

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карведилол Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(004468)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Карведилол Канон

Международное непатентованное наименование: карведилол

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Дозировка 6,25 мг

1 таблетка содержит:

действующее вещество: карведилол 6,25 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,50 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 38,55 мг, кальция стеарат 1,00 мг, кремния диоксид коллоидный 0,30 мг, кроскармеллоза натрия 2,00 мг, лактозы моногидрат 48,70 мг, магния стеарат 0,70 мг;

Дозировка 12,5 мг

1 таблетка содержит:

действующее вещество: карведилол 12,50 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 3,50 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 50,00 мг, кальция стеарат 1,40 мг, кремния диоксид коллоидный 0,42 мг, кроскармеллоза натрия 3,00 мг, лактозы моногидрат 68,18 мг, магния стеарат 1,00 мг;

Дозировка 25 мг

1 таблетка содержит:

действующее вещество: карведилол 25,00 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 5,30 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 70,00 мг, кальция стеарат 2,00 мг, кремния диоксид коллоидный 0,60 мг, кроскармеллоза натрия 4,50 мг, лактозы моногидрат 91,10 мг, магния стеарат 1,50 мг;

Описание

Таблетки круглые плоскоцилиндрические с фаской и риской на одной стороне, белого или почти белого цвета. Допускается наличие мраморности.

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

Код АТХ: C07AG02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Карведилол – блокатор α₁-, β₁- и β₂-адренорецепторов, оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α-адреноблокирующими свойствами. Бета-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-) стереоизомером. Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой α1-адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижает общее периферическое сосудистое сопротивление. 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.

Частота сердечных сокращений (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 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.

Эффективность

Артериальная гипертензия

У пациентов с артериальной гипертензией карведилол снижает артериальное давление (АД) за счет сочетанной блокады β- и α₁-адренорецепторов. Не все ограничения, относящиеся к традиционным β-адреноблокаторам, применимы к карведилолу. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), которое наблюдается при приеме неселективных β- адреноблокаторов. Частота сердечных сокращений (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 блокаторами «медленных» кальциевых каналов (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.

Ишемическая болезнь сердца (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 стенокардин), 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 (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.

Фармакокинетика

Всасывание

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 стереоизмер метаболизируется быстрее, чем R стереоизмер, 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 (Рgp), выполняющего роль насоса в просвете кишечника. Результаты исследования в условиях *in vitro* у здоровых добровольцев также подтвердили роль Рgp 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.

Метаболизм

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 концентрация 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 процессе окисления и гидроксилирования могут быть вовлечены различные изоферменты системы цитохрома Р450, включая изоферменты CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2E1, CYP2C19, CYP1A2. Исследования у здоровых добровольцев и пациентов продолжали, что R стереоизмер в большей степени метаболизируется с помощью изофермента CYP2D6, а S стереоизмер – 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.

Выведение

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 (Т1/2) 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

Пациенты с нарушением функции почек

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

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек значен- ние площади под кривой «концентрация-время» (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.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клинически выраженным нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Исследования фармако- кинетики у пациентов с циррозом печени показало увеличение экспозиции (значе- ние AUC) карведилола в плазме крови у пациентов с нарушением функции печени в 6,8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании у 24 японских пациентов с сердечной недостаточностью кли- ренс R и S стереоизомеров карведилола при сердечной недостаточности значи- тельно изменялся.

Пациенты пожилого и старческого возраста

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

Дети

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

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией карве- дилол 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 диабе- та, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные резуль- таты были получены у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

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 безболевой ишемией миокарда).

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой хро- нической сердечной недостаточности (II-IV функционального класса по клас- сификации NYHA) ишемического или неишемического генеза в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиками, с или без сердечных гликозидов (стандартная терапия), при отсутствии проти- вопоказаний.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к карведилолу или к любому компоненту пре- парата;
- 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 (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;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность карведилола не установ- лены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, непереносимость фруктозы, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы, дефицит сахаразы/изо- мальтазы (препарат содержит лактозу);
- феохромоцитомы (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов).

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных выявили наличие репродуктивной токсичности. По- тенциальный риск для человека неизвестен.

Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приве- сти к внутриутробной гибели плода и преждевременным родам, оказывают неблагоприятное воздействие на развитие эмбриона, могут вызывать артериаль- ную гипотензию, брадикардию и гипогликемию у плода, развитие осложнений со стороны сердца и легких. Препарат Карведилол Канон не следует применять во время беременности, кроме случаев крайней необходимости, если потенци- альная польза для матери оправдывает риск для плода.

В настоящий момент не установлено, проникает ли карведилол в грудное мо- лoko у человека. Однако большинство бета-адреноблокаторов липофильной структуры в различной степени проникают в грудное молоко. При необходи- мости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необ- ходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

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 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 пациен- тов с легкой и умеренной степенью хронической сердечной недостаточности с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной хрониче- ской сердечной недостаточностью, с массой тела более 85 кг - рекомендованная максимальная доза составляет 50 мг 2 раза сутки.

Перед каждым увеличением дозы врач должен осмотреть пациента для выявле- ния возможного нарастания симптомов хронической сердечной недостаточ- ности или вазодилатации. При транзитном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увели- чить 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 па- циент его принимает), а затем при необходимости - дозу карведилола. В такой ситуации дозу карведилола не следует увеличивать, пока симптомы усиливаю- щейся хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение карведилолом прерывают более чем на 1 неделю, то его назна- чение 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.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение 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.

Нарушение функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клиническими проявлениями наруше- ния функции печени.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

Побочное действие

Нежелательные реакции (НР) представлены в соответствии с поражением ор- ганов и систем органов. Частота НР указана по классификации: очень часто (≥10 %); часто (≥1 % и <10 %); нечасто (≥ 0,1 % и <1 %); редко (>0,01 % и <0,1 %); очень редко (<0,01 %).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – пневмония, бронхит, ин- фекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны системы кровотоворения и лимфатической системы: часто – ане- мия; редко – тромбоцитопения; очень редко – лейкопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – повышенная чувствительность (аллергическая реакция).

Со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела, гипер- холестеринемия, нарушение гликемического контроля (гипергликемия, гипо- гликемия) у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом.

Нарушения психики: часто – депрессия, подавленное настроение; нечасто – рас- стройства сна.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, головная боль; часто – синкопальные, пресинкопальные состояния; нечасто - парестезия.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, уменьшение слезоотде- ления, раздражение глаз.

Со стороны сердца: очень часто – сердечная недостаточность; часто – гиперволемия, задержка жидкости, брадикардия; нечасто – атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

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), повыше-ние артериального давления.

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

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсические расстройства, боль в животе; нечасто – запор; редко - сухость слизистой оболочки полости рта.

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).

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в конечностях.

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.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – нарушение потенции. *Общие расстройства и нарушения 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 гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ) 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 «Особые указания»). 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 «Особые указания»). *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 «Особые указания»).

Со стороны мочевыделительной системы: зарегистрированы редкие случаи недержания мочи у женщин, обратимые после отмены карведилола.

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 нарушения 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 (норадrenalин), эпинефрин (адrenalин), добутамин), в различных дозах, в зависимости от массы тела и ответа на проводимую терапию, в условиях непрерывного контроля показате-лей кровообращения.

При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственно-го водителя ритма. При бронхоспазме вводят бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности – внутривенно) или аминафиллин внутривенно.

При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам.

Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удли-нение периода полувыведения карведилола и выведение препарата из депо, не-обходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 гли-копротеином 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 недоста-точностью отмечалось увеличение экспозиции дигоксина на 20 %. При этом бо-лее 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 «Особые указания»).

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 повыше-ние 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 циклоспо-рина, в среднем, на 10–20 %. Механизм данного взаимодействия неизвестен, од-нако нельзя исключить ингибирование карведилолом активности гликопротеина Р в кишечнике. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концен-трации циклоспорина в плазме крови рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и, при необходимости, соответ-ствующая коррекция суточной дозы циклоспорина. В случае внутривенного вве-дения циклоспорина, какого-либо взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Влияние других препаратов на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы и индукторы изоферментов CYP2D6 и CYP2C9 могут стереосе-лективно 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 вве-дении рифампицина экспозиция карведилола снижалась приблизительно до 60 %, наблюдался эффект снижения действия карведилола на показатели сис-толического АД. Механизм данного взаимодействия неизвестен, но скорее всего оно обусловлено индукцией гликопротеина Р рифампицином в кишечнике. Ре-комендуется тщательное наблюдение за β-адреноблокирующей активностью у пациентов, получающих карведилол в комбинации с рифампицином.

Амиодарон

Исследования в условиях in vitro с микросомами человеческой печени показа-ли, что амиодарон и дезэтил-амиодарон ингибировали окисление R и S стерео-изомера карведилола. По сравнению с пациентами, получающими карведилол в монотерапии, у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих кар-ведилол 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 дезэтил-ами-одарона, метаболита амиодарона, который является мощным ингибитором изо-фермента CYP2C9. Рекомендуется контролировать β-адреноблокирующую ак-тивность у пациентов, получающих карведилол одновременно с амиодароном.

Флуокетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуокетина (ингибито-ра изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению мета-болизма карведилола – к повышению среднего показателя AUC для R (+) на 77 % и к нестатистическому повышению среднего показателя AUC для S (–) на 35 % по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо. Однако разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмеча-лось. Влияние однократно применяемого внутрь пароксетина (мощный инги-битор 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 гипогли-кемическое 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 концентра-ции 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 тщатель-ным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии.

Дигоксин

Комбинированная терапия средств с β-адреноблокирующими свойствами и ди-гоксина может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикуляр-ной проводимости.

Недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (НБМКК), амиодарон или другие антиаритмические средства

Одновременный прием с карведилолом может повысить риск нарушения атри-овентрикулярной проводимости. При одновременном применении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко - с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими препара-тами с β-адреноблокирующими свойствами, применение карведилола однове-ременно с НБМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и АД.

Клонидин

Одновременное применение клонидина с препаратами с β-адреноблокирующи-ми 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, посте-пенно уменьшая его дозу.

Гипотензивные средства

Как и другие препараты с β-адреноблокирующей активностью, карведилол мо-жет усиливать действие других одновременно принимаемых гипотензивных средств (например, α₁-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию в качестве нежелательной реакции.

Средства для общей анестезии

Следует проводить тщательное наблюдение за основными показателями жиз-недеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возмож-ностью синергичного отрицательного инотропного действия карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

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

Бронходилататоры (агонисты β-адренорецепторов)

Поскольку неселективные β-адреноблокаторы препятствуют бронхолитирую-щему эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами β-адренорецеп-торов, необходим тщательный контроль за пациентами, получающими данные препараты.

Особые указания

Препарат Карведилол Канон 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 Канон может от-мечаться нарастание симптомов ХСН или задержка жидкости. При этом не следует далее увеличивать дозу препарата Карведилол Канон, а увеличить дозу диуретиков вплоть до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда возникает необходи-мость уменьшить дозу препарата Карведилол Канон или, в редких случаях, вре-менно его отменить, что не препятствует дальнейшему правильному подбору дозы. Карведилол Канон с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление AV проводимости).

Функция почек при ХСН

При назначении препарата Карведилол Канон 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 получа-ющим противоастматических средств внутрь или в виде ингаляций, препарат Карведилол Канон назначают только в том случае, если возможные преимуще-ства его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата Карведилол Канон в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата Карведилол Канон этих пациентов нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

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

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при назначении препарата Карведилол Канон паци-ентам с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рей-но), 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 вме-шательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов карведилола и средств для общей анестезии.

Брадикардия

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

Повышенная чувствительность

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

Тяжелые кожные реакции

В редких случаях карведилол может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джон-сона (см. раздел «Побочное действие», подраздел «Постмаркетинговые наблю-дения»). 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 Канон мож-но применять только после тщательного анализа возможной пользы и риска.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существует ряд важных фармакокинетических и фармакодинамических взаи-модействий с другими препаратами (в том числе с дигоксинном, циклоспорином, рифампицином, антиаритмическими препаратами и препаратами для общей ане-стезии) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Одновременный прием БМКК

У пациентов, одновременно принимающих БМКК типа верапамила или дил-тиазема, а также другие антиаритмические средства, необходимо регулярно мониторировать ЭКГ и АД. Как и в случае с другими препаратами с β-адре-ноблокирующими свойствами, применение карведилола вместе с 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-адренобля-катора необходимо назначить α-адреноблокаторы. Хотя препарат Карведилол Канон обладает как β-, так и α-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его с осторожностью следует на-значать пациентам с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала

Неселективные β-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у па-циентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения препарата Карведи-лол Канон этим пациентам нет. Хотя его α-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать карведилол в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможно-сти уменьшения количества слезной жидкости.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом Карведилол Канон проводится длительно. Как при лече-нии другими β-адреноблокаторами, терапию препаратом Карведилол Канон 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 примене-нием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о пред-шествующей терапии препаратом Карведилол Канон.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Обращение с неиспользованным препаратом и препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведе-но к минимуму. Не допускается утилизация препарата Карведилол Канон с по-мощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными сред-ствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующи-ми повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

Форма выпуска

Таблетки 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг.

По 7, 10, 20, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки по-ливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ или пленки ПВХ/ПХТФЭ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток, или по 1, 2, 3 контурных ячейко-вых упаковки по 28 таблеток или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владение регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, 141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495)797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800)700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105; Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12; Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11; Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11. Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru