ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕДОКАРДИЛ

(MEDOCARDIL)

Склад:

діюча речовина: карведилол;

1 таблетка містить карведилолу 6,25 мг або 25 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, повідон, окис заліза жовтий (Е 172) (для таблеток по 6,25 мг), кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, сахароза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 6,25 мг – жовті, плоскі, круглі таблетки з розділяючою борозенкою. Діаметр: приблизно 7,0 мм. Товщина: 2,45 мм ± 8 %;

таблетки по 25 мг – білі, плоскі, круглі таблетки з розділяючою борозенкою. Діаметр: приблизно 6,0 мм. Товщина: 2,7 мм ± 8 %.

Фармакотерапевтична група. Блокатори α- і β-адренорецепторів. Код АТХ С07А G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Карведилол, рацемічна суміш двох енантіомерів (R- та S-карведилол), є β-блокатором

альфа- та бета-адренорецепторів багаторазової дії. Блокада бета-адренергічних рецепторів пов’язана з S-енантіомером і неселективна щодо бета$_1$- та бета$_2$-адренорецепторів, тоді як обидва енантіомери мають однакові блокувальні властивості, специфічні для альфа$_1$-адренергічних рецепторів. У більш високих концентраціях карведилол також має слабку та

помірну блокуючу активність по відношенню до кальцієвих каналів. Він не має внутрішньої симпатоміметичної активності і (як пропранолол) має мембраностабілізуючі властивості.

Фармакодинамічні ефекти. Карведилол зменшує периферичний судинний опір шляхом селективної блокади альфа$_1$-адренорецепторів. Завдяки своїй бета-блокуючій дії карведилол пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), зменшуючи вивільнення реніну і рідко затримуючи рідину. Це послаблює підвищення артеріального тиску, індуковане фенілефрином, антагоністом альфа$_1$-адренорецепторів, але не індуковане ангіотензином II. Блокуюча активність карведилолу щодо кальцієвих каналів може посилити кровотік у певних ділянках судинного русла, таких як шкірний кровообіг.

Карведилол має органозахисні ефекти, що, ймовірно, частково зумовлені додатковими властивостями, поза його блокувальною дією на адренергічні рецептори. Він має потужні антиоксидантні властивості, пов'язані з обома енантіомерами, є поглиначем реактивних кисневих радикалів та має антипроліферативну дію на гладкі м'язові клітини судин людини. Карведилол не має негативного впливу на ліпідний профіль.

Клінічна ефективність та безпека. Клінічні дослідження показали, що баланс вазодилатації та бета-блокади, забезпечуваний карведилолом, призводить до наступних ефектів.

Гіпертензія. Карведилол знижує артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертонічною хворобою шляхом бета-блокади та альфа$_1$-опосередкованої вазодилатації без супутнього збільшення загального периферичного опору, як це спостерігається при застосуванні чистих бета-блокаторів. Частота серцевих скорочень трохи знижена. Нирковий кровотік і ниркова функція підтримуються. Показано, що карведилол підтримує ударний об'єм і зменшує загальний периферичний опір, не порушуючи кровопостачання окремих органів та судинних русел, наприклад нирок, скелетних м'язів, передпліч, ніг, шкіри, мозку або сонної артерії. Знижується частота випадків відчуття холодних кінцівок і ранньої втоми під час фізичної активності.

Гіпертонія з нирковою недостатністю. Кілька відкритих досліджень показали, що карведилол ефективний для пацієнтів із нирковою гіпертензією, хронічною нирковою недостатністю, на гемодіалізі або після трансплантації нирок. Карведилол спричиняє поступове зниження артеріального тиску при діалізі та у недіалізні дні, а ефекти зниження артеріального тиску порівнянні з тими, що спостерігаються у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Стабільна стенокардія. У пацієнтів зі стабільною стенокардією карведилол продемонстрував антиішемічні (покращений загальний час фізичного навантаження, час до 1 мм депресії сегмента ST та час до стенокардії) та антиангінальні властивості, які зберігалися під час тривалого лікування. Гострі гемодинамічні дослідження продемонстрували, що карведилол значно зменшує потребу міокарда в кисні та надмірну симпатичну активність, а також зменшує переднавантаження (тиск у легеневій артерії та тиск заклинювання в легеневих капілярах) та післянавантаження (загальний периферичний опір) міокарда з подальшим покращенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка без істотних змін серцевого викиду.

Карведилол не має негативного впливу на метаболічні фактори ризику ішемічної хвороби

серця. Це не впливає на нормальний рівень ліпідів у сироватці крові, а у пацієнтів із гіпертонічною хворобою з дисліпідемією повідомляється про сприятливий вплив на ліпіди в сироватці крові після 6 місяців пероральної терапії.

У двох дослідженнях карведилол у дозі 25 мг двічі на добу був порівняний з іншими антиангінальними лікарськими засобами з доведеною ефективністю у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією напруги. Обрані схеми дозування були широко використовувані в клінічній практиці. Обидва випробування мали подвійний сліпий паралельний дизайн групи. Основною метою був загальний час вправ (ТЕТ).

Звіт №	Контроль (доза)	Кількість пацієнтів карведилол/препарат порівняння	Тривалість лікування
060	Верапаміл (120 мг 3 рази на добу	126/122	12 тижнів
061	Ізосорбіду динітрат (40 мг двічі на добу)	93/94	12 тижнів

Результати обох досліджень чітко продемонстрували, що не було суттєвої різниці ТЕТ при мінімальному рівні препарату в крові після 12 тижнів терапії. Однак коефіцієнти ризику, отримані з моделі пропорційних небезпек Кокса, показали тенденцію на користь карведилолу, вказуючи, що в середньому карведилол був на 114 % таким же ефективним, як верапаміл (90 % ДІ: 85-152 %) і 134 % настільки ж ефективним, як ізосорбіду динітрат (90 % ДІ: 96-185 %). Це також стосувалося часу до стенокардії (ТТА) та депресія сегмента ST (TST). Зростання ТЕТ становило близько 50 секунд у всіх групах; поліпшення ТТА та TST становили близько 30 секунд, що є клінічно значущим.

У дослідженні 060 48-годинний холтерівський моніторинг продемонстрував зменшення кількості та тривалості депресій сегмента ST (тиха ішемія міокарда) в обох групах лікування. Карведилол також зменшував передчасне скорочення передсердь та шлуночків (PAC, PVC), куплети та пробіжки.

Хронічна серцева недостатність. Карведилол значно зменшує летальність і госпіталізації та покращує симптоми і функцію лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною або неішемічною хронічною серцевою недостатністю. Ефект карведилолу залежить від дози.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю та з нирковою недостатністю. Карведилол знижує захворюваність та летальність у хворих на діалізі з дилатаційною кардіоміопатією, а також летальність з будь-яких причин, серцево-судинну летальність та летальність від серцевої недостатності або першу госпіталізацію у пацієнтів із серцевою недостатністю з легким та середнім ступенем тяжкості хронічних захворювань нирок, що не потребують діалізу. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань, що включають велику кількість пацієнтів (> 4000) із легким та середнім ступенем хронічної хвороби нирок, підтримує лікування карведилолом пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка з або без симптоматичної серцевої недостатності для зниження частоти всіх причин летальності а також подій, пов’язаних із серцевою недостатністю.

Педіатричне населення. Безпека та ефективність карведилолу у дітей та підлітків не встановлені через обмежену кількість та обсяг досліджень. Доступні дослідження

зосереджені на лікуванні дитячої серцевої недостатності, яка відрізняється від захворювання у дорослих за характеристиками та етіологією. Через невелику кількість учасників порівняно з дослідженнями з участю дорослих та відсутність оптимальної схеми дозування для дітей та підлітків наявних даних недостатньо для встановлення педіатричного профілю безпеки карведилолу.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального вживання карведилол швидко всмоктується з піковою концентрацією C_{max} у плазмі крові 21 мкг/л, що досягається приблизно через 1,5 години (t_{max}). Значення C_{max} лінійно пов’язані з дозою. Після перорального прийому карведилол зазнає значного метаболізму першого проходження, що призводить до абсолютної біодоступності близько 25 % у здорових чоловіків. Карведилол є рацематом, і, здається, S-енантіомер метаболізується швидше, ніж R-енантіомер, демонструючи абсолютну пероральну біодоступність 15 % порівняно з 31 % для R-енантіомеру. Максимальна концентрація R карведилолу у плазмі крові приблизно в 2 рази вища, ніж концентрація S-карведилолу.

Дослідження *in vitro* показали, що карведилол є субстратом транспортного потоку Р-глікопротеїну. Роль Р-глікопротеїну у розподілі карведилолу також підтверджена *in vivo* у здорових пацієнтів. Їжа не впливає на біодоступність, час утримання та максимальну концентрацію в сироватці крові, хоча час досягнення максимальної концентрації в сироватці крові затримується.

Розподіл. Карведилол є високоліпофільним, зв’язування з білками плазми крові близько 95 %. Об'єм розподілу коливається від 1,5 до 2 л/кг і збільшується у пацієнтів із цирозом печінки.

Біотрансформація. У людини карведилол інтенсивно метаболізується у печінці шляхом окислення та кон’югації до різних метаболітів, які виводяться головним чином із жовчю. У тварин показано ентерогепатичну циркуляцію початкової речовини. Деметилювання та гідроксилювання на фенольному кільці утворюють три метаболіти з активністю, що блокує бета-адренорецептори.

На підставі доклінічних досліджень метаболіт 4'-гідроксифенолу приблизно в 13 разів потужніший для бета-блокади ніж карведилол, Порівняно з карведилолом, три активні метаболіти виявляють слабку судинорозширювальну активність. У людини концентрація трьох активних метаболітів приблизно в 10 разів нижча, ніж концентрація початкової речовини. Два з гідроксикарбазольних метаболітів карведилолу є надзвичайно потужними антиоксидантами, причому їхня активність у цьому відношенні в 30-80 разів перевищує таку для карведилолу.

Фармакокінетичні дослідження з участю людей показали, що окисний метаболізм карведилолу є стереоселективним. Результати дослідження *in vitro* припускають, що різні ізоферменти цитохрому Р450 можуть брати участь у процесах окислення та гідроксилювання, включаючи CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, а також CYP1A2. Дослідження з участю здорових добровольців та пацієнтів показали, що R-енантіомер переважно метаболізується CYP2D6. S-енантіомер в основному метаболізується CYP2D6 та CYP2C9.

Генетичний поліморфізм. Результати клінічних фармакокінетичних досліджень з участю людей показали, що CYP2D6 відіграє важливу роль у метаболізмі R- та S-карведилолу. Як

наслідок, концентрація R- та S-карведилолу у плазмі крові збільшується у повільних метаболізаторів CYP2D6. Важливість генотипу CYP2D6 у фармакокінетиці R- та S-карведилолу була підтверджена в дослідженнях популяційної фармакокінетики, тоді як інші дослідження не підтвердили цього спостереження. Було зроблено висновок, що генетичний поліморфізм CYP2D6 може мати обмежене клінічне значення.

Елімінація. Після одноразового перорального прийому 50 мг карведилолу близько 60 % секретується в жовч і виводиться з калом у вигляді метаболітів протягом 11 днів. Після прийому однієї пероральної дози лише близько 16 % виводиться з сечею у формі карведилолу або його метаболітів. Виведення незмінного препарату з сечею становить менше 2 %. Після внутрішньовенної інфузії 12,5 мг здоровим добровольцям плазмовий кліренс карведилолу досягає близько 600 мл/хв, а період напіввиведення становить близько 2,5 години. Період напіввиведення капсули 50 мг, який спостерігався у тих самих людей, становив 6,5 години, що насправді відповідало періоду напіввиведення з капсули. Після перорального прийому загальний кліренс S-карведилолу в організмі приблизно в два рази більший, ніж кліренс R-карведилолу.

Літній вік. Вік не має статистично значущого впливу на фармакокінетику карведилолу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Захворювання печінки. У дослідження пацієнтів з цирозом печінки біодоступність карведилолу в 4 рази, а максимальна концентрація у плазмі у 5 разів вищі, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції нирок. Оскільки карведилол переважно виводиться з калом, значне накопичення у пацієнтів із порушенням функції нирок малоймовірне. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю площа під кривою рівень-час, період напіввиведення та максимальна концентрація у плазмі крові істотно не змінюються. Ниркова екскреція незміненого препарату знижується у пацієнтів з нирковою недостатністю; однак зміни фармакокінетичних параметрів є помірними. Карведилол не виводиться під час діалізу, оскільки він не перетинає діалізну мембрану, ймовірно, через високий рівень зв’язування з білками плазми крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дозування 6,25 мг

Допоміжна терапія симптоматичної застійної серцевої недостатності для зменшення захворюваності та покращання самопочуття.

Лікування гіпертензії.

Для дозування 25 мг

Допоміжна терапія симптоматичної застійної серцевої недостатності для зменшення захворюваності та покращання самопочуття.

Лікування гіпертензії.

Тривале лікування стабільної стенокардії.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до карведилолу або до інших компонентів препарату, нестабільна або декомпенсована серцева недостатність, що вимагає внутрішньовенного введення позитивних інотропних засобів, виражена печінкова недостатність, бронхіальна астма або бронхоспазм в анамнезі, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (за винятком пацієнтів з постійним кардіостимулятором), тяжка брадикардія (менше 50 уд/хв у стані спокою), кардіогенний шок, синдром слабкості синусового вузла (включаючи синоатріальну блокаду), тяжка гіпотензія (систолічний артеріальний тиск нижче 85 мм рт.ст.).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії. Карведилол є субстратом, а також інгібітором Р-глікопротеїну. Отже, біодоступність ліків, що транспортуються Р-глікопротеїном, може бути підвищена при одночасному застосуванні карведилолу. Крім того, біодоступність карведилолу може бути змінена за допомогою індукторів або інгібіторів Р-глікопротеїну.

Дигоксин. У деяких дослідженнях з участю здорових добровольців та пацієнтів із серцевою недостатністю було показано підвищення впливу дигоксину до 20 %. Значно більший ефект спостерігався у пацієнтів чоловічої статі порівняно з пацієнтами жіночої статі. Тому рекомендується контролювати рівень дигоксину на початку лікування, під час коригування дози або припинення прийому карведилолу. Карведилол не впливав на внутрішньовенне введення дигоксину.

Циклоспорин та такролімус. Два дослідження у пацієнтів із трансплантацією нирок та серця, які отримували циклоспорин перорально, показали збільшення концентрації циклоспорину у плазмі крові після початку прийому карведилолу. Здається, що карведилол збільшує вплив перорального циклоспорину приблизно на 10-20 %. Щоб підтримувати терапевтичний рівень циклоспорину, було необхідно в середньому зменшити дозу циклоспорину на 10-20 %. Механізм взаємодії невідомий, але інгібування кишкового Р-глікопротеїну карведилолом можливе. Через широку міждивідуальну варіабельність рівнів циклоспорину рекомендується ретельно контролювати концентрацію циклоспорину після початку терапії карведилолом і відповідно коригувати дозу циклоспорину. У разі внутрішньовенного введення циклоспорину не очікується взаємодії з карведилолом. Крім того, є дані, що CYP3A4 бере участь у метаболізмі карведилолу. Оскільки такролімус є субстратом Р-глікопротеїну та CYP3A4, його фармакокінетика також може впливати на карведилол через ці механізми взаємодії.

Вплив інших лікарських засобів та речовин на фармакокінетику карведилолу. Інгібітори, а також індуктори CYP2D6 та CYP2C9 можуть модифікувати системний та/або досистемний метаболізм карведилолу стереоселективно, що призводить до збільшення або зниження концентрації R- та S-карведилолу у плазмі крові. Деякі приклади, що

спостерігаються у пацієнтів або у здорових суб'єктів, наведені нижче, але список не є вичерпним.

Рифампіцин. У дослідженні з участю 12 здорових добровольців вплив карведилолу зменшився приблизно на 60 % під час одночасного прийому з рифампіцином, також спостерігалося зменшення впливу карведилолу на систолічний артеріальний тиск. Механізм взаємодії невідомий, але він може бути зумовлений індукцією кишкового Р-глікопротеїну рифампіцином. Доцільний ретельний моніторинг активності бета-блокади у пацієнтів, які одночасно приймають карведилол та рифампіцин.

Аміодарон. Дослідження in vitro з мікросомами печінки людини показало, що аміодарон та дезетиламіодарон пригнічують окислення R- та S-карведилолу. Найнижча концентрація R- та S-карведилолу суттєво зросла у 2,2 раза у пацієнтів із серцевою недостатністю, які одночасно отримували карведилол та аміодарон, порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію карведилолом. Вплив на S-карведилол приписували десетиламіодарону, метаболіту аміодарону, який є сильним інгібітором CYP2C9. Рекомендується моніторинг активності бета-блокади у пацієнтів, які отримують комбінацію карведилолу та аміодарону.

Флуоксетин та пароксетин. У рандомізованому перехресному дослідженні у 10 пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне введення флуоксетину, сильного інгібітора CYP2D6, призвело до стереоселективного пригнічення метаболізму карведилолу із середнім зростанням на 77 % AUC R-енантіомеру та незначного збільшення AUC S-енантіомеру на 35 % порівняно з групою плацебо. Однак різниці у побічних явищах, артеріальному тиску та частоті серцевих скорочень між групами лікування не відзначено. Вплив одноразової дози пароксетину, сильного інгібітора CYP2D6, на фармакокінетику карведилолу досліджували у 12 здорових добровольців після одноразового перорального прийому. Незважаючи на значне збільшення експозиції R- та S-карведилолу, клінічних ефектів у цих здорових пацієнтів не спостерігалося.

Алкоголь. Вживання алкоголю має гострий гіпотензивний ефект, який може посилити зниження артеріального тиску, спричинене карведилолом. Оскільки карведилол розчинний в етанолі, наявність алкоголю може вплинути на швидкість та/або ступінь кишкової абсорбції карведилолу. Крім того, карведилол частково метаболізується CYP2E1, ферментом, який, як відомо, індукується та інгібується алкоголем.

Грейпфрутовий сік. Споживання одноразової дози 300 мл грейпфрутового соку призводить до збільшення AUC карведилолу в 1,2 раза порівняно з водою. Хоча клінічна значущість незрозуміла, пацієнтам слід уникати одночасного прийому грейпфрутового соку, принаймні до того часу, поки не буде встановлено стабільне співвідношення доза-реакція.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби. Засоби, що мають бета-блокуючі властивості, можуть посилити гіпоглікемічний ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. Ознаки гіпоглікемії можуть бути замасковані або послаблені (особливо тахікардія). Тому пацієнтам, які приймають інсулін або оральні гіпоглікемічні засоби, рекомендується регулярний контроль рівня глюкози в крові.

Катехоламінові агенти. Пацієнтів, які поєднують прийом препаратів з бета-блокуючими властивостями з лікарськими засобами, які можуть знижувати рівень катехоламінів

(наприклад, інгібітори резерпіну та моноаміноксидази), слід уважно спостерігати на предмет наявності ознак гіпотензії та/або вираженої брадикардії.

Дигоксин. Комбіноване застосування бета-блокаторів та дигоксину може призвести до адитивного подовження часу атріовентрикулярного проведення.

Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, аміодарон або інші антиаритмічні засоби. Комбіноване застосування недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, аміодарону або інших антиаритмічних засобів з карведилолом може збільшити ризик порушень атріовентрикулярної провідності. Поодинокі випадки порушення провідності (рідко із порушенням гемодинаміки) спостерігалися при одночасному застосуванні карведилолу з дилтіаземом. Подібно до інших засобів з бета-блокуючими властивостями, при застосуванні карведилолу перорально разом з блокаторами недигідропіридинкальцієвих каналів типу верапамілу або дилтіазему, аміодарону або інших антиаритмічних засобів, рекомендується контролювати ЕКГ та артеріальний тиск.

Клонідин. Супутній прийом клонідину та препаратів з β-блокуючими властивостями може посилити ефекти зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. При завершенні супутнього лікування препаратами з β-блокуючими властивостями та клонідином спочатку слід припинити прийом β-блокатора. Потім, через кілька днів, можна припинити терапію клонідином шляхом поступового зниження дозування.

Антигіпертензивні препарати. Як і інші бета-блокатори, карведилол може посилити дію одночасно застосованих препаратів з антигіпертензивною дією (наприклад, антагоністи α_1-рецепторів) або може призвести до гіпотензії відповідно до свого профілю побічних ефектів.

Анестетики. Слід дотримуватися обережності під час анестезії через синергічні негативні інотропні та гіпертензивні ефекти карведилолу та анестетиків.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ). Одночасне застосування НПЗП та бета-адреноблокаторів може призводити до підвищення артеріального тиску і послаблення його контролю.

β-агоністи бронходилататорів. Некардіоселективні β-блокатори протидіють ефектам β-агоністам бронходилататорів. Рекомендується ретельний моніторинг стану пацієнтів.

Дигідропіридин. Застосування дигідропіридинів та карведилолу необхідно проводити під ретельним наглядом лікаря, оскільки є повідомлення про серцеву недостатність і тяжку гіпотензію.

Нітрати. Супутнє застосування з карведилолом призводить до збільшення гіпотензивного ефекту.

Ерготамін. Посилюється вазоконстрикція.

Міорелаксанти. Карведилол посилює дію міорелаксантів.

Особливості застосування.

Хронічна застійна серцева недостатність. У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю під час титрування карведилолу може спостерігатися погіршення серцевої недостатності або затримка рідини. Якщо виникають такі симптоми, слід збільшувати дозу діуретиків та не збільшувати дозу карведилолу до відновлення клінічної стабільності. Іноді може знадобитися зменшити дозу карведилолу або, у рідкісних випадках, тимчасово припинити застосування препарату. Такі епізоди не виключають подальшого успішного підвищення титрування карведилолу.

Карведилол слід застосовувати з обережністю у поєднанні з глікозидами наперстянки, оскільки обидва лікарські засоби уповільнюють атріовентрикулярну провідність.

Функція нирок при застійній серцевій недостатності. Оборотне погіршення функції нирок спостерігалося при терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском (систолічний АТ <100 мм рт. ст.), ішемічною хворобою серця та дифузною судинною недостатністю та/або нирковою недостатністю. У хворих на хронічну серцеву недостатність з цими факторами ризику слід контролювати функцію нирок під час підвищення дози карведилолу і припинити прийом препарату або зменшити дозування у разі погіршення ниркової недостатності.

Хронічна обструктивна хвороба легенів. Карведилол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із хронічною обструктивною хворобою легень із бронхоспастичним компонентом, які не приймають пероральний або інгаляційний препарат, та тільки якщо потенційна користь переважує потенційний ризик. За пацієнтами слід встановити ретельний догляд під час початку прийому та підвищення дози карведилолу шляхом титрування, та дозу карведилолу слід зменшити, якщо під час лікування спостерігається будь-який доказ бронхоспазму.

Діабет. Слід бути обережним при застосуванні карведилолу пацієнтам із цукровим діабетом, оскільки це може бути пов’язано з погіршенням контролю рівня глюкози в крові. Крім того, ранні ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані або послаблені. Альтернативи бета-блокаторам, як правило, є кращими для інсулінозалежних пацієнтів. Тому регулярний моніторинг рівня глюкози в крові необхідний пацієнтам з діабетом, коли терапія карведилолом починається або здійснюється з переглядом дози, а гіпоглікемічна терапія відповідно коригується.

Захворювання периферичних судин та феномен Рейно. Карведилол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями периферичних судин (наприклад, феномен Рейно), оскільки бета-адреноблокатори можуть спричинити або посилити симптоми артеріальної недостатності.

Тиреотоксикоз. Карведилол може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

Брадикардія. Карведилол може спричинити брадикардію. Якщо ЧСС становить < 55 уд/хв і виникають симптоми, пов’язані з брадикардією, дозу препарату необхідно зменшити.

Гіперчутливість. Слід бути обережним при застосуванні карведилолу пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних реакцій гіперчутливості та пацієнтам, які проходять десенсибілізаційну терапію, оскільки β-блокатори можуть підвищувати як чутливість до алергенів, так і тяжкість реакцій гіперчутливості.

Тяжкі шкірні побічні реакції. Повідомляли про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій, таких як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона під час лікування карведилолом. Слід припинити прийом препарату назавжди у пацієнтів, у яких спостерігаються важкі шкірні побічні реакції, які, можливо, пов'язані з карведилолом.

Псоріаз. Пацієнтам із псоріазом в анамнезі, пов'язаним із терапією бета-адреноблокаторами, слід приймати карведилол лише після оцінки співвідношення ризику та користі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Існує ряд важливих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з іншими лікарськими засобами (наприклад, дигоксином, циклоспорином, рифампіцином, анестетиками, антиаритмічними засобами) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Феохромоцитома. У пацієнтів із феохромоцитомою прийом блокатора α-рецепторів слід розпочинати до застосування будь-якого блокатора β-рецепторів. Хоча карведилол і має фармакологічну блокуючу активність проти як α-, так і β-рецепторів, досвід застосування карведилолу при такому стані відсутній. Тому слід бути обережним при прийомі карведилолу пацієнтами з підозрою на феохромоцитому.

Стенокардія Принцметала. У хворих на стенокардію Принцметала неселективні бета-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях. Немає жодного клінічного досвіду з карведилолом у таких пацієнтів, хоча α-блокуюча активність карведилолу і може попередити такі симптоми, однак слід бути обережним при введенні карведилолу пацієнтам, у яких підозрюють наявність стенокардії Принцметала.

Контактні лінзи. Пацієнтів, які носять контактні лінзи, слід попередити, що карведилол зменшує продукування слізної рідини.

Синдром відміни. Як і у випадку з іншими бета-адреноблокаторами, терапію карведилолом не слід різко припиняти. Це стосується, зокрема, пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Терапію карведилолом необхідно припиняти поступово протягом двох тижнів, наприклад зменшуючи добову дозу до половини кожні три дні.

Допоміжні речовини. До складу препарату входять сахароза і лактоза. Даний препарат не рекомендується приймати пацієнтам з наступними порушеннями: непереносимість фруктози, дефіцит лактази, галактоземія, синдром порушення абсорбції глюкози-галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу вагітним. Дослідження на тваринах продемонстрували вплив на вагітність, ембріональний/внутрішньоутробний розвиток, пологи, репродуктивну токсичність та постнатальний розвиток. Потенційний ризик для людини невідомий. Карведилол не слід застосовувати у період вагітності, якщо потенційна користь не перевищує потенційний ризик.

Бета-адреноблокатори зменшують перфузію плаценти, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода та передчасних пологів. Крім того, побічні реакції (особливо гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникати у плода та новонароджених. Існує підвищений ризик серцевих та легеневих ускладнень у новонароджених у постнатальному періоді. Дослідження на тваринах не показали суттєвих доказів тератогенності карведилолу.

Грудне годування. Дослідження на тваринах показали, що карведилол та/або його метаболіти виводяться з молоком щурів. Проникнення карведилолу у грудне молоко людини не встановлено. Однак більшість бета-адреноблокаторів, зокрема ліпофільні сполуки, проникають у грудне молоко людини, хоча і різною мірою. Тому грудне годування не рекомендується після прийому карведилолу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами не проводили.

Пацієнтів, які приймають карведилол, слід попереджати, щоб вони не керували автомобілем та не працювали з механізмами, якщо вони відчувають запаморочення або пов'язані з застосуванням препарату симптоми. Особливо це стосується початку лікування, збільшення дози, зміни лікування та поєднання застосування препарату з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Симптоматична застійна серцева недостатність. Дозу слід титрувати відповідно до індивідуальних потреб і контролювати поступове підвищення дози. Пацієнтам, які отримують діуретики та/або дигоксин та/або інгібітори АПФ, дозування цих лікарських засобів слід стабілізувати до початку лікування карведилолом.

Дорослі. Рекомендована доза на початку лікування становить 3,125 мг (половина таблетки 6,25 мг) двічі на добу протягом 2 тижнів. За умови толерантності дозу можна повільно збільшувати з інтервалом не менше ніж 2 тижні до дози 6,25 мг двічі на добу, потім до 12,5 мг двічі на добу і зрештою до 25 мг двічі на добу. Дозу потрібно збільшувати до максимального рівня, який добре переноситься пацієнтом.

Максимальна рекомендована доза становить 25 мг двічі на добу для пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю від легкої до помірної з масою тіла до 85 кг. Для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю від легкої до помірної з масою тіла понад 85 кг максимальна рекомендована доза карведилолу становить 50 мг двічі на добу.

Перед кожним збільшенням дози лікар повинен перевіряти пацієнта на наявність симптомів погіршення серцевої недостатності або вазодилатації. Перехідне погіршення серцевої недостатності, вазодилатацію або затримку рідини можна лікувати підвищеними дозами діуретики або інгібіторів АПФ або шляхом модифікації або тимчасового припинення лікування

карведилолом. За цих обставин дозу карведилолу не слід збільшувати, поки не стабілізуються симптоми погіршення серцевої недостатності або вазодилатації.

Якщо лікування карведилолом припиняється більше ніж на один тиждень, терапію слід розпочинати з нижчого рівня дози (двічі на добу) та титрувати відповідно до наведених вище рекомендацій щодо дозування.

Якщо лікування карведилолом припиняється більше ніж на два тижні, терапію слід розпочинати з 3,125 мг двічі на добу та титрувати відповідно до наведених вище рекомендацій щодо дозування.

Пацієнти літнього віку. Як для дорослих.

Гіпертензія.

Дорослі. Рекомендована початкова доза у перші 2 дні лікування становить 12,5 мг 1 раз на добу. Потім лікування продовжувати у дозі 25 мг один раз на добу. Хоча це достатня доза для більшості пацієнтів, при необхідності дозу можна титрувати до рекомендованої добової максимальної дози 50 мг, що дається один раз на добу або розділеними дозами. Титрування дози повинно відбуватися з інтервалом не менше двох тижнів.

Пацієнти літнього віку. Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг 1 раз на добу і може бути достатньою для подальшого лікування. Якщо терапевтичний ефект недостатній, дозу можна титрувати до рекомендованої добової максимальної дози 50 мг, що дається один раз на добу, або розділеними дозами.

Стенокардія

Дорослі. Рекомендована доза для початку терапії становить 12,5 мг двічі на добу протягом перших двох днів. Після цього рекомендована доза становить 25 мг двічі на добу. При необхідності дозу можна титрувати до 50 мг двічі на добу. Титрування дози повинно відбуватися з інтервалом не менше двох тижнів.

Пацієнти літнього віку. Рекомендована максимальна добова доза становить 50 мг, розділена на 2 прийоми.

Особливі вказівки щодо дозування. Як і для всіх бета-блокаторів, лікування не слід різко припиняти, а поступово зменшувати тижневими інтервалами. Це особливо важливо у випадку пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця.

Порушення функції нирок. Фармакокінетичні дані та клінічні дослідження у пацієнтів із порушенням функції нирок (включаючи ниркову недостатність) свідчать про необхідність коригування дози при помірній та важкій нирковій недостатності.

Діти. Безпека та ефективність карведилолу у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені.

Спосіб застосування. Препарат призначений тільки для перорального застосування.

Таблетки слід застосовувати, запиваючи водою. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю препарат слід застосовувати з їжею, щоб уповільнити швидкість всмоктування

та зменшити частоту ортостатичних ефектів.

Діти. Препарат не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності його застосування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми. Передозування може спричинити серйозну артеріальну гіпотензію, брадикардію, серцеву недостатність, кардіогенний шок, зупинку серця. Також можуть виникнути проблеми з боку дихальних шляхів, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоми.

Лікування. Необхідно контролювати стан пацієнта і корегувати життєво важливі показники відповідно до стандартів з надання допомоги пацієнтам при передозуванні β-адреноблокаторами (наприклад, атропін, трансвенозна стимуляція ритму серця, глюкагон, інгібітор фосфодіестерази, такий як Амрінон або Мілринон, β-симпатоміметики). Протягом перших годин – викликати блювання та промити шлунок.

У випадку серйозного передозування, коли хворий знаходиться у стані кардіогенного шоку, підтримуюче лікування слід проводити достатньо довго, оскільки виведення або перерозподіл карведилолу може проходити повільніше, ніж зазвичай.

Побічні реакції.

Частота появи побічних реакцій не залежить від дози, за винятком запаморочення, порушення зору та брадикардії. Побічні реакції приведені нижче відповідно до термінології MedDRA, із зазначенням частоти їхнього виникнення: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена на основі доступних даних).

Інфекції та інвазії: часто – бронхіт, пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи: часто – анемія; рідко – тромбоцитопенія; дуже рідко –лейкопенія.

З боку імунної системи: дуже рідко – гіперчутливість (алергічні реакції).

Метаболічні та аліментарні розлади: часто – збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія, погіршення контролю глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з існуючим цукровим діабетом.

З боку психіки: часто – депресія, депресивний настрій; нечасто – розлади сну.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення, головний біль; часто – пресинкопе, синкопе; нечасто – парестезія.

З боку органів зору: часто – порушення зору, зниження сльозовиділення (сухість очей),

подразнення очей.

З боку серця: дуже часто – серцева недостатність; часто – брадикардія, гіперволемія (збільшення об'єму рідини); нечасто – атріовентрикулярна блокада, стенокардія.

З боку судин: дуже рідко – артеріальна гіпотензія; часто – ортостатична артеріальна гіпотензія, розлади периферичного кровообігу (холодні кінцівки, периферичне захворювання судин, загострення інтермітуючих епізодів накульгування та феномену Рейно), артеріальна гіпертензія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – задишка, набряк легень, бронхіальна астма у схильних до цього пацієнтів; рідко – закладеність носа, нежить.

З боку системи травлення: часто – нудота, діарея, блювання, абдомінальний біль; нечасто – запор; дуже рідко – сухість у роті.

Загальні розлади та реакції у місці введення: дуже часто – загальна слабкість (підвищена втомлюваність), часто – біль.

Гепатобіліарні розлади: дуже рідко – підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – шкірні реакції (наприклад, алергічна екзантема, дерматит, кропив'янка, свербіж, ураження шкіри, подібні до псоріатичних уражень або до уражень при червоному пласкатому лишаю), алопеція.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто – біль у кінцівках.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – ниркова недостатність та порушення функції нирок у пацієнтів з дифузним судинним захворюванням та/або наявною нирковою недостатністю; рідко – розлади сечовиведення; дуже рідко – нетримання сечі у жінок.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – еректильна дисфункція.

Загальні порушення у місці введення препарату: дуже часто – астенія (втома); часто – біль, набряк.

Дані про деякі побічні реакції. Частота побічних дій не залежить від дози препарату, за винятком запаморочення, порушень зору та брадикардії. Запаморочення, втрата свідомості, головний біль та астенія зазвичай є легкими та, імовірніше, з'являються на початку лікування. У пацієнтів із серцевою недостатністю з застійними явищами погіршення серцевої недостатності та затримка рідини можуть з'явитися під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування. Про серцеву недостатність часто повідомляли як про побічне явище як у пацієнтів, які приймали плацебо, так і у пацієнтів, які приймали карведилол (14,5 % та 15,4 % відповідно, у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда). Зворотне погіршення функції нирок спостерігалося при терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском, ішемічною хворобою серця та дифузною хворобою судин та/або нирковою недостатністю.

Під час постмаркетингового застосування карведилолу були виявлені такі побічні ефекти.

Оскільки повідомлення про ці реакції були добровільними і розмір популяції невідомий, надійно оцінити частоту явищ неможливо, тому вони віднесені до категорії реакцій невідомої частоти.

Порушення обміну речовин та харчування. Як клас, блокатори β-адренорецепторів можуть робити вираженим латентний цукровий діабет, погіршеним виражений цукровий діабет та пригнічувати регуляцію рівня глюкози в крові.

Психічні розлади. Карведилол може спричиняти галюцинації.

Серцеві розлади. Зупинка синусового вузла може виникнути пацієнтів зі схильністю до цього (наприклад, пацієнтів літнього віку або пацієнтів із брадикардією, дисфункцією синусового вузла або атріовентрикулярною блокадою).

Порушення шкіри та підшкірної клітковини. Тяжкі шкірні побічні реакції (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона).

Порушення роботи нирок та сечовиділення. Карведилол може спричиняти нетримання сечі у жінок, що зникає після припинення прийому препарату.

Особливі популяції. Дослідження на пацієнтах літнього віку з артеріальною гіпертензією або стенокардією показали, що профіль небажаних ефектів порівняно з пацієнтами молодшого віку не відрізнявся. Подальше дослідження, яке включало пацієнтів літнього віку з ішемічною хворобою артерій, не показало значної різниці у повідомлених небажаних ефектах порівняно з тими, що повідомляли для пацієнтів молодшого віку.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов’язаних із застосуванням лікарського засобу. У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотнього зв’язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

2. Медокемі Лімітед/Medochemie Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. 1-10 вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр/1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol,

3011, Cyprus.

2. Ажиос Атанассіос Індустріальна Зона, Міхаіл Іраклеус 2, Ажиос Атанассіос, Лімассол, 4101, Кіпр/Agios Athanassios Industrial Area, Michail Irakleous 2, Agios Athanassios, Limassol, 4101, Cyprus.