МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАРВЕДИЛОЛ КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-001986

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: α- и β-адреноблокатор.

Код АТХ: C07AG02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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 и антиоксидантными свойствами. β-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-)-стереоизомером.

Карведилол не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Вазодилатирующий эффект связан главным образом с блокадой α_1-адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Блокируя β-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости, характерная для селективных α-адреноблокаторов, возникает редко.

Карведилол не оказывает выраженного влияния на липидный профиль, сохраняя нормальное соотношение липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП).

Эффективность

Артериальная гипертензия

У пациентов с артериальной гипертензией карведилол снижает артериальное давление (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. 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 сокращает заболеваемость и смертность среди пациентов с кардиомиопатией, находящихся на диализе. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, включающих значительное количество пациентов (> 4000) с хронической болезнью почек, подтвердил тот факт, что лечение карведилолом пациентов с дисфункцией левого желудочка с симптоматикой сердечной недостаточности или без таковой уменьшает показатель смертности и количество явлений, обусловленных сердечной недостаточностью.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца 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 симпатоадреналовой 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 число госпитализаций, уменьшает симптоматику и улучшает функцию левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Эффекты карведилола являются дозозависимыми.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карведилол быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1,5 часа (t_{max}) после приема карведилола и составляет 21 мг/л. Величина C_{max} является линейной и дозозависимой. При приеме внутрь карведилол подвергается пресистемному метаболизму, в результате которого его абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола составляет около 25 %. Карведилол является рацематом, S-стереоизомер метаболизируется быстрее, чем R-стереоизомер, абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 15 % и 31 %, соответственно. Максимальная концентрация в плазме крови R-стереоизомера карведилола приблизительно в 2 раза выше, чем S- стереоизомера.

Исследования *in vitro* показали, что карведилол является субстратом белка-переносчика, выполняющего роль насоса в просвете кишечника, гликопротеина P (Pgp). Результаты исследования *in vivo* 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.

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

Генетический полиморфизм

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

Выведение

После однократного перорального применения 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 неизмененного карведилола составляет менее 2 %. Плазменный клиренс карведилола достигает приблизительно 600 мл/мин, период полувыведения 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

У пациентов с артериальной гипертензией и нарушением функции почек площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), период полувыведения и максимальные плазменные концентрации не изменяются. Почечное выведение неизмененного препарата у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается, однако изменения фармакокинетических параметров при этом выражены незначительно.

В ходе проведения диализа карведилол не выводится, поскольку не проходит через диализную мембрану, вероятно, благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клинически манифестным нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»). Исследование фармакокинетики у пациентов с циррозом печени показало увеличение экспозиции (значение AUC) карведилола у пациентов с нарушением функции печени в 6,8 раз по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании у 24 японских пациентов с сердечной недостаточностью клиренс R- и S- стереоизомеров карведилола был значительно ниже по сравнению с ранее наблюдавшимся клиренсом у здоровых добровольцев. Данные результаты свидетельствуют о том, что фармакокинетика R- и S-стереоизомеров карведилола при сердечной недостаточности значительно изменяется.

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 со взрослой популяцией пациентов.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией карведилол не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_1) 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.

Показания к применению

Артериальная гипертензия

Эссенциальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, например, БМКК 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 сердечными гликозидами или без таковых (стандартная терапия), при отсутствии противопоказаний.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к карведилолу или любому компоненту препарата;

-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 карведилола не установлены);

-атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением пациентов с электрокардиостимулятором);

-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, глюкозо-галактозная мальабсорбция;

-феохромоцитома (без одновременного применения α-адреноблокаторов).

С осторожностью

С осторожностью препарат применяют при отягощенном аллергологическом анамнезе, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), депрессии, миастении, гипогликемии, атриовентрикулярной блокаде I степени, тиреотоксикозе, при обширных хирургических вмешательствах и проведении общей анестезии, стенокардии Принцметала, сахарном диабете, окклюзионных заболеваниях периферических сосудов, при подозрении на феохромоцитому, почечной недостаточности, псориазе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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. Кроме того, у плода и новорожденного могут возникать нежелательные реакции (в частности, гипогликемия и брадикардия, осложнения со стороны сердца и легких). Исследования на животных не выявили у карведилола тератогенного эффекта.

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

В результате исследований было установлено, что у крыс карведилол и/или его метаболиты проникают в молоко лактирующих животных. 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. Таким образом, при необходимости применения препарата Карведилол Канон в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

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).

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 высшей 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 препаратом Карведилол Канон.

Рекомендованная начальная доза составляет 3,125 мг (½ таблетки по 6,25 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 необходим осмотр врача 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 препарата Карведилол Канон 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, снизить дозу препарата Карведилол Канон. В такой ситуации дозу препарата Карведилол Канон не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом Карведилол Канон прерывают более чем на 1 неделю, то его применение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Если лечение препаратом Карведилол Канон прерывают более чем на 2 недели, то его повторное назначение следует возобновлять с дозы 3,125 мг (½ таблетки по 6,25 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, коррекция дозы препарата Карведилол Канон не требуется (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Нарушение функции печени

Карведилол Канон противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения карведилола у детей и подростков (<18 лет) не установлены (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»).

Пациенты пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

Побочное действие

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация MedDRA: очень часто (⩾1/10), часто (⩾1/100, но <1/10), нечасто (⩾1/1000, но <1/100), редко (⩾1/10000, но <1/1000), очень редко (< 1/10000).

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении карведилола.

Инфекции

Часто: пневмония, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевых путей.

Со стороны опорно-двигательной системы

Часто: боли в конечностях.

Со стороны кожи и ее придатков

Нечасто: кожные реакции (в том числе кожная сыпь, дерматит, крапивница, кожный зуд, поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая).

Со стороны дыхательной системы

Часто: одышка, отек легких, бронхоспазм у предрасположенных пациентов;

Редко: заложенность носа.

Со стороны центральной нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль;

Часто: синкопальные, пресинкопальные состояния;

Нечасто: парестезия.

Со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.

Нарушения психики

Часто: депрессия, подавленное настроение;

Нечасто: нарушения сна.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Очень часто: сердечная недостаточность;

Часто: брадикардия, гиперволемия, задержка жидкости;

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), повышение артериального давления.

Со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия;

Редко: тромбоцитопения;

Очень редко: лейкопения.

Со стороны системы пищеварения

Часто: тошнота, диарея, рвота, диспепсические расстройства, боль в животе;

Нечасто: запор;

Редко: сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения

Очень часто: астения (общая слабость);

Часто: отеки, болевой синдром.

Изменения лабораторных показателей

Очень редко: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и γ-глобулинтрансферазы.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: реакции гиперчувствительности (аллергические реакции).

Со стороны обмена веществ и нарушения питания

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

Со стороны мочевыделительной системы

Часто: почечная недостаточность и нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек;

Редко: нарушение мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы

Нечасто: нарушение потенции.

Описание отдельных нежелательных явлений

Частота возникновения нежелательных реакций 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 распространенным нежелательным явлением 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 нежелательные явления были установлены в ходе постмаркетингового применения карведилола.

Со стороны обмена веществ: наличие у карведилола 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 нежелательные реакции (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, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца; возможны нарушения дыхания, бронхоспазм, рвота, спутанность сознания и генерализованные судороги.

Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения указанных симптомов и признаков и осуществлять их купирование согласно общепринятой терапии, применяемой при передозировке β-адреноблокаторов (например, атропин, ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как β-симпатомиметики), а также согласно решению лечащего врача.

Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения карведилола и выведение препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей/дезинтоксикационной терапии зависит от степени тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации клинического состояния пациента. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние карведилола на фармакокинетику других препаратов

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

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 «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 повышение концентрации циклоспорина. 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 Pgp 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 концентраций R- и S- стереоизомеров карведилола в плазме крови. Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавшихся у пациентов или у здоровых добровольцев, перечислены ниже, однако, данный список не является полным.

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 Pgp 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- стереоизомеров карведилола. По сравнению с пациентами, получающими карведилол в монотерапии, у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих карведилол одновременно с амиодароном, концентрация R- и S- стереоизомеров карведилола непосредственно перед приемом очередной дозы увеличивалась в 2,2 раза. Эффект S-стереоизомера карведилола проявляется за счет дезетиламиодарона, метаболита амиодарона, который является мощным ингибитором изофермента CYP29C9. Рекомендуется контролировать β-адреноблокирующую активность у пациентов, получающих карведилол в комбинации с амиодароном.

Флуоксетин и пароксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора изофермента CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола - к повышению среднего показателя AUC для R (+) на 77 % и к нестатистическому повышению среднего показателя AUC для S (-) на 35 % по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо. Однако, разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось. Влияние однократно 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 крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с β-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие концентрацию катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминооксидазы), 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.

Недигидропиридиновые БМКК (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 вместе с НБМКК типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами рекомендуется проводить под контролем электрокардиограммы (ЭКГ) и АД.

Клонидин

Одновременное назначение клонидина с препаратами с β-адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардитический 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)

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

Бронходилататоры (агонисты β-адренорецепторов)

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

Особые указания

Хроническая сердечная недостаточность

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

Препарат Карведилол Канон с осторожностью применяют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление AV проводимости).

В начале терапии препаратом Карведилол Канон или при повышении дозы препарата у пациентов, особенно пожилого возраста, может отмечаться избыточное снижение артериального давления преимущественно при переходе из положения «лежа» в положение «стоя». Необходима коррекция дозы препарата.

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

При назначении карведилола пациентам с хронической сердечной недостаточностью и низким АД (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью отмечалось обратимое ухудшение функции почек. Дозу препарата подбирают в зависимости от функционального состояния почек.

Рекомендуется контролировать функцию почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью, артериальной гипотензией и хронической сердечной недостаточностью.

ХОБЛ

Пациентам с ХОБЛ, в том числе бронхоспастическим синдромом, не получающим пероральных или ингаляционных противоастматических средств, препарат Карведилол Канон назначают только в том случае, если возможные преимущества 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, поскольку он может маскировать симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение препарата Карведилол Канон 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

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Карведилол Канон 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

Требуется осторожность у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов карведилола и средств для общей анестезии.

Брадикардия

Карведилол может вызывать брадикардию. При урежении ЧСС менее 55 уд/мин дозу препарата следует снизить.

Повышенная чувствительность

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

Тяжелые кожные реакции

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

Псориаз

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Одновременный прием БМКК

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

Как и в случае с другими препаратами с β-адреноблокирующими свойствами, назначение 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-адреноблокатора необходимо назначить α-адреноблокатор. Хотя карведилол 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 карведилола 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 возможности уменьшения количества слезной жидкости.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом Карведилол Канон проводится длительно. Его не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с интервалами в 1-2 недели. Это особенно важно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В случае необходимости проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей 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 сведено к минимуму. Не допускается утилизация препарата Карведилол Канон с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Карведилол Канон на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Учитывая потенциально возможные побочные действия карведилола его следует назначать с осторожностью пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции, особенно в начале лечения, а также при одновременном приеме алкоголя (риск развития головокружения, астении).

Форма выпуска

Таблетки 6,25 мг, 12,5 мг и 25 мг.

По 7, 10, 20, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной 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 ячейковых 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 во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (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.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru