоспорина, у таких пациентов требовалось снижение дозы циклоспорина в среднем на 10–20 %. Механизм взаимодействия неизвестен, однако может играть роль ингибирование карведилолом Р-гликопротеина в кишечнике. Рекомендуется тщательно контролировать плазменную концентрацию циклоспорина после начала терапии карведилолом, так как возможны ее колебания в широких пределах, и в случае необходимости решить вопрос о коррекции дозы циклоспорина. В случае внутривенного применения циклоспорина взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6 и CYP2C9 могут селективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, что приводит к увеличению или уменьшению плазменной концентрации R(+) и S(-) стереоизомеров карведилола.

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменную концентрацию карведилола приблизительно на 60 %, при этом наблюдалось уменьшение эффекта карведилола на систолическое давление. Механизм взаимодействия неизвестен, однако возможно влияние индукции Р-гликопротеина, что приводит к уменьшению всасывания карведилола в кишечнике. Следует тщательно наблюдать за бета-блокирующей активностью при совместном применении карведилола и рифампицина.

Амиодарон

Исследования *in vitro* с использованием микросом печени человека показали, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибировали окисление R- и S-карведилола. Остаточная концентрация R- и S-карведилола была значительно снижена (в 2,2 раза) у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих одновременно карведилол и амиодарон, по сравнению с пациентами, получающими только карведилол. Эффект S-карведилола был обусловлен дезэтиламиодароном, метаболитом амиодарона, который является сильным ингибитором CYP2C9. Рекомендуется осуществлять контроль активности β-блокаторов, проходящих лечение одновременно карведилолом и амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина, сильного ингибитора изофермента CYP2D6, приводило к стереоселективному ингибированию метаболизма карведилола с увеличением в среднем на 77 % плазменной концентрации R(+) стереоизомера карведилола. Тем не менее, клиническое значение этого явления неизвестно. Влияние однократной дозы пароксетина, сильного ингибитора изофермента CYP2D6, на фармакокинетику карведилола исследовалось у 12 здоровых добровольцев после однократного перорального применения. Несмотря на значительное увеличение концентрации R(+) и S(-) стереоизомеров карведилола в плазме крови, клинических эффектов у здоровых добровольцев не наблюдалось.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

Карведилол усиливает действие инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (одновременно маскируя или ослабляя выраженность симптомов гипогликемии, снижая расщепление гликогена печени до глюкозы). У пациентов, принимающих инсулин или гипогликемические средства внутрь, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови.

Средства, истощающие запасы катехоламинов (резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы) могут вызывать тяжелую брадикардию и артериальную гипотензию.

При совместном применении с антиаритмическими средствами (особенно I класса) и недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) увеличивается риск нарушений AV-проводимости, а также повышается риск выраженной артериальной гипотензии и сердечной недостаточности (рекомендуется контроль ЭКГ и АД). Внутривенное введение этих препаратов на фоне приема карведилола противопоказано.

Клонидин

Одновременное применение клонидина с бета-адреноблокаторами может снижать АД и частоту сердечных сокращений. В случае одновременного назначения клонидина и бета-адреноблокатора, во избежание развития «синдрома отмены» сначала следует отменять бета-адреноблокатор. Затем терапия клонидином может быть также прекращена через несколько дней с постепенным уменьшением дозы.

Другие гипотензивные препараты

Ингибиторы микросомального окисления (циметидин), диуретики (в т.ч. тиазидные), вазодилататоры и ингибиторы АПФ усиливают антигипертензивный эффект карведилола и могут привести к резкому падению АД.

Общие анестетики

Во время анестезии рекомендуется тщательно контролировать параметры жизненно важных функций вследствие взаимного усиления отрицательного инотропного и гипотензивного действия карведилола и общих анестетиков.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Одновременное применение НПВП и бета-адреноблокаторов может привести к повышению АД.

Бета-адреномиметики (бронходилататоры)

Кардионеселективные бета-адреноблокаторы снижают бронходилатационный эффект бета-адреномиметиков, поэтому рекомендуется тщательный контроль за пациентами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемых клинических исследований у беременных, принимающих карведилол, не проводилось. Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности, потенциальный риск для человека неизвестен. Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приводить к внутриутробной гибели плода или преждевременным родам. К тому же у плода и новорожденных возможно развитие гипогликемии, брадикардии, повышается риск развития осложнений со стороны сердца и легких. Препарат Карведилол Сандоз противопоказан к применению при беременности, за исключением случаев, когда польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

В исследованиях на животных было показано, что карведилол и/или его метаболиты выделяется в грудное молоко у крыс. Неизвестно, проникает ли карведилол в грудное молоко у людей, однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходимости применения препарата Карведилол Сандоз в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

В период лечения препаратом Карведилол Сандоз следует соблюдать осторожность (риск развития головокружения, головной боли, нарушения зрения) при вождении автотранспорта и выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальное состояние, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще возникают в начале лечения. У пациентов с застойной хронической сердечной недостаточностью в период увеличения дозы возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел 4.4). Сердечная недостаточность является распространенным нежелательным явлением у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, как получающих плацебо, так и принимающих карведилол (14,5 % и 15,4 % соответственно).

При применении карведилола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов и/или почечной недостаточностью наблюдается обратимое нарушение функции почек.

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением карведилола при хронической сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка после острого инфаркта миокарда, гипертонической болезни и стабильной стенокардии напряжения.

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: аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом – гипергликемия или гипогликемия, латентно протекающий сахарный диабет.

Психические нарушения

часто: депрессия, подавленное настроение;

нечасто: нарушения сна, кошмарные сновидения, галлюцинации, спутанность сознания;

очень редко: психозы.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения);

часто: синкопальные состояния, пресинкопальные состояния;

нечасто: парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

часто: нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.

Нарушения со стороны сердца

очень часто: развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности;

часто: брадикардия, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемиа, задержка жидкости);

нечасто: атриовентрикулярная блокада, стенокардия, боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны сосудов

очень часто: выраженное снижение АД;

часто: ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты, 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: диспепсические расстройства (в т. ч. тошнота, диарея, рвота, боль в животе);

нечасто: запор;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта;

очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: кожные реакции (крапивница, дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, появление поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая), алопеция;

очень редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, в т. ч. злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

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.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

нечасто: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень часто: астения (в том числе повышенная утомляемость), общая слабость;

часто: болевой синдром.

частота неизвестна: чихание, гриппоподобный синдром.

Описание отдельных нежелательных явлений

Нарушения метаболизма и питания

При применении блокаторов бета-адренергических рецепторов возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета, ухудшение течения впервые выявленного сахарного диабета и снижение эффективности мер, направленных на снижение уровня глюкозы в плазме крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Карведилол может приводить к недержанию мочи у женщин, которое прекращалось после отмены препарата.

Нарушения со стороны сердца

Синус-арест у предрасположенных пациентов (пациентов пожилого возраста, с брадикардией в анамнезе, дисфункцией синусового узла или атриовентрикулярной блокадой).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Гипергидроз.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Рвота, нарушение сознания, выраженное снижение АД (систолическое давление < 80 мм.рт.ст.), выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин), нарушение дыхательной функции (бронхоспазм и др.), генерализованные судороги, развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок, синус-арест и остановка сердца.

Лечение

В течение первых двух часов вызвать рвоту и промыть желудок. Передозировка требует интенсивного лечения. Пациент должен находиться в положении с приподнятыми ногами (положение Тренделенбурга). Антидотом бета-адреноблолирующего действия является орципреналин или изопреналин 0,5–1 мг внутривенно и/или глюкагон в дозе 1–5 мг

(максимальная доза 10 мг). Тяжелая гипотензия лечится парентеральным введением жидкости и повторным введением адреналина в дозе 5–10 мг (или его внутривенная инфузия со скоростью 5 мкг/мин).

При выраженной брадикардии назначают внутривенно атропин в дозе 0,5–2 мг. Если преобладает периферическое сосудорасширяющее действие (теплые конечности, помимо значительной артериальной гипотензии), необходимо назначить норадреналин в повторных дозах по 5–10 мкг или в виде инфузии – 5 мкг/мин.

Для купирования бронхоспазма назначают бета-адреноблокаторы (в виде аэрозоля или внутривенно) или аминофиллин внутривенно.

Если развиваются судороги, рекомендуется медленное введение диазепама или клоназепама.

В случае тяжелой интоксикации, когда доминируют симптомы шока, симптоматическая терапия должна продолжаться до стабилизации состояния пациента с учетом периода полувыведения карведилола 6–10 ч.

В условиях реанимации проводить контроль за показателями жизненно важных органов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C07AG02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Оказывает сочетанное неселективное бета-блокирующее, альфа1-блокирующее и антиоксидантное действие. Вазодилатирующий эффект связан, главным образом, с блокадой альфа1-рецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление. Не обладает внутренней симпатомиметической активностью и, подобно пропранололу, оказывает мембраностабилизирующее действие.

Мощный антиоксидант, устраняет свободные кислородные радикалы. Сочетание вазодилататоров и бета-адреноблокаторов оказывает следующее действие: совокупность сосудорасширяющего действия и бета-адреноблокирующих свойств карведилола приводит к тому, что у пациентов с артериальной гипертензией снижение артериального давления

(АД) не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сопротивления, которое отмечается при приеме бета-адреноблокаторов. Незначительно уменьшается частота сердечных сокращений, почечный кровоток и функция почек сохраняются. Так как периферический кровоток сохраняется, похолодание конечностей отмечается очень редко, в отличие от пациентов, у которых проводится лечение бета-адреноблокаторами. Антигипертензивный эффект развивается быстро – через 2–3 ч после однократного приема и продолжается в течение 24 ч. При продолжительном лечении максимальный эффект отмечается через 3–4 недели.

У пациентов с ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие. Снижает пред- и постнагрузку на сердце. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание ионов калия, натрия и магния в плазме крови.

У пациентов с нарушениями функции левого желудочка и/или недостаточностью кровообращения карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамические показатели: повышает функцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры.

Карведилол оказывает благоприятный эффект на гемодинамику сердца и фракцию выброса левого желудочка как при дилатационной кардиомиопатии, так и при ишемической форме сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности уменьшается конечно-систолический и конечно-диастолический объем, а также периферическое и легочное сосудистое сопротивление. Фракция выброса и сердечный индекс при нормальной функции сердца не изменяются.

В случае нарушения функции левого желудочка альфа₁-адреноблокирующее действие карведилола приводит к расширению артериальных и, в меньшей степени, венозных сосудов. Установлено, что при дополнительном назначении на фоне принимаемых сердечных гликозидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков карведилол уменьшает показатель смертности, замедляет прогрессирование болезни и улучшает общее состояние пациента независимо от тяжести заболевания. Действие карведилола более выражено у пациентов с тахикардией (частота сердечных сокращений более 82 уд/мин) и низкой фракцией выброса (менее 23 %). Во время лечения карведилолом соотношение холестерина ЛПВП/ЛПНП (липопротеины высокой плотности/липопротеины низкой плотности) не изменяется.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсорбция карведилола быстрая и высокая. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч после приема препарата. Концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе.

Активное вещество (карведилол) представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров, *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.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата, но не влияет на величину биологической доступности. Связывание с белками плазмы крови составляет около 98 – 99 %.

Распределение

Объем распределения – около 2 л/кг и увеличивается (на 80 %) в случае нарушения функции печени (за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень).

Карведилол выводится в основном через желудочно-кишечный тракт, поэтому при нарушении функции почек кумуляции препарата не наблюдается.

Биотрансформация

Метаболизируется преимущественно в печени за счет интенсивного соединения с глюкуроновой кислотой. Путем деметилирования и гидроксилирования фенильного кольца образуются три активных метаболита с выраженными антиоксидантными и адреноблокирующими свойствами.

Исследования фармакокинетики карведилола у человека показали, что метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. Результаты исследований *in vitro* также показали, что в процесс окисления и гидроксилирования могут быть вовлечены различные изоферменты цитохрома P450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, CYP1A2. Исследования у здоровых добровольцев и пациентов продемонстрировали, что *R*-стереоизомер в большей степени метаболизируется с помощью изофермента CYP2D6, а *S*-стереоизомер – в основном с помощью изоферментов CYP2D6 и CYP2C9.

Результаты исследований фармакокинетики карведилола у человека показали, что изофермент CYP2D6 играет значительную роль в метаболизме *R*- и *S*-стереоизомеров карведилола. Концентрации *R*- и *S*-стереоизомеров в плазме крови увеличиваются у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6. Результаты популяционных фармакокинетических исследований подтвердили значение генотипа изофермента CYP2D6 в процессе фармакокинетики *R*- и *S*-стереоизомеров карведилола. Таким образом, генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 обладает определенной клинической значимостью.

Элиминация

Период полувыведения карведилола составляет 6–10 ч, плазменный клиренс – около 590 мл/мин. Выводится в основном с желчью и небольшая часть – через почки. Проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Карведилол практически не выводится при гемодиализе.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

При циррозе печени биодоступность карведилола в 4 раза выше, а максимальная концентрация в плазме крови в 5 раз выше, чем в норме. Следует учитывать, что у пожилых пациентов концентрация карведилола в плазме крови на 50 % выше, чем в молодом возрасте.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Карведилол Сандоз, 6,25 мг, таблетки

- Краситель железа оксид желтый
- Лактозы моногидрат
- Целлюлоза микрокристаллическая
- Кросповидон
- Повидон К30
- Кремния диоксид коллоидный безводный
- Магния стеарат

Карведилол Сандоз, 12,5 мг, таблетки

- Краситель железа оксид красный

- Краситель железа оксид желтый
- Лактозы моногидрат
- Целлюлоза микрокристаллическая
- Кросповидон
- Повидон К30
- Кремния диоксид коллоидный безводный
- Магния стеарат

Карведилол Сандоз, 25 мг, таблетки

- Лактозы моногидрат
- Целлюлоза микрокристаллическая
- Кросповидон
- Повидон К30
- Кремния диоксид коллоидный безводный
- Магния стеарат

Карведилол Сандоз, 50 мг, таблетки

- Лактозы моногидрат
- Целлюлоза микрокристаллическая
- Кросповидон
- Повидон К30
- Кремния диоксид коллоидный безводный
- Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

Вторичная упаковка

По 1, 2, 3, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Примечание: с целью контроля первого вскрытия с двух сторон картонной пачки допускается наличие прозрачных наклеек.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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