

10565-2016

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАРВЕДИЛОЛ-МИК, 6,25 мг, капсулы

КАРВЕДИЛОЛ-МИК, 12,5 мг, капсулы

КАРВЕДИЛОЛ-МИК, 25 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Карведилол-МИК, 6,25 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: карведилол – 6,25 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 156,75 мг.

Карведилол-МИК, 12,5 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: карведилол – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 150,5 мг.

Карведилол-МИК, 25 мг, капсулы

Одна капсула содержит:

действующее вещество: карведилол – 25 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 138 мг, красный очаровательный (E129) – 0,2262 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Карведилол-МИК, 6,25 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами с крышечкой зеленого цвета и корпусом белого цвета.

Карведилол-МИК, 12,5 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами белого цвета.

Карведилол-МИК, 25 мг, капсулы

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами с крышечкой красного цвета и корпусом белого цвета.

Содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Артериальная гипертензия – легкой и средней степени тяжести в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.
- Хроническая стабильная стенокардия для профилактики приступов.
- Лечение стабильной симптомной легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II-IV функциональные классы по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)) ишемического или кардиомиопатического генеза дополнительно к стандартной терапии (диуретики, дигоксин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу подбирают индивидуально.

Лечение эссенциальной гипертензии

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня. Через 7–14 дней лечения (при необходимости – через 2 дня) – по 25 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доходя до высшей рекомендованной дозы 50 мг 1 раз в сутки (или разделенной на 2 приема).

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. У некоторых пациентов данной дозы достаточно для контроля артериального давления. При недостаточной эффективности дозу можно постепенно увеличивать с интервалом как минимум в 2 недели до максимальной дозы 50 мг в сутки.

Профилактика приступов хронической стенокардии

Рекомендуемая начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в течение первых 2 дней. Затем рекомендуемая доза составляет 25 мг 2 раза в сутки.

При недостаточной эффективности дозу можно постепенно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до высшей суточной дозы 100 мг, разделенной на 2 приема.

Пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 50 мг в 2 приема.

Лечение стабильной симптомной хронической сердечной недостаточности

Дозу подбирают индивидуально. Во время титрования дозы требуется тщательное наблюдение за пациентом. У пациентов, получающих препараты наперстянки, диуретики и ингибиторы АПФ, их дозы должны быть стабилизированы до начала лечения карведилолом.

Лечение следует начинать с малых доз, постепенно увеличивая до адекватной клинической дозы.

Рекомендуемая доза для начала терапии составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение 2-х недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем – до 12,5–25 мг 2 раза в сутки (при массе тела менее 85 кг – максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки, при массе более 85 кг – 50 мг 2 раза в сутки).

Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится пациентом. Перед каждым увеличением дозы врачу следует осмотреть пациента с целью выявления симптомов ухудшения сердечной недостаточности или симптомов вазодилатации, оценить функцию почек. Кратковременное ухудшение сердечной недостаточности, вазодилатацию и задержку жидкости можно устранить, подбирая дозу диуретика или ингибитора АПФ, а также изменяя или кратковременно прекращая терапию карведилолом.

Если лечение прерывается более чем на 1 неделю, то его применение начинают с меньшей дозы, а затем увеличивают согласно рекомендациям. Если лечение прерывается более чем на 2 недели, то его применение начинают с дозы 3,125 мг 2 раза в сутки с последующим подбором доз согласно рекомендациям.

При пропуске дозы препарат следует применять как можно скорее, однако, если приближается время приема следующей дозы, то принимают только ее, без удвоения.

Отмену препарата необходимо производить постепенно в течение 1–2 недель (особенно у пациентов со стенокардией).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

На основании фармакокинетических параметров карведилола у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) коррекция дозы карведилола не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

Карведилол противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. разделы 4.3, 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут быть более восприимчивы к воздействию карведилола и должны находиться под более тщательным наблюдением врача. Как в отношении других бета-блокаторов, отмена карведилола осуществляется постепенно, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Дети

Безопасность и эффективность карведилола у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены (см. раздел 4.3, 5.1).

Способ применения

Внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Препарат не обязательно принимать во время еды, однако пациенты с сердечной недостаточностью должны принимать капсулы вместе с едой для того, чтобы замедлить всасывание и снизить частоту ортостатических реакций.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени (если не установлен постоянный кардиостимулятор).
- Выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин в состоянии покоя).
- Синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду).
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 85 мм рт. ст.).
- Кардиогенный шок.
- Пациенты с выраженной задержкой жидкости или перегрузкой, нуждающиеся во внутривенной инотропной поддерживающей терапии.
- Бронхиальная астма или бронхоспазм в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких.
- Феохромоцитома (если только эффективно не контролируется альфа-адреноблокаторами).
- Метаболический ацидоз.
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Хроническая сердечная недостаточность

При повышении доз карведилола может наблюдаться усиление симптомов сердечной недостаточности или задержка жидкости. В указанных случаях рекомендуется увеличить дозу диуретиков, не увеличивая дозу карведилола до достижения стабильного состояния. Иногда может потребоваться снижение дозы карведилола или временное прекращение его приема. Подобные эпизоды не препятствуют последующему успешному титрованию доз карведилола.

Карведилол следует применять с осторожностью в комбинации с препаратами наперстянки, поскольку оба препарата замедляют АВ-проводимость (см. раздел 4.5).

Функция почек при застойной сердечной недостаточности

Обратимое ухудшение функции почек наблюдалось при терапии карведилолом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низким артериальным давлением (систолическое АД < 100 мм рт.ст.), ишемической болезнью сердца и диффузными сосудистыми заболеваниями и/или сопутствующей почечной недостаточностью. У пациентов с ХСН с этими факторами риска следует контролировать функцию почек во время повышения титрования карведилола и при ухудшении почечной недостаточности прекратить прием препарата или снизить дозировку.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Карведилол следует применять с осторожностью у пациентов с ХОБЛ с бронхоспастическим компонентом, которые не получают пероральные или ингаляционные препараты, и только в том случае, если потенциальная польза превышает потенциальный риск. У пациентов со склонностью к бронхоспазму может возникнуть дыхательная недостаточность в результате возможного увеличения сопротивления дыхательных путей. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в начале и во время титрования дозы карведилола. Доза карведилола должна быть снижена, если во время лечения наблюдаются какие-либо признаки бронхоспазма.

Сахарный диабет

Следует соблюдать осторожность при назначении карведилола пациентам с сахарным диабетом, так как это может быть связано с ухудшением контроля уровня глюкозы в крови. Кроме того, ранние признаки и симптомы острой гипогликемии могут быть замаскированы или менее выражены. Альтернативы бета-блокаторам, как правило, предпочтительны для инсулинозависимых пациентов. Таким образом, при назначении карведилола или повышении его дозы у больных сахарным диабетом требуется регулярный контроль уровня глюкозы в крови и соответствующая корректировка сахароснижающей терапии (см. раздел 4.5).

Заболевания периферических сосудов и синдром Рейно

Карведилол следует применять с осторожностью пациентам с заболеваниями периферических сосудов (например, синдром Рейно), так как бета-адреноблокаторы могут ускорить или усугубить симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы тиреотоксикоза.

Брадикардия

Карведилол может вызывать брадикардию. При уменьшении частоты сердечных сокращений ниже 55 ударов в минуту следует снизить дозу карведилола.

Реакции гиперчувствительности

Следует соблюдать осторожность при назначении карведилола пациентам с серьезными реакциями гиперчувствительности в анамнезе и пациентам, проходящим десенсибилизирующую терапию, поскольку существует риск повышения как чувствительности к аллергенам, так и тяжести реакций гиперчувствительности.

Тяжелые кожные нежелательные реакции (SCAR)

В очень редких случаях во время лечения карведилолом сообщалось о таких тяжелых кожных нежелательных реакциях как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивена-Джонсона (см. раздел 4.8). Карведилол никогда больше не следует назначать пациентам, у которых наблюдались тяжелые кожные реакции, возможно, вызванные карведилолом.

Псориаз

Пациентам с псориазом в анамнезе, связанным с терапией бета-блокаторами, следует назначать карведилол только после рассмотрения соотношения риска и пользы.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Существует ряд важных фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий с другими лекарственными препаратами (например, дигоксином, циклоспорином, рифампицином, анестетиками, антиаритмическими препаратами) (см. раздел 4.5).

Феохромоцитома

У пациентов с феохромоцитомой прием альфа-блокаторов следует начинать до применения любого бета-блокатора. Хотя карведилол обладает как альфа-, так и бета-блокирующей фармакологической активностью, нет опыта его применения в этом состоянии. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с подозрением на наличие феохромоцитомы.

Стенокардия Принцметала (вариантная стенокардия)

Неселективные бета-адреноблокаторы могут вызывать боль в груди у пациентов со стенокардией Принцметала. Клинического опыта относительно приема карведилола у данных пациентов нет, хотя, возможно, что благодаря альфа-блокирующему действию карведилол сможет предупреждать подобные симптомы. Несмотря на это, рекомендовано с осторожностью применять карведилол у пациентов с подозрением на стенокардию Принцметала.

Контактные линзы

Пациенты, которые носят контактные линзы, должны быть предупреждены о возможности снижения слезоотделения.

Прекращение терапии («синдром отмены»)

Хотя при прекращении лечения со стенокардией не сообщалось, прекращение лечения должно быть постепенным (в течение 2 недель), особенно у

пациентов с ишемической болезнью сердца, поскольку карведилол обладает бета-блокирующей активностью.

Вспомогательные вещества

Карведилол-МИК содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

В состав Карведилол-МИК, 25 мг, входит краситель красный очаровательный (E129), который может вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние карведилола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Карведилол является как субстратом, так и ингибитором гликопротеина Р. Вследствие этого при его одновременном приеме с препаратами, транспортируемыми гликопротеином Р, биодоступность последних может увеличиться. Кроме того, биодоступность карведилола может изменяться под действием индукторов или ингибиторов гликопротеина Р.

Дигоксин. В некоторых исследованиях было показано повышение до 20 % воздействия дигоксина у здоровых людей и пациентов с сердечной недостаточностью. Значительно больший эффект был замечен у пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола. Поэтому рекомендуется контролировать уровень дигоксина при назначении, корректировке или прекращении приема карведилола (см. раздел 4.4). Карведилол не влиял на дигоксин, вводимый внутривенно.

Циклоспорин и такролимус. Два исследования у пациентов с трансплантацией почек и сердца и получавших циклоспорин перорально, показали повышение концентрации циклоспорина в плазме крови после начала приема карведилола. По-видимому, карведилол увеличивает воздействие перорального циклоспорина примерно на 10–20 %. Для поддержания терапевтических уровней циклоспорина было необходимо снижение дозы циклоспорина в среднем на 10–20 %. Механизм взаимодействия неизвестен, но может быть задействовано ингибирование карведилолом интестинального гликопротеина Р. В связи с широкой межиндивидуальной вариабельностью уровней циклоспорина рекомендуется тщательно контролировать концентрацию циклоспорина после начала терапии карведилолом и соответствующим образом корректировать дозу циклоспорина. При внутривенном введении циклоспорина взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Кроме того, имеются доказательства того, что CYP3A4 участвует в метаболизме карведилола. Поскольку такролимус является субстратом гликопротеина Р и CYP3A4, карведилол также может влиять на его фармакокинетику через эти механизмы взаимодействия.

Влияние других лекарственных препаратов и веществ на фармакокинетику карведилола

Ингибиторы, а также индукторы CYP2D6 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, приводя к повышению или снижению концентрации R- и S-карведилола в плазме крови (см. раздел 5.2). Некоторые примеры, наблюдаемые у пациентов или у здоровых людей, перечислены ниже, но этот список не является исчерпывающим.

Рифампицин. В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев воздействие карведилола снизилось примерно на 60 % при одновременном применении с рифампицином, и наблюдалось снижение влияния карведилола на систолическое артериальное давление. Механизм взаимодействия неизвестен, но это может быть связано с индукцией кишечного гликопротеина Р рифампицином. Необходим тщательный мониторинг активности бета-блокаторов у пациентов, получающих одновременное применение карведилола и рифампицина.

Амиодарон. Исследование микросом печени человека *in vitro* показало, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибируют окисление R- и S-карведилола. Минимальная концентрация R- и S-карведилола достоверно повышалась в 2,2 раза у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших одновременно карведилол и амиодарон, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию карведилолом. Влияние на S-карведилол было приписано дезэтиламиодарону, метаболиту амиодарона, который является сильным ингибитором CYP2C9. Рекомендуется проводить мониторинг активности бета-блокаторов у пациентов, получающих комбинацию карведилола и амиодарона.

Флуоксетин и пароксетин. В рандомизированном перекрестном исследовании у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина, сильного ингибитора CYP2D6, привело к стереоселективному ингибированию метаболизма карведилола с увеличением средней AUC R-энантиомеров на 77 % и незначительным увеличением AUC S-энантиомера на 35 % по сравнению с группой плацебо. Однако между группами лечения не было отмечено различий в нежелательных реакциях, артериальном давлении или частоте сердечных сокращений.

Влияние однократной дозы пароксетина, сильного ингибитора CYP2D6, на фармакокинетику карведилола было исследовано у 12 здоровых добровольцев после однократного перорального приема. Несмотря на значительное увеличение экспозиции R- и S-карведилола, у этих здоровых субъектов не наблюдалось никаких клинических эффектов.

Алкоголь. Показано, что употребление алкоголя оказывает острое гипотензивное действие, которое может усилить снижение артериального давления, вызванное карведилолом. Поскольку карведилол растворим в

этаноле, присутствие алкоголя может повлиять на скорость и/или степень всасывания карведилола в кишечнике. Кроме того, карведилол частично метаболизируется CYP2E1, ферментом, который, как известно, индуцируется и ингибируется алкоголем.

Грейпфрутовый сок. Потребление однократной дозы 300 мл грейпфрутового сока приводит к увеличению AUC карведилола в 1,2 раза по сравнению с водой. Хотя клиническая значимость неясна, пациентам следует избегать одновременного приема грейпфрутового сока, по крайней мере, до тех пор, пока не будет установлена стабильная зависимость между дозой и реакцией.

Фармакодинамические взаимодействия

Инсулин или гипогликемические препараты. препараты с бета-блокирующими свойствами могут усиливать эффект снижения уровня сахара в крови инсулина и пероральных гипогликемических средств. Признаки гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены (особенно тахикардия). В связи с этим пациентам, принимающим инсулин или пероральные гипогликемические препараты, рекомендуется регулярный контроль уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

Препараты, снижающие содержание катехоламинов. Пациенты, принимающие одновременно препараты с бета-адреноблокирующими свойствами и препараты, снижающие содержание катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)), должны находиться под пристальным наблюдением на предмет признаков артериальной гипотензии и/или тяжелой брадикардии.

Дигоксин. Комбинированное применение бета-адреноблокаторов и дигоксина может приводить к дополнительному замедлению AV-проводимости (см. раздел 4.4).

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, амиодарон или другие антиаритмические препараты. Совместное применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, амиодарона или других антиаритмических средств с карведилолом может увеличить риск нарушения AV-проводимости (см. раздел 4.4). Сообщалось о единичных случаях нарушения проводимости (редко с нарушением гемодинамики) при одновременном применении карведилола с дилтиаземом. Как и в случае с другими препаратами с бета-блокирующими свойствами, если карведилол назначается перорально с блокаторами недигидропиридинкальциевых каналов типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими препаратами, рекомендуется контролировать ЭКГ и артериальное давление.

Клонидин. Одновременное применение клонидина с препаратами, обладающими бета-блокирующими свойствами, может усиливать эффекты снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Когда необходимо прекратить одновременное лечение препаратами с бета-блокирующими свойствами и клонидином, сначала следует прекратить

прием бета-блокирующего препарата. Затем терапию клонидином можно прекратить через несколько дней, постепенно снижая дозу.

Антигипертензивные средства. Как и другие препараты с бета-блокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых лекарственных препаратов, обладающих антигипертензивным действием (например, антагонисты альфа₁-рецепторов) или вызывающих гипотензию как часть их профиля нежелательных реакций.

Анестетики. Во время общей анестезии необходимо уделять пристальное внимание синергическим негативным инотропным и гипотензивным эффектам карведилола и анестетиков (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одновременное применение НПВП и бета-адреноблокаторов может привести к повышению артериального давления и нарушению контроля артериального давления.

Бронходилататоры с бета-агонистами. Некардиоселективные бета-блокаторы противодействуют бронхолитическому эффекту бронходилататоров с бета-агонистами. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами (см. раздел 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Отсутствует достаточный клинический опыт применения карведилола беременными женщинами.

Исследования на животных продемонстрировали влияние на беременность, эмбриональное/внутриутробное развитие, роды, репродуктивную токсичность и послеродовое развитие (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для людей неизвестен.

Карведилол не следует применять во время беременности, если только потенциальная польза не перевешивает потенциальный риск.

Бета-блокаторы снижают перфузию плаценты, что может привести к внутриутробной гибели плода и незрелым и преждевременным родам. Кроме того, нежелательные реакции (особенно гипогликемия и брадикардия) могут возникать у плода и новорожденного. В послеродовом периоде у новорожденного может быть повышенный риск сердечных и легочных осложнений.

Исследования на животных не показали существенных доказательств тератогенности карведилола (см. также раздел 5.3).

Кормление грудью

Исследования на животных показали, что карведилол и/или его метаболиты выделяются с грудным молоком крыс.

Экскреция карведилола в грудное молоко человека не установлена. Однако большинство бета-блокаторов, в частности липофильные соединения, проникают в грудное молоко человека, хотя и в различной степени. Поэтому грудное вскармливание на фоне приема карведилола не рекомендуется.

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

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось.

Как и на фоне других лекарственных препаратов, которые вызывают изменения артериального давления, пациентов, принимающих карведилол, следует предупредить о том, чтобы они не управляли транспортными средствами и не работали с механизмами, если они испытывают головокружение или связанные с ним симптомы. Это особенно важно в начале лечения, в период увеличения дозы или изменения лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Частота нежелательных реакций не зависит от дозы карведилола, за исключением головокружения, нарушений зрения и брадикардии.

Риск большинства нежелательных реакций, связанных с карведилолом, одинаков для всех показаний. Исключения описаны ниже.

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Частота определена как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных).

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: гиперчувствительность (аллергические реакции).

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, нарушение контроля уровня глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с сахарным диабетом.

Психические нарушения

Часто: депрессия, подавленное настроение.

Нечасто: нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль.

Часто: обморок, предобморочное состояние.

Нечасто: парестезии.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нарушение зрения, снижение слезоотделения (сухость глаз), раздражение глаз.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: сердечная недостаточность.

Часто: брадикардия, гиперволемиа.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: гипотония.

Часто: ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических кровеносных сосудов, перемежающаяся хромота (обострение), синдром Рейно).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка, отек легких, астма (у предрасположенных пациентов).

Редко: заложенность носа, гриппоподобные симптомы.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль.

Нечасто: запор.

Редко: сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: увеличение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожные реакции (например, аллергическая экзантема, дерматит, крапивница, зуд, псориазоподобные и лишаеподобные высыпания), алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: острая почечная недостаточность и нарушения функции почек у пациентов с диффузным поражением сосудов и/или изначальным нарушением функции почек.

Редко: расстройство мочеиспускания.

Очень редко: непроизвольное мочеиспускание у женщин.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция.

10565 - 2016

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: астения (усталость).

Часто: отеки, болевые ощущения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций не зависит от дозы, за исключением головокружения, нарушения зрения и брадикардии.

Головокружение, обморок, головная боль и астения обычно протекают в легкой форме и с большей вероятностью возникают в начале лечения.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью усиление симптомов и задержка жидкости может произойти при повышении дозы карведилола (см. раздел 4.4).

Сердечная недостаточность была очень частой нежелательной реакцией у пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда как у принимавших плацебо (14,5 %), так и у принимавших карведилол (15,4 %).

Обратимое ухудшение функции почек наблюдалось при терапии карведилолом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузными сосудистыми заболеваниями и/или почечной недостаточностью (см. раздел 4.4).

Постмаркетинговые исследования

В период постмаркетингового применения карведилола были выявлены следующие нежелательные реакции. Поскольку сообщения об этих событиях поступают от населения неопределенной численности, не всегда возможно достоверно оценить их частоту и/или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного препарата:

Нарушения метаболизма и питания

Как класс, блокаторы бета-адренорецепторов могут вызывать проявление скрытого диабета, обострение манифестного диабета и подавление регулирования уровня глюкозы в крови. (см. раздел 4.4).

Психические нарушения

Карведилол может вызывать галлюцинации.

Нарушения со стороны сердца

Остановка синусового узла может возникнуть у предрасположенных пациентов (например, у пожилых пациентов или пациентов с уже существующей брадикардией, дисфункцией синусового узла или АВ- блокадой).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Тяжелые кожные нежелательные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивена-Джонсона (см. раздел 4.4). Гипергидроз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Карведилол может вызвать недержание мочи у женщин, которое проходит после прекращения приема препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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.

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375 17 242–00–29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>.

4.9. Передозировка

Симптомы

В случае передозировки возможны: выраженная артериальная гипотензия, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка синусового узла и остановка сердца. Также могут возникнуть проблемы с дыханием, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания и генерализованные судороги.

Лечение

Пациенты должны находиться под наблюдением на предмет вышеупомянутых признаков и симптомов и лечиться в соответствии с рекомендациями лечащих врачей и в соответствии со стандартной практикой для пациентов с передозировкой бета-блокаторов (например, атропин, трансвенозная электростимуляция, глюкагон, ингибиторы фосфодиэстеразы, бета-адреномиметики).

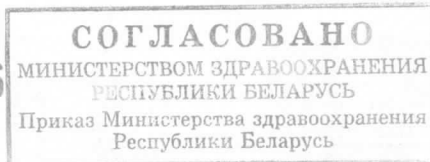
Промывание желудка или вызванная рвота могут быть полезны в первые несколько часов после приема внутрь.

В случаях тяжелой передозировки с симптомами шока лечение следует продолжать до стабилизации состояния пациента, поскольку можно ожидать увеличения периода полувыведения и перераспределения карведилола из более глубоких отделов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Бета-адреноблокаторы. Альфа- и бета-адреноблокаторы. Карведилол.



5.1.1. Механизм действия

Карведилол, рацемическая смесь двух энантиомеров (R- и S-карведилола), является блокаторм альфа- и бета-адренорецепторов множественного действия. Блокада бета-адренорецепторов связана с S-энантиомером и неселективна в отношении бета₁- и бета₂-адренорецепторов, в то время как оба энантиомера обладают одинаковыми блокирующими свойствами, специфичными для альфа₁-адренорецепторов. При более высоких концентрациях карведилол также обладает слабой или умеренной активностью, блокирующей кальциевые каналы. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью и (как и пропранолол) обладает мембраностабилизирующими свойствами.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Карведилол снижает периферическое сосудистое сопротивление путем селективной блокады альфа₁-адренорецепторов. Благодаря своему бета-блокирующему действию карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, уменьшая высвобождение ренина и увеличивая задержку жидкости. Он ослабляет повышение артериального давления, вызванное фенилэфрином, агонистом альфа₁-адренорецепторов, но не индуцированное ангиотензином II. Активность карведилола, блокирующая кальциевые каналы, может увеличивать кровоток в определенных сосудистых руслах, таких как кожное кровообращение.

Карведилол обладает органопротекторным действием, вероятно, обусловленным, по крайней мере частично, дополнительными свойствами, помимо его действия по блокаде адренергических рецепторов. Он обладает мощными антиоксидантными свойствами, связанными с обоими энантиомерами, является поглотителем активных кислородных радикалов и оказывает антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов человека.

Карведилол не оказывает неблагоприятного влияния на липидный профиль.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования показали, что баланс вазодилатации и бета-блокады, обеспечиваемый карведилолом, приводит к следующим эффектам:

Гипертония

Карведилол снижает артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией путем бета-блокады и альфа₁-опосредованной вазодилатации без сопутствующего увеличения общего периферического сопротивления, как это наблюдается при применении чистых бета-блокаторов. Частота сердечных сокращений немного снижена. Почечный кровоток и функция почек поддерживаются. Было показано, что карведилол поддерживает ударный объем и снижает общее периферическое сопротивление без ущерба для кровоснабжения отдельных органов и сосудистых русел, например, почек, скелетных мышц, предплечий, ног, кожи, головного мозга или сонной

артерии. Снижается частота похолодания и утомляемости при физической нагрузке.

Пациенты с артериальной гипертензией и нарушением функции почек

Несколько открытых исследований показали, что карведилол эффективен у пациентов с почечной гипертензией, хронической почечной недостаточностью, на гемодиализе или после трансплантации почки. Карведилол вызывает постепенное снижение артериального давления в дни диализа и вне диализа, а эффекты снижения артериального давления сопоставимы с теми, которые наблюдаются у пациентов с нормальной функцией почек.

Стабильная стенокардия

У пациентов со стабильной стенокардией карведилол продемонстрировал противоишемические (улучшенное общее время физической нагрузки, время до депрессии сегмента ST на 1 мм и время до стенокардии) и антиангинальные свойства, которые сохранялись во время длительного лечения. Исследования острой гемодинамики показали, что карведилол значительно снижает потребность миокарда в кислороде и чрезмерную активность симпатической системы, а также снижает как преднагрузку сердца (давление в легочной артерии и давление в легочных капиллярах), так и постнагрузку (общее периферическое сопротивление) с последующим улучшением систолической и диастолической функции левого желудочка без существенных изменений сердечного выброса.

Карведилол не оказывает неблагоприятного влияния на метаболические факторы риска ишемической болезни сердца. Он не ухудшает нормальный липидный профиль сыворотки крови, и у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией сообщалось о благоприятном влиянии на уровень липидов в сыворотке крови после шести месяцев пероральной терапии.

В двух исследованиях карведилол в дозе 25 мг внутривенно сравнивали с другими антиангинальными лекарственными препаратами, признанными для лечения пациентов с хронической стабильной стенокардией напряжения. Режимы дозирования, которые были выбраны, были теми, которые широко используются в клинической практике. Оба испытания проводились в двойном слепом режиме, в параллельных группах. Основной целью было общее время тренировки (TET).

Исследование №	Препарат сравнения (доза)	Количество пациентов карведилол / препарат сравнения	Период лечения
060	Verapamil (120 мг/день)	126/122	12 недель
061	ISDN s.r.* (40 мг/день)	93/94	12 недель

*ISDN s.r – изосорбида динитрат длительного высвобождения.

Результаты обоих исследований ясно продемонстрировали, что для TET при минимальных уровнях препарата в крови после 12 недель терапии не было статистически значимой разницы между группами лечения. Однако коэффициенты риска, полученные с помощью модели пропорциональных

10565-2016

рисков Кокса, показали тенденцию в пользу карведилола, указывая на то, что в среднем карведилол был на 114 % эффективнее верапамила (90 % ДИ: 85–152 %) и на 134 % эффективнее ISDN (90 % ДИ: 96–185 %). Это также было верно для времени до стенокардии (ТТА) и депрессии сегмента ST (TEST). Увеличение этого показателя составило около 50 секунд во всех группах; улучшения для ТТА и TTS составили около 30 секунд, что является клинически значимым.

В исследовании 060 измерения данных 48-часового холтеровского мониторирования продемонстрировали уменьшение количества и продолжительности депрессий сегмента ST (тихая ишемия миокарда) в обеих группах лечения. Карведилол также уменьшал преждевременные сокращения предсердий и желудочков (PAC, PVCs).

Хроническая сердечная недостаточность

Карведилол значительно снижает смертность и количество госпитализаций, а также улучшает симптомы и функцию левого желудочка у пациентов с ишемической или неишемической хронической сердечной недостаточностью. Действие карведилола зависит от дозы.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью с нарушением функции почек

Карведилол снижает заболеваемость и смертность у пациентов, находящихся на диализе с дилатационной кардиомиопатией, а также смертность от всех причин. Снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность от сердечной недостаточности или первую госпитализацию у пациентов с сердечной недостаточностью с легкой и средней степенью хронической болезни почек, не зависящей от диализа. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых участвовало большое количество пациентов (> 4 000) с хронической болезнью почек легкой и средней степени тяжести, поддерживает лечение карведилолом пациентов с дисфункцией левого желудочка с симптоматической сердечной недостаточностью или без нее для снижения смертности от всех причин, а также событий, связанных с сердечной недостаточностью.

5.1.4. Дети

Безопасность и эффективность карведилола у детей и подростков не были установлены из-за ограниченного числа и объема исследований. Имеющиеся исследования сосредоточены на лечении сердечной недостаточности у детей, которая отличается от заболевания у взрослых по характеристикам и этиологии. Из-за небольшого числа участников по сравнению с исследованиями у взрослых и общего отсутствия оптимальной схемы дозирования для детей и подростков имеющихся данных недостаточно для установления профиля безопасности карведилола у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Абсорбция

После перорального приема капсул по 25 мг здоровыми субъектами карведилол быстро всасывается с максимальной концентрацией $C_{\max}$ в плазме 21 мкг/л, достигаемой примерно через 1,5 часа ($t_{\max}$). Значения $C_{\max}$ линейно связаны с дозой.

После перорального приема карведилол подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения, что приводит к абсолютной биодоступности около 25 % у здоровых субъектов мужского пола. Карведилол представляет собой рацемат, и S-энантиомер, по-видимому, метаболизируется быстрее, чем R-энантиомер, демонстрируя абсолютную пероральную биодоступность 15 % по сравнению с 31 % для R-энантиомера. Максимальная концентрация R-карведилола в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у S-карведилола.

Исследования *in vitro* показали, что карведилол является субстратом гликопротеина Р. Роль гликопротеина Р в распределении карведилола также была подтверждена *in vivo* у здоровых добровольцев.

Пища не влияет на биодоступность, время пребывания или максимальную концентрацию в сыворотке крови, хотя время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови задерживается.

5.2.2. Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью, его связывание с белками плазмы составляет около 95 %. Объем распределения колеблется от 1,5 до 2 л/кг и увеличивается у пациентов с циррозом печени.

5.2.3. Биотрансформация

У человека карведилол интенсивно метаболизируется в печени путем окисления и конъюгации с образованием различных метаболитов, которые выводятся главным образом с желчью. У животных была показана энтерогепатическая циркуляция исходного вещества.

Деметилирование и гидроксирование в фенольном кольце приводят к образованию трех метаболитов с активностью, блокирующей бета-адренергические рецепторы.

Основываясь на доклинических исследованиях, метаболит 4'-гидроксифенола примерно в 13 раз эффективнее карведилола в отношении бета-блокады. По сравнению с карведилолом три активных метаболита проявляют слабую сосудорасширяющую активность. У людей концентрации трех активных метаболитов примерно в 10 раз ниже, чем у исходного вещества. Два метаболита гидроксикарбазола карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, демонстрируя в 30–80 раз большую эффективность, чем карведилол.

Фармакокинетические исследования на людях показали, что окислительный метаболизм карведилола является стереоселективным. Результаты исследования *in vitro* показали, что различные изоферменты цитохрома P450

могут быть вовлечены в процессы окисления и гидроксилирования, включая CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, а также CYP1A2.

Исследования на здоровых добровольцах и пациентах показали, что R-энантиомер преимущественно метаболизируется CYP2D6. S-энантиомер в основном метаболизируется CYP2D6 и CYP2C9.

Генетический полиморфизм

Результаты клинических фармакокинетических исследований на людях показали, что CYP2D6 играет важную роль в метаболизме R- и S-карведилола. Как следствие, концентрации R- и S-карведилола в плазме крови повышаются у медленных метаболизаторов CYP2D6. Важность генотипа CYP2D6 в фармакокинетике R- и S-карведилола была подтверждена в исследованиях популяционной фармакокинетики, тогда как другие исследования не подтвердили это наблюдение. Был сделан вывод, что генетический полиморфизм CYP2D6 может иметь ограниченное клиническое значение.

5.2.4. Элиминация

После однократного перорального приема 50 мг карведилола около 60 % выделяется с желчью и выводится с калом в виде метаболитов в течение 11 дней. После однократного приема внутрь только около 16 % выводится с мочой в виде карведилола или его метаболитов. Выведение неизмененного препарата с мочой составляет менее 2 %. После внутривенной инфузии 12,5 мг здоровым добровольцам плазменный клиренс карведилола достигает около 600 мл/мин, а период полувыведения составляет около 2,5 часов. Период полувыведения капсулы по 50 мг, наблюдаемый у тех же людей, составлял 6,5 часов, что действительно соответствует периоду полувыведения из капсулы. После перорального приема общий клиренс S-карведилола в организме примерно в 2 раза больше, чем у R-карведилола.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями функции печени

В исследовании у пациентов с циррозом печени биодоступность карведилола была в 4 раза выше, а пиковый уровень в плазме крови в 5 раз выше, чем у здоровых людей.

Пациенты с нарушениями функции почек

Поскольку карведилол в основном выводится с калом, его значительное накопление у пациентов с нарушением функции почек маловероятно. У пациентов с артериальной гипертензией и почечной недостаточностью площадь под кривой зависимости уровня в плазме крови от времени периода полувыведения и максимальной концентрации в плазме крови существенно не изменяется. Почечная экскреция неизмененного препарата снижается у

пациентов с почечной недостаточностью, однако изменения фармакокинетических параметров незначительны.

Карведилол не выводится во время диализа, поскольку он не проникает через диализную мембрану, вероятно, из-за его высокого связывания с белками плазмы.

Пациенты с сердечной недостаточностью

В исследовании с участием 24 японских пациентов с сердечной недостаточностью клиренс R- и S-карведилола был значительно ниже, чем предполагалось ранее у здоровых добровольцев. Эти результаты показали, что фармакокинетика R- и S-карведилола значительно изменяется при сердечной недостаточности у японских пациентов.

Дети

Клиренс с поправкой на массу тела у детей и подростков значительно выше, чем у взрослых.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

Фертильность

Введение карведилола взрослым самкам крыс в токсических дозах (≥ 200 мг/кг, ≥ 100 раз MRHD) приводило к нарушению фертильности (плохое спаривание, уменьшение количества желтых тел и уменьшение количества имплантатов).

Тератогенность

Исследования на животных не показали, что карведилол оказывает какое-либо тератогенное действие.

Эмбриотоксичность

Эмбриотоксичность наблюдалась только после больших доз у кроликов. Дозы > 60 мг/кг (> 30 -кратная MRHD) вызывали задержку физического роста/развития потомства. Наблюдалась эмбриотоксичность (увеличение постимплантационной смертности), но никаких пороков развития у крыс и кроликов в дозах 200 мг/кг и 75 мг/кг соответственно (от 38 до 100 раз больше MRHD) не наблюдалось. Актуальность этих результатов для человека остается неопределенной. Кроме того, исследования на животных показали, что карведилол проникает через плацентарный барьер, и поэтому следует также иметь в виду возможные последствия альфа- и бета-блокады у плода и новорожденного ребенка (см. раздел 4.6).

Таким образом, эффекты в доклинических исследованиях наблюдались только при воздействии, которые считались достаточно превышающими максимальное воздействие на человека, что указывало на незначительное отношение к клиническому применению (см. раздел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кальция стеарат
Крахмал картофельный
Лактозы моногидрат

Состав оболочки капсулы

Карведилол-МИК, 6,25 мг, капсулы

Желатин
Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Бриллиантовый голубой (E133)
Хинолиновый желтый (E104)

Карведилол-МИК, 12,5 мг, капсулы

Желатин
Вода очищенная
Натрия лаурилсульфат
Титана диоксид (E171)

Карведилол-МИК, 25 мг, капсулы

Желатин
Вода очищенная
Титана диоксид (E171)
Красный очаровательный (E129)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре от 15 °С до 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

10565 - 2016



По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь,
220075, г. Минск, ул. Инженерная, д. 26
Телефон/факс: + 375 17 276-01-59
Электронная почта: info@mic.by

*Претензии потребителей направлять по адресу держателя
регистрационного удостоверения.*

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

16/11/1417

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

Карведилол-МИК, 12,5 мг, 25 мг

Дата первичной регистрации: 30 января 2007 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Карведилол-МИК, 6,25 мг

Дата первичной регистрации: 09 июня 2009 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» www.rceth.by.