

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТАЛЛІТОН®
(TALLITON®)

Склад:

діюча речовина: карведилол;

1 таблетка містить 6,25 мг або 12,5 мг, або 25 мг карведилолу;

допоміжні речовини:

таблетки 6,25 мг: хіноліновий жовтий (Е 104), магнію стеарат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, сахароза, кросповідон, лактози моногідрат;

таблетки 12,5 мг: жовтий захід FCF (Е 110), магнію стеарат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, сахароза, кросповідон, лактози моногідрат;

таблетки 25 мг: магнію стеарат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, сахароза, кросповідон, лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 6,25 мг: блідо-жовтого кольору, пласкі, продовгуваті таблетки, з фаскою, з рисою з одного боку та гравіруванням стилізованої літери та номера «Е 341» з іншого боку, без або майже без запаху;

таблетки 12,5 мг: блідо-оранжевого кольору (можливі вкраплення темнішого кольору), пласкі, круглі таблетки, з фаскою, з рисою з одного боку та гравіруванням стилізованої літери та номера «Е342» з іншого боку, без або майже без запаху;

таблетки 25 мг: білого або майже білого кольору, пласкі, круглі таблетки, з фаскою, з рисою з одного боку та гравіруванням стилізованої літери та номера «Е 343» з іншого боку, без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Сполучені блокатори альфа- і бета-адренорецепторів.

Код АТХ С07А G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карведилол є неселективним бета-адреноблокатором із судинорозширювальними властивостями і вторинною антиоксидантною активністю. Активною субстанцією Таллітону® є рацемічна суміш 2 енантиомерів карведилолу.

Як судинорозширювальний засіб карведилол зменшує периферичний опір, а як бета-адреноблокатор пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Карведилол знижує активність реніну у плазмі крові, тому під час його застосування затримка рідини в організмі є поодиноким явищем.

Карведилол як конкурентний блокатор бета-адренорецепторів має негативний хроно-, дромо-, батмо- та інотропний вплив. Препарат уповільнює провідність в атріовентрикулярному вузлі. Карведилол не має внутрішньої симпатоміметичної активності, чинить мембраностабілізуючу дію.

Сукупність судинорозширювальних і бета-адреноблокуючих властивостей карведилолу проявляється такими клінічними ефектами. При призначенні препарату при артеріальній гіпертензії його антигіпертензивний ефект не супроводжується підвищенням загального периферичного опору, як при застосуванні інших бета-адреноблокаторів. Карведилол незначною мірою знижує частоту серцевих скорочень, однак ниркова перфузія і функція нирок не змінюються. Оскільки периферичний кровообіг також не змінюється, відчуття холоду у кінцівках при застосуванні карведилолу спостерігається рідко, на відміну від застосування бета-адреноблокаторів без судинорозширювальних властивостей.

Антигіпертензивний ефект розвивається швидко – через 2-3 години після одноразового застосування – і триває 24 години. При тривалому лікуванні максимальний ефект відзначається через 3-4 тижні.

При ішемічній хворобі серця карведилол чинить антиішемічні та антиангінальні ефекти, які зберігаються при тривалому лікуванні. Дослідження гемодинаміки показали, що карведилол знижує перед- і постнавантаження на серце.

Сприятливий ефект карведилолу на гемодинаміку серця, фракцію викиду лівого шлуночка спостерігається як при дилатаційній кардіоміопатії, так і при ішемічній формі серцевої недостатності. При серцевій недостатності карведилол зменшує кінцево-сistolічний і кінцеводіастолічний об'єм, а також периферичний і легеневий судинний опір. Фракція викиду і серцевий індекс при нормальній функції серця не змінюються.

При порушенні функції лівого шлуночка альфа₁-адреноблокуюча дія карведилолу призводить до розширення артеріальних і меншою мірою – венозних судин. У клінічних дослідженнях було встановлено, що при додатковому призначенні карведилолу на тлі серцевих глікозидів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і діуретиків карведилол зменшує показник летальності, уповільнює прогресування хвороби і поліпшує загальний стан хворого, незалежно від тяжкості захворювання.

Під час лікування карведилолом співвідношення холестерину ЛПВГ/ЛПНГ (ліпопротеїни високої густини /ліпопротеїни низької густини) не змінюється.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Зазнає метаболізму першого проходження через печінку, біодоступність становить приблизно 25 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату. Фармакокінетика карведилолу є лінійною (концентрація у плазмі крові пропорційна до прийнятої дози). Одночасний прийом їжі не впливає на біодоступність і максимальну концентрацію у плазмі крові, однак може подовжити час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові. Карведилол є ліпофільною сполукою, його зв'язування з білками плазми крові досягає 98-99 %. Уявний об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг і значною мірою збільшується при цирозі печінки.

Карведилол метаболізується головним чином у печінці, у першу чергу шляхом утворення глюкуронідів. Деметилування і гідроксилювання фенільного кільця призводить до утворення трьох активних метаболітів з бета-адреноблокуючою активністю. 4-гідрокси-метаболіт як бета-адреноблокатор у 13 разів активніший за карведилол. У той же час активні метаболіти є слабшими судинорозширювальними засобами, а два гідроксикарбазолових метаболіти є сильнішими антиоксидантами порівняно з початковою сполукою. Середній період напіввиведення карведилолу – 6-10 годин, а плазмовий кліренс – приблизно 590 мл/хв. Виводиться переважно з жовчю. Карведилол і його метаболіти можуть проникати крізь плаценту, а також у грудне молоко. Карведилол практично не виводиться із крові шляхом гемодіалізу.

У хворих літнього віку концентрація карведилолу у плазмі крові на 50 % вища, ніж у молодих.

Хворі з порушенням функції нирок: оскільки карведилол виводиться в основному з фекаліями, порушення функції нирок не супроводжується його кумуляцією.

Пацієнти із захворюванням печінки: при цирозі печінки біодоступність карведилолу в 4 рази, а максимальна концентрація у плазмі у 5 разів вищі, ніж при нормальній функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Есенціальна артеріальна гіпертензія – як монотерапія або у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами (особливо з гідрохлортіазидом).
- Хронічна стабільна стенокардія (препарат не придатний для лікування гострого нападу стенокардії).
- Хронічна серцева недостатність помірного та тяжкого ступеня – як доповнення до стандартної терапії діуретиками, дигоксином або інгібіторами АПФ.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- декомпенсована серцева недостатність – серцева недостатність IV класу за класифікацією NYHA (*New York Heart Association*), яка вимагає внутрішньовенного введення інотропних засобів;
- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор);
- супутнє внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему або інших антиаритмічних засобів (особливо антиаритмічних засобів класу I);
- виражена брадикардія (частота серцевих скорочень (ЧСС) < 50 уд/хв);
- виражена артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск нижче 85 мм рт. ст.);
- кардіогенний шок;
- синдром слабкості синусного вузла (у тому числі синоатріальна блокада);
- некомпенсована серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних інотропних засобів і/або сечогінних засобів;
- легеневе серце, легенева гіпертензія;
- бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом;
- феохромоцитоми (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів);
- стенокардія Принцметала;
- виражені порушення функцій печінки;
- супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази MAO (за винятком інгібіторів MAO-B);
- непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція;
- метаболічний ацидоз.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші β-блокатори, препарати, що знижують рівень катехоламінів і серцеві глікозиди можуть посилювати ефекти карведилолу. Тому дозу цих препаратів і Таллітону® потрібно підбирати з обережністю.

Фармакокінетичні взаємодії.

Слід з обережністю застосовувати Таллітон® одночасно з такими лікарськими засобами:

- *із засобами, що зменшують рівень катехоламінів.* За пацієнтами, які приймають препарати з β -блокуючими властивостями, і препарати, що можуть знижувати рівень катехоламінів (наприклад, резерпін, гуанетедин, метилдопа, гуанфацин та інгібітори моноаміноксидази (за винятком інгібіторів MAO-B) слід встановити ретельний контроль щодо проявів гіпотензії та/чи тяжкої брадикардії;
- *з клонідином*, оскільки карведилол і клонідин можуть потенціювати здатність один одного знижувати артеріальний тиск і зменшувати частоту серцевих скорочень (ЧСС); при сумісному застосуванні відміну слід здійснювати поступово: спочатку відмінити карведилол, а потім, через кілька днів, можна буде поступово припинити прийом клонідину шляхом поступового зниження дозування;
- *з дигоксином*, оскільки при супутньому введенні дигоксину та карведилолу сповільнюється атріовентрикулярна провідність і підвищуються рівні дигоксину у плазмі крові приблизно на 15 %. Рекомендується посилений контроль рівнів дигоксину на початку, при коригуванні або у разі припинення прийому карведилолу;
- *з блокаторами кальцієвих каналів (верапаміл і дилтіазем) та антиаритмічними засобами (особливо I класу)*, оскільки вони можуть провокувати виражену артеріальну гіпотензію і серцеву недостатність. Спостерігалися окремі випадки порушення провідності (рідко – з гемодинамічним порушенням), коли карведилол та дилтіазем вводили паралельно. Якщо карведилол призначено перорально з блокаторами кальцієвих каналів на зразок верапамілу чи дилтіазему, рекомендується проводити ЕКГ та моніторинг артеріального тиску. Ці препарати не слід вводити внутрішньовенно. Необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнта при одночасному застосуванні карведилолу та аміодарону (перорально) або антиаритмічних препаратів I класу. Повідомлялося про розвиток брадикардії, зупинку серця, фібриляцію шлуночків у пацієнтів, які одночасно застосовували аміодарон. Існує ризик розвитку серцевої недостатності у випадку проведення супутньої внутрішньовенної терапії антиаритмічними препаратами класів Ia або Ic. Внутрішньовенне введення цих препаратів сумісно з прийомом карведилолу протипоказане;
- *з інсуліном та пероральними антидіабетичними засобами:* препарати з β -блокуючими властивостями можуть посилити ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів щодо зниження рівня цукру в крові. Прояви гіпоглікемії можуть бути замасковані чи послаблені (особливо тахікардія). Тому для пацієнтів, які приймають інсулін чи пероральні гіпоглікемічні засоби, рекомендується регулярний контроль рівня глюкози в крові;
- *з нітратами та антигіпертензивними засобами* (клонідин, гуанетидин, резерпін, альфа-метилдопа, гуанфацин) через посилення гіпотензивної дії і зменшення частоти серцевих скорочень;
- *із засобами для наркозу* (через їхню негативну інотропну дію та гіпертензивний ефект);
- *із засобами, які впливають на ЦНС* (снодійні, транквілізатори, трициклічні антидепресанти та етиловий спирт) – через можливість взаємного посилення ефектів.
- *з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП), естрогенами та кортикостероїдами.* Антигіпертензивний ефект карведилолу послаблюється при супутньому застосуванні з препаратами, які затримують рідину та натрій в організмі;
- *з альфа- і бета-симпатоміметиками* через можливий розвиток артеріальної гіпертензії, вираженої рефлекторної брадикардії та асистолії, а також зменшення бета-адреноблокуючої дії карведилолу;
- *з ерготаміном* (необхідно враховувати судинозвужувальний ефект ерготаміну). При одночасному застосуванні посилюється вазоконстрикція;
- *з похідними ксантину* (амінофілін, теофілін) – через зменшення бета-адреноблокуючої

дії;

- з *дигідропіридинами*, оскільки повідомлялося про випадки розвитку серцевої недостатності та тяжкої артеріальної гіпотензії;
- з *міорелаксантами* може посилюватися нейром'язова блокада;
- з *флуоксетином*. У дослідженнях за участю пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне застосування флуоксетину як потужного інгібітора CYP2D6 призводило до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу із підвищенням рівня R()-енантіомера AUC на 77 %;
- з *β-агоністами-бронходилататорами*, оскільки некардіоселективні β-блокатори протидіють ефектам β-агоністів-бронходилататорів, тому такі пацієнти потребують пильного нагляду;
- з *іншими антигіпертензивними лікарськими засобами*

Як і інші препарати з β-блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших антигіпертензивних препаратів (наприклад антагоністи α_1 -рецепторів) чи спричинити гіпотензію як побічний ефект.

Інші взаємодії

Супутнє застосування карведилолу з клонідином, гуанетидином, резерпіном, альфа-метилдопою, гуанфацином та інгібіторами моноаміноксидази (за винятком інгібіторів MAO-B) може посилювати гіпотензивну дію та зменшувати частоту серцевих скорочень. Тому слід ретельно контролювати стан пацієнта щодо проявів гіпотензії та/чи тяжкої брадикардії.

Оскільки карведилол піддається окиснювальному метаболізму, його фармакокінетика може змінюватися при індукції або пригніченні ферментною системою цитохрому P450, тому слід враховувати вплив:

- рифампіцину (відбувається 70 % зниження концентрації карведилолу у плазмі крові);
- барбітуратів (зменшують ефективність карведилолу);
- циметидину (збільшує біодоступність карведилолу на 30 %);
- інгібіторів ізоензиму CYP2D6 (хінідин, флуоксетин, пароксетин, пропafenон): у дослідженнях за участю пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне застосування флуоксетину як потужного інгібітора CYP2D6 призводило до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу із підвищенням рівня R()-енантіомера AUC на 77 %;
- карведилолу (затримує метаболізм циклоспорину).

Особливості застосування.

Слід з особливою обережністю застосовувати лікарський засіб при таких станах: нестабільна або вторинна артеріальна гіпертензія при відсутності достатнього клінічного досвіду, блокада правої ніжки пучка Гіса, гострий кардит, гемодинамічні порушення, брадикардія, хронічна серцева недостатність, лівошлуночкова недостатність на тлі гострого інфаркту міокарда, феномен Рейно, тиреотоксикоз, феохромоцитомі, хронічні обструктивні захворювання легенів, анестезія, одночасне призначення з блокаторами кальцієвих каналів, клонідином.

Антиаритмічні засоби

При одночасному застосуванні карведилолу з блокаторами кальцієвих каналів, такими як верапаміл та дилтіазем, або іншими антиаритмічними препаратами, особливо аміодароном,

потрібно контролювати показники артеріального тиску та ЕКГ, тому слід уникати їх одночасного внутрішньовенного застосування.

Артеріальна гіпотензія

Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском.

Ортостатична гіпотензія

Особливо на початку лікування препаратом Таллітон® і при збільшенні дози може виникати ортостатична гіпотензія із запамороченням та вертиго, іноді також із втратою свідомості. На найбільший ризик наражаються пацієнти із серцевою недостатністю, люди літнього віку, а також пацієнти, які приймають інші гіпотензивні засоби або діуретики. Ці ефекти можна попередити застосуванням низької початкової дози лікарського засобу Таллітон®, поступовим збільшенням підтримуючої дози та прийманням лікарського засобу після їди. Пацієнтам потрібно розповісти про заходи для уникнення ортостатичної гіпотензії (обережність при вставанні; при появі запаморочення пацієнт має сісти або лягти).

Хвороба периферичних судин

Карведилол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з хворобою периферичних судин, оскільки β-блокатори можуть прискорити чи загострити симптоми артеріальної недостатності. Оскільки карведилол також має α-блокуючі властивості, цей ефект переважно збалансовується.

Феномен Рейно

Карведилол слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які страждають на розлади периферичного кровообігу (наприклад феномен Рейно), оскільки симптоми можуть загостритися.

Тиреотоксикоз

Карведилол може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

Порушення функції печінки

Карведилол у дуже рідкісних випадках може спричинити погіршення функції печінки. При підозрі на клінічне погіршення потрібно перевірити функцію печінки. У разі печінкової недостатності пацієнтові слід припинити приймати Таллітон®. Як правило, після припинення лікування відбувається нормалізація функції печінки.

Хворі з тяжкою серцевою недостатністю (вище III ступеня за класифікацією NYHA), порушенням електролітного балансу, зі зниженим артеріальним тиском (менше 100 мм рт. ст.) або в літньому віці (понад 70 років) повинні перебувати під пильним медичним спостереженням протягом 2 годин після прийому першої дози або після прийому першої підвищеної дози через ризик розвитку раптового зниження артеріального тиску, постуральної гіпотензії і втрати свідомості. Ризик цих ускладнень зменшується у разі призначення препарату у малих початкових дозах і прийому його під час їди.

Брадикардія

У разі розвитку брадикардії (частота серцевих скорочень менше 55 уд/хв) дозу Таллітону® слід

зменшити.

Для лікування артеріальної гіпертензії або стенокардії у пацієнтів із серцевою недостатністю слід застосовувати Таллітон® відповідно до схеми, рекомендованої для лікування серцевої недостатності: початкова доза не повинна перевищувати 3,125 мг двічі на добу, а підвищувати дозу слід мінімум через 2 тижні лікування попередньою дозою препарату.

Застосування карведилолу пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які вже отримують препарати наперстянки, діуретики та/або інгібітори АПФ, потребує пильного медичного контролю, оскільки всі ці препарати можуть зменшити атріовентрикулярну провідність.

Функція нирок при серцевій недостатності із застійними явищами

Оборотне погіршення функції нирок спостерігалось при терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском (систолический тиск нижче 100 мм рт. ст.), ішемічною хворобою серця та дифузною хворобою судин та/або основною нирковою недостатністю. У пацієнтів з такими факторами ризику слід перевіряти функцію нирок під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування. Потрібно припинити застосування лікарського засобу або зменшити дозу, якщо буде відбуватися посилення ниркової недостатності. Якщо спостерігається пригнічення функції нирок, дозу Таллітону® слід зменшити або припинити лікування.

Стенокардія Принцметала

У хворих на стенокардію Принцметала невибіркові бета-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (альфа₁-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але немає достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).

Призначення лікарського засобу при нестабільній стенокардії, а також при атріовентрикулярній блокаді I ступеня потребує особливої обережності, частого проведення ЕКГ і пильного медичного нагляду за хворими.

Лікування пацієнтів із захворюванням периферичних артерій потребує уваги та обережності.

При раптовій відміні препарату можливе посилення тиреотоксикозу і розвиток тиреотоксичного кризу.

Лікування потрібно припиняти, поступово зменшуючи дозу, особливо при хронічній стабільній стенокардії. У разі необхідності протягом періоду відміни можна застосовувати інші антиангінальні засоби.

Хронічна серцева недостатність

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю при збільшенні дози карведилолу з метою її підбору можливе наростання симптомів серцевої недостатності, поява набряків. При появі таких симптомів необхідно відкоригувати дозу сечогінного засобу, при цьому дозу карведилолу не слід збільшувати до стабілізації клінічного стану. Іноді може з'явитися необхідність зменшити дозу карведилолу або тимчасово припинити його застосування.

Застосовувати карведилол слід особливо обережно пацієнтам, яким проводиться хірургічне втручання під загальною анестезією, у разі застосування таких анестетиків, як ефір, циклопропан, трихлоретилен, що пригнічують функцію міокарда.

Дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда

Перед лікуванням карведилолом пацієнт має бути клінічно стабільним та приймати інгібітор АПФ протягом щонайменше 48 годин до застосування карведилолу. При цьому доза інгібітора АПФ має бути стабільною протягом щонайменше 24 годин.

Хронічна обструктивна хвороба легенів

Карведилол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з хронічною обструктивною хворобою легенів з бронхоспастичним компонентом, які не приймають пероральний або інгаляційний препарат, тільки якщо потенційна користь переважає потенційний ризик.

У пацієнтів із тенденцією до бронхоспазму зупинка дихання може мати місце у результаті підвищення резистентності. За пацієнтами слід встановити ретельний нагляд під час початку прийому та підвищення дози карведилолу шляхом титрування. Дозу карведилолу слід зменшити, якщо під час лікування спостерігається будь-який доказ бронхоспазму.

Цукровий діабет

Слід бути обережним при застосуванні карведилолу пацієнтам з цукровим діабетом, оскільки ранні прояви гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані чи зменшені. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом застосування карведилолу може асоціюватися з погіршенням контролю рівня глюкози в крові, тому рекомендується моніторинг рівня глюкози в крові на початку прийому карведилолу або при підвищенні дози шляхом титрування та відповідне коригування гіпоглікемічної терапії.

Феохромоцитома

Лікування Таллітоном[®] хворих зі встановленою феохромоцитомою не слід розпочинати до відповідної терапевтичної блокади альфа-адренорецепторів та бета-блокаторів.

Враховуючи ризик розвитку екстремальних анафілактичних реакцій, хворим, в анамнезі яких зазначені реакції гіперчутливості або яким проводилася гіпосенсибілізуюча терапія, слід застосовувати лікарський засіб з особливою обережністю.

Псоріаз

Лікування Таллітоном[®] хворих на псоріаз потребує ретельної оцінки співвідношення ризик/користь, оскільки карведилол може посилити або спровокувати появу симптомів псоріазу.

Важлива інформація про деякі допоміжні речовини препарату Таллітон[®]

Кожна таблетка Таллітону[®] містить 50 мг лактози. Цю кількість слід враховувати при недостатності лактази, галактоземії і синдромі порушення всмоктування глюкози/галактози.

Кожна таблетка Таллітону[®] містить 12,5 мг сахарози. Це може мати значення при цукровому діабеті, спадковій непереносимості фруктози, порушенні засвоєння глюкози/галактози або при дефіциті сахарази/ізомальтази.

У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Таллітон® містить допоміжну речовину хіноліновий жовтий, що може спричинити реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона. У таких випадках застосування лікарського засобу потрібно припинити.

Контактні лінзи

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

Припинення лікування

При різкому припиненні лікування карведилолом (як і іншими бета-блокаторами) може виникати пітливість, тахікардія, задишка, посилення стенокардії і навіть інфаркт міокарда та шлуночкові аритмії. Дозу необхідно зменшувати поступово протягом 1–2 тижнів. Якщо необхідно, можна одночасно розпочати замісну терапію для запобігання загостренню захворювання. Якщо лікування було тимчасово припинено більш ніж на 2 тижні, то його поновлення слід проводити, починаючи з найнижчої дози.

Педіатрична популяція

Безпеку та ефективність Таллітону® у пацієнтів віком до 18 років не вивчали, тому Таллітон® не рекомендується застосовувати таким пацієнтам.

Алкоголь

Пацієнтам не рекомендується протягом лікування вживати алкогольні напої, тому що алкоголь може посилювати ефекти карведилолу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування карведилолу у період вагітності обмежений. Припускається, що при застосуванні карведилолу у плода або новонародженого може розвинути дистриес-синдром (брадикардія, гіпотензія, пригнічення дихання, гіпоглікемія і гіпотермія). Тому застосування Таллітону® у період вагітності протипоказано.

Невідомо, чи проникає карведилол у грудне молоко людини. Оскільки карведилол може чинити шкідливий вплив на немовля, на період годування груддю лікування карведилолом слід припинити.

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

На початку лікування Таллітоном® хворі можуть відчувати запаморочення і стомлюваність, що може свідчити про розвиток постуральної гіпотензії і втрати свідомості, тому їм слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати, запиваючи достатньою кількістю води. Препарат приймати незалежно від прийому їжі, проте прийом препарату під час їди зменшує ризик розвитку постуральної гіпотензії.

Есенціальна гіпертензія.

Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг на добу (1 таблетка по 12,5 мг вранці або по 1 таблетці по 6,25 мг 2 рази на добу, 1 вранці та 1 ввечері) протягом перших двох днів лікування. При добрій переносимості ця доза може бути збільшена.

Рекомендована підтримуюча доза – 25 мг на добу (1 таблетка по 25 мг вранці або 1 таблетка по 12,5 мг двічі на добу, вранці і увечері). У разі незадовільного ефекту, але не раніше ніж через 14 днів лікування дозу можна збільшити до максимальної 50 мг на добу (1 таблетка по 25 мг двічі на добу, вранці і увечері). Максимальна разова доза становить 25 мг, максимальна добова доза не повинна перевищувати 50 мг.

Пацієнти літнього віку

Рекомендована доза на початку лікування становить 12,5 мг 1 раз на добу. Якщо досягнутий ефект є незадовільним, дозу можна поступово підвищувати не менше ніж з двотижневим інтервалом до досягнення максимальної рекомендованої добової дози 50 мг.

Хронічна стабільна стенокардія.

Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг двічі на добу (1 таблетка по 12,5 мг вранці і ввечері) у перші два дні лікування. Рекомендована підтримуюча доза – 25 мг двічі на добу (1 таблетка по 25 мг вранці та ввечері). У разі незадовільного ефекту через 14 днів лікування доза може бути збільшена до максимальної дози 50 мг двічі на добу (2 таблетки по 25 мг вранці і ввечері).

Пацієнти літнього віку

Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг 2 рази на добу протягом двох днів.

Потім лікування продовжувати у дозі 25 мг 2 рази на добу, яка є рекомендованою максимальною добовою дозою.

Хронічна серцева недостатність.

Дозу лікарського засобу потрібно встановлювати індивідуально, а її поступове підвищення слід проводити під ретельним наглядом лікаря.

Карведилол можна застосовувати як доповнення до стандартної терапії, але його також можна застосовувати пацієнтам з непереносимістю інгібіторів АПФ або пацієнтам, які отримують препарати наперстянки, гідралазин або нітрати.

Пацієнти, які приймають дигоксин, діуретики або інгібітори АПФ, повинні отримувати ці препарати у попередньо встановленій дозі ще до початку лікування карведилолом.

Рекомендована доза на початку лікування становить 3,125 мг 2 рази на добу протягом двох

тижнів лікування. Якщо ця доза добре переноситься пацієнтом, її можна поступово підвищувати не менше ніж з двотижневим інтервалом спочатку до 6,25 мг 2 рази на добу, потім – до 12,5 мг 2 рази на добу та зрештою – до 25 мг 2 рази на добу. Дозу слід підвищувати до найвищої дози, яку добре переносить пацієнт.

Максимальна рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на добу для всіх пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів з легкою та помірно тяжкою застійною серцевою недостатністю, маса тіла яких не перевищує 85 кг. Для пацієнтів з легкою та помірно тяжкою застійною серцевою недостатністю і масою тіла більше 85 кг максимальна рекомендована доза становить 50 мг 2 рази на добу.

На початку терапії або при підвищенні дози можливе тимчасове посилення симптомів серцевої недостатності, особливо у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю та/або у тих пацієнтів, які застосовують великі дози діуретиків. Хоча у такому випадку припиняти лікування, як правило, не потрібно, дозу препарату підвищувати не слід. Протягом перших двох годин після початку лікування карведилолом або підвищення його дози пацієнт повинен перебувати під наглядом кардіолога або іншого лікаря. Перед кожним підвищенням дози препарату пацієнта необхідно обстежувати на наявність можливих симптомів посилення серцевої недостатності або симптомів надмірної вазодилатації (наприклад дослідити функцію нирок, визначити масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий ритм). Симптоми посилення серцевої недостатності або затримки рідини в організмі усувають шляхом підвищення дози діуретиків, проте дозу карведилолу не слід підвищувати до стабілізації стану пацієнта. При виникненні брадикардії або у випадку подовження передсердно-шлуночкової провідності перш за все слід перевірити рівень дигоксину у плазмі крові. У деяких випадках може виникнути необхідність зменшити дозу карведилолу або взагалі тимчасово відмінити препарат. Навіть у таких випадках можна успішно продовжувати титрування дози карведилолу.

При титруванні дози необхідно регулярно контролювати функцію нирок, кількість тромбоцитів та рівень глюкози у крові (у випадку інсулінонезалежного цукрового діабету та/або інсулінозалежного цукрового діабету). Однак після завершення титрування дози частоту контролю можна зменшити.

Якщо лікування карведилолом переривалося більш ніж на два тижні, його слід поновлювати, починаючи з дози 3,125 мг 2 рази на добу та поступово підвищуючи її згідно з рекомендаціями, наведеними вище.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до впливу карведилолу і тому повинні перебувати під більш ретельним наглядом.

Діти

Безпечність та ефективність застосування препарату дітям не встановлена.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Карведилол не слід призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»). При помірно тяжкій печінковій недостатності може виникнути потреба у корегуванні дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Дозу потрібно встановлювати для кожного пацієнта індивідуально, однак під час дослідження фармакокінетичних параметрів не було отримано даних, які б свідчили про необхідність корегування дози карведилолу для пацієнтів із нирковою недостатністю.

Припинення лікування.

Лікування карведилолом не можна припиняти раптово, особливо це стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Припинення лікування слід проводити поступово, протягом 7-10 днів, наприклад, зменшуючи добову дозу вдвічі кожні три дні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Таллітону® дітям не встановлені, тому застосування лікарського засобу дітям протипоказано.

Передозування.

У випадку передозування може розвинути тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця. Також спостерігалися утруднення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоми.

Лікування: протягом перших годин – викликати блювання та промити шлунок, далі – контроль та корекція життєво важливих показників у відділенні інтенсивної терапії.

Підтримуюча терапія

Атропін: 0,5–2 мг внутрішньовенно (для лікування тяжкої брадикардії).

Глюкагон: спочатку у дозі 1–10 мг внутрішньовенно, а потім у вигляді краплинної інфузії зі швидкістю 2–5 мг/год (для підтримання функції серцево-судинної системи).

Симпатоміметики – добутамін, ізопреналін, орципреналін або адреналін – призначати залежно від маси тіла пацієнта та ефективності лікування.

Якщо у клінічній картині передозування домінує периферична вазодилатація, тоді необхідно ввести адреналін або норадреналін, контролюючи стан серцево-судинної системи пацієнта.

У випадку брадикардії, резистентної до медикаментозного лікування, показане застосування штучного водія ритму серця.

При виникненні бронхоспазму показане введення бета-симпатоміметиків (у вигляді аерозолі чи внутрішньовенно) або внутрішньовенне введення амінофіліну. При генералізованих судомах рекомендоване повільне внутрішньовенне введення діазепаму або клоназепаму.

Увага: у випадку тяжкого передозування, яке супроводжується симптомами шоку, підтримуючу терапію із застосуванням антидотів потрібно продовжувати досить довго, оскільки можливе збільшення періоду напіввиведення карведилолу і його перерозподілу. Тривалість лікування залежить від ступеня передозування; підтримуючу терапію слід продовжувати до стабілізації стану пацієнта.

Побічні реакції.

З боку центральної нервової системи:

- дуже часто: головний біль, запаморочення, втомлюваність; депресія, порушення сну, парестезія, гіпестезія, вертиго, стан перед непритомністю, втрата свідомості.

Психічні порушення:

- часто: депресія, депресивний настрій;
- нечасто: розлади сну.

З боку серцево-судинної системи:

- дуже часто: серцева недостатність, гіпотензія;
- часто: брадикардія, набряк (включаючи генералізований, периферичний, залежний набряк і набряк статевих органів та ніг), гіперволемія, перенасичення рідиною, ортостатична гіпотензія, розлади циркуляції периферичної крові (холодні кінцівки, хвороба периферичних судин, загострення синдрому Шарко та феномен Рейно);
- нечасто: атріовентрикулярна блокада, стенокардія, артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

- часто: задишка, набряк легенів, астма у чутливих пацієнтів;
- рідко: закладеність носа.

Інфекції та інвазії

- часто: бронхіт, пневмонія, інфекція верхнього відділу дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів.

З боку метаболізму та травлення:

- часто: підвищення маси тіла, гіперхолестеролемія, порушення контролю рівня глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з цукровим діабетом, можливі прояви латентного діабету, симптоми вже наявного діабету можуть посилитися під час терапії, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперволемія, затримка рідини.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

- рідко: реакції у вигляді гострої печінкової недостатності і порушення печінкової функції у хворих із генералізованим атеросклерозом;
- дуже рідко: підвищення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

- нечасто: реакції з боку шкіри (наприклад алергічна екзантема, дерматит, підвищена пітливість, кропив'янка, свербіж, ураження шкіри, подібні до псоріазних та червоного плескатоного лишая), алопеція, погіршення перебігу псоріазу, підвищене потовиділення, висипання.

З боку органів зору:

- зниження слюзовиділення, порушення зору, подразнення очей.

З боку травного тракту:

- часто: нудота, діарея, блювання, диспепсія, абдомінальний біль;
- нечасто: запор;
- рідко: сухість у ротовій порожнині, періодонтит, мелена.

З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини:

- часто: біль у кінцівках;
- рідко: артралгія, судоми.

З боку статевий системи та молочних залоз:

- нечасто: порушення еректильної функції.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

- часто: ниркова недостатність, порушення функції нирок у пацієнтів із дифузною хворобою судин та/або нирковою недостатністю, розлади сечовипускання;
- дуже рідко: нетримання сечі у жінок, гематурія, альбумінурія, глюкозурія, гіперурикемія.

З боку імунної системи:

- дуже рідко: реакції підвищеної чутливості; ангіоневротичний набряк; синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема. Таллітон® містить допоміжну речовину хіноліновий жовтий, що може спричинити алергічні реакції.

Загальні порушення:

- дуже часто: астенія (втома);
- часто: біль, грипоподібні симптоми, підвищення температури.

Лабораторні показники: підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, гіперглікемія у хворих на діабет, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія, апластична анемія.

Інші побічні ефекти:

Запаморочення, втрата свідомості, головний біль та астенія зазвичай є легкими та, імовірно, 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).

Оборотне погіршення функції нирок спостерігалось при терапії карведилолом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском, ішемічною хворобою серця та дифузною хворобою судин та/або нирковою недостатністю.

Блокатори β -адренорецепторів можуть спричинити вияв латентного цукрового діабету, погіршувати перебіг цукрового діабету та пригнічувати регуляцію рівня глюкози в крові.

Карведилол може спричинити нетримання сечі у жінок, що зникає після припинення прийому препарату.

За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії жоден з описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла і вологості місці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування 6,25 мг.

По 7 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

Для дозування 12,5 мг та 25 мг.

По 14 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді, 118-120, Угорщина.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.