

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.02.2019 № 427
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17223/01/01
UA/17223/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.10.2023 № 1865

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КАРВЕДИЛОЛ САНДОЗ®
(CARVEDILOL SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: карведилол;

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

допоміжні речовини:

таблетки по 12,5 мг: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон К30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

таблетки по 25 мг: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, повідон К30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Карведилол Сандоз®, таблетки по 12,5 мг: темно-рожеві, круглі опуклі таблетки з рискою; з гравіюванням **С3** на одній стороні.

Карведилол Сандоз®, таблетки по 25 мг: круглі опуклі таблетки білого або майже білого кольору, з рискою; з гравіюванням **С4** на одній стороні.

Фармакотерапевтична група. Блокатори альфа- і бета-адренорецепторів.

Код АТХ С07А G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карведилол — це блокатор адренорецепторів, що має численні ефекти. Він блокує α_1 -, β_1 -, та β_2 -адренорецептори. Карведилол підтвердив, що має захисний вплив на органи. Карведилол є потужним антиоксидантом і видаляє реактивні радикали кисню (функція поглинання). Карведилол являє собою рацемічну суміш. Обидва енантіомери (R [+]) та S [-]) мають однакові α -блокуючі та антиоксидантні властивості. Карведилол має антипроліферативний вплив на клітини гладкої мускулатури судин. Клінічні дослідження, що вимірювали різні маркери під час тривалого лікування карведилолом, показали зниження окисного стресу у пацієнтів.

Бета-блокуючий ефект не є селективним щодо β_1 - та β_2 -адренорецепторів і приписується S (-) енантіомеру.

Карведилол не має власної симпатоміметичної активності (ВСМА). Як і пропранолол, він має мембраностабілізуючі властивості. Карведилол пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему шляхом бета-блокування, зменшуючи вивільнення реніну. Тому утримання води є рідкісним явищем.

Карведилол зменшує периферичний судинний опір шляхом блокування α_1 -адренорецепторів. Карведилол знижує артеріальний тиск, підвищення якого викликане фенілефрином, агоністом α_1 -адренорецептора, але не підвищення, викликане ангіотензином II.

Карведилол не має небажаного впливу на ліпідний профіль. Нормальне співвідношення ліпопротеїнів високої щільності до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПВЩ/ЛПНЩ) не змінюється.

Клінічна ефективність

Артеріальна гіпертензія

Карведилол призводить до зниження артеріального тиску у пацієнтів з гіпертензією завдяки поєднанню β -блокади і α_1 -опосередкованої вазодилатації. Зниження артеріального тиску не пов'язане з супутнім підвищенням загального периферичного опору, яке спостерігається при застосуванні чистих бета-блокаторів. Частота серцевих скорочень трохи зменшується. Ниркова перфузія та функція нирок зберігаються. Було встановлено, що в період лікування карведилолом ударний об'єм серця зберігається, тоді як загальний периферичний опір знижується. Карведилол не впливає на кровопостачання окремих органів і судин, таких як нирки, скелетні м'язи, передпліччя, ноги, шкіра, головний мозок або сонні артерії. Холодні кінцівки та рання втомлюваність при фізичному навантаженні спостерігаються рідко. Тривалі антигіпертензивні ефекти карведилолу були доведені в декількох контрольованих подвійних сліпих дослідженнях.

Ішемічна хвороба серця

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця карведилол має антиішемічні (збільшення загального часу під навантаженням, часу під навантаженням до появи депресії сегмента ST 1 мм, а також часу до прояву стенокардії) та антиангінальні властивості, що зберігаються протягом довгострокової терапії. Дослідження гострих гемодинамічних ефектів показали, що карведилол значно зменшує потребу міокарда в кисні та активність симпатичної нервової системи. Крім того, зменшується попереднє навантаження (тиск в легеневій артерії та тиск в легеневих капілярах) та постнавантаження шлуночків (загальний периферичний опір).

Суб'єктивні показники

Карведилол не впливав на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (первинну кінцеву точку в одному випробуванні), яка вимірювалась за допомогою стандартного опитувальника. Однак в більшості випробувань спостерігалось значне покращення загального стану як за оцінкою пацієнтів, так і дослідника.

Порушення функції нирок

Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень з великою кількістю пацієнтів (>4 000) з легким та помірним хронічним порушенням функції нирок вказував на користь лікування карведилолом у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка з симптоматичною серцевою недостатністю або без неї з точки зору зменшення загальної смертності, а також частоти явищ серцевої недостатності.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після перорального прийому капсул 25 мг у здорових осіб карведилол швидко абсорбується, причому максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}), що досягається приблизно через 1,5 години (T_{max}), дорівнює 21 мг/л. Існує лінійна залежність між значеннями C_{max} та дозою. Після перорального прийому карведилол підлягає обширному метаболізму першого проходження, в результаті чого абсолютна біодоступність у здорових людей становить приблизно 25 %. Карведилол являє собою рацемічну суміш, а S(-)-енантіомери, як

виявляється, метаболізуються швидше, ніж R-(+)-енантіомери, що забезпечує абсолютну пероральну біодоступність 15 % у порівнянні з 31 % для R-(+)-енантіомерів. Максимальна концентрація R-карведилолу в плазмі приблизно в два рази перевищує таку S-карведилолу. Дослідження *in vitro* показали, що карведилол є субстратом транспортера відтоку Р-глікопротеїну. Роль Р-глікопротеїну щодо доступності карведилолу також підтверджувалась у здорових осіб *in vivo*.

Розподіл

Карведилол Сандоз® високоліпофільний, а його зв'язування з білками плазми становить біля 95 %. Його об'єм розподілу (VD_{ss}) коливається від 1,5 до 2 л/кг.

Біотрансформація

В усіх досліджених видів тварин та у людей Карведилол Сандоз® майже повністю метаболізується в печінці шляхом окислення та кон'югації в кілька метаболітів. Деметилування і гідроксилювання на фенольному кільці призводять до отримання трьох активних метаболітів з бета-блокуючою активністю. У тварин метаболіт 4'-гідроксифенол має у 13 разів більш потужну бета-блокуючу активність, ніж карведилол. Порівняно з карведилолом ці три активні метаболіти мають слабкий вазодилатуючий ефект. Значення C_{max} активних метаболітів досягло наступних значень через 1 годину: M2 3,9 нг/мл, M4 4,1 нг/мл, M5 3,3 нг/мл (приблизно 20 % значення карведилолу, C_{max} 49 нг/мл).

Крім того, 2 гідроксикарбазольні метаболіти є дуже сильними антиоксидантами, активність яких у 30-80 разів потужніша за активність карведилолу.

Фармакокінетичні дослідження у людей показали, що окислювальний метаболізм карведилолу є стереоселективним. Результати дослідження *in vitro* свідчать, що різні ізоферменти цитохрому P450, включаючи CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9 та CYP1A2, можуть бути задіяні в процесах окислення та гідроксилювання.

Дослідження у здорових осіб і пацієнтів показали, що R-енантіомери метаболізуються переважно під впливом CYP2D6, а S-енантіомери — переважно під впливом CYP2D6 та CYP2C9.

Генетичний поліморфізм

Результати дослідження клінічної фармакокінетики у людей показали, що CYP2D6 відіграє важливу роль в метаболізмі R- та S-карведилолу. Таким чином, у повільних метаболізаторів CYP2D6 концентрація R- та S-карведилолу в плазмі підвищується. Значення генотипу CYP2D6 для фармакокінетики R- та S-карведилолу було також підтримане в популяційному дослідженні фармакокінетики, в той час як інші дослідження не підтвердили це спостереження. Це вказує на те, що генетичний поліморфізм CYP2D6 може мати обмежену клінічну значущість.

Виведення

Після перорального прийому період напіввиведення Карведилолу Сандоз® дорівнює приблизно 6-10 годин. Після однократної дози 50 мг карведилолу майже 60 % дози секритується з жовчю у вигляді метаболітів та виводиться протягом 11 днів з калом. Після однократного перорального прийому тільки приблизно 16 % виводиться з сечею у вигляді карведилолу. Менше 2 % незміненої речовини виводиться з сечею. Після внутрішньовенної інфузії 12,5 мг у здорових добровольців плазмовий кліренс карведилолу становить біля 600 мл/хв, а період напіввиведення – майже 2,5 годин. У всіх осіб період напіввиведення капсули 50 мг становив приблизно 6,5 годин, що відповідає дійсному періоду напівабсорбції капсули. Після перорального прийому загальний кліренс S-карведилолу приблизно вдвічі перевищує значення R-карведилолу.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Пацієнти з порушенням функції нирок

Довгострокова терапія карведилолом не впливає на ауторегуляцію ниркової перфузії чи клубочкову фільтрацію.

У пацієнтів з гіпертензією з нирковою недостатністю не було відзначено суттєвих змін у періоді напіввиведення та максимальній концентрації в плазмі. У пацієнтів з порушенням функції нирок значення AUC зростає на 40-50 %, а ниркове виведення вихідної речовини зменшується. Проте зміни в фармакокінетичних показниках є незначними.

Кілька відкритих досліджень показали, що карведилол є ефективним засобом у пацієнтів з нирковою гіпертензією. Те саме стосується і пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, пацієнтів на діалізі та пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки. Після перорального прийому 10 мг карведилолу максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1-5 годин як у дні діалізу, так і в дні без діалізу. Через 24 години речовина не виявляється в плазмі.

Карведилол призводить до поступового зниження артеріального тиску як у дні діалізу, так і в дні без діалізу. Гіпотензивний ефект порівнянний з тим, що спостерігається у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Карведилол не виводиться при діалізі, оскільки він не проходить крізь діалізну мембрану, можливо, через дуже високий ступінь зв'язування з білками плазми.

Знання, отримані в порівняльному дослідженні у пацієнтів на гемодіалізі, показують, що карведилол перевершує дилтіазем з точки зору ефективності при тихій ішемії.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Фармакокінетичне дослідження у пацієнтів з цирозом печінки продемонструвало, що показник площі під кривою (AUC) карведилолу у пацієнтів з порушенням функції печінки зростає у 6,8 разів порівняно з таким показником у здорових осіб.

Отже карведилол протипоказаний до застосування у пацієнтів з клінічно очевидним порушенням функції печінки (див. також розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози: Особливі інструкції з підбору дози»).

Пацієнти з серцевою недостатністю

В дослідженні 24 японських пацієнтів з серцевою недостатністю кліренс R- та S- карведилолу був значно нижчим, ніж оцінюваний раніше у здорових людей. Ці результати вказують на те, що серцева недостатність має суттєвий вплив на фармакокінетику R- та S-карведилолу.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика Карведилолу Сандоз® залежить від віку пацієнтів. Концентрація карведилолу в плазмі крові пацієнтів літнього віку на 50 % вища, ніж у молодих пацієнтів. У пацієнтів літнього віку C_{max} та AUC можуть зростати. У таких випадках необхідне коригування дози.

Вік не мав суттєвого впливу на фармакокінетику карведилолу у пацієнтів з гіпертензією. В дослідженні у пацієнтів літнього віку з гіпертензією не було виявлено різниці в профілі небажаних ефектів у порівнянні з молодими пацієнтами. Подальше дослідження, в яке входили пацієнти літнього віку з ішемічною хворобою серця, не виявило жодних відмінностей для молодих пацієнтів з точки зору повідомлень про небажані явища. Тому пацієнти літнього віку не потребують коригування початкової дози.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження у дітей та підлітків показало, що кліренс, скоригований на масу тіла у дітей та підлітків, є значно вищим ніж у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія від легкого до помірного ступеня.

Профілактика серцевих нападів при хронічній стенокардії.

Лікування стабільної серцевої недостатності від легкого до важкого ступеня (клас II-IV за класифікацією NYHA) ішемічного чи кардіоміопатичного походження в комплексній терапії зі стандартним лікуванням (діуретики, дигоксин, інгібітори АПФ).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або інших допоміжних речовин в складі препарату.
- Декомпенсована хронічна серцева недостатність класу II-IV за NYHA у пацієнтів, які потребують допоміжного внутрішньовенного інотропного лікування.
- Хронічна обструктивна хвороба легень.
- Бронхіальна астма (були зареєстровані 2 летальних наслідки після астматичного статусу. Вони сталися після застосування одноразової дози).
- Алергічний риніт.
- набряк гортані.
- Легеневе серце.
- Дисфункція синусового вузла (включаючи синоатріальну блокаду).
- Тяжка гіпотензія (систоличний артеріальний тиск <85 мм рт. ст).
- Атріовентрикулярна (АВ) блокада ступеня II та III.
- Тяжка брадикардія (менше 45-50 ударів в хвилину в стані спокою).
- Кардіогенний шок.
- Серцевий напад з ускладненнями.
- Порушення функції печінки з клінічними проявами.
- Метаболічний ацидоз.
- Супутнє застосування інгібіторів MAO (крім інгібіторів MAO-B).
- Повільний метаболізм дебризохіну та мефенітоїну.
- Годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**Фармакокінетичні взаємодії*****Вплив карведилолу на фармакокінетику інших лікарських засобів***

Карведилол є як субстратом, так і інгібітором Р-глікопротеїну. Таким чином, при одночасному застосуванні карведилолу біодоступність лікарських засобів, що транспортуються за допомогою Р-глікопротеїну, може зростати. Крім того, біодоступність карведилолу може змінитись під впливом індукторів або інгібіторів Р-глікопротеїну.

Дигоксин. У деяких дослідженнях у здорових осіб та пацієнтів з серцевою недостатністю спостерігалось збільшення впливу дигоксину на 20 %. На відміну від пацієнтів жіночої статі, у пацієнтів чоловічої статі був виявлений більш виражений ефект. Тому ретельний і суворий моніторинг концентрації дигоксину в плазмі рекомендується при ініціюванні та завершенні терапії карведилолом, а також при зниженні дози (див. розділ «Особливості застосування»). Карведилол не мав впливу на внутрішньовенне введення дигоксину.

Циклоспорин. Два дослідження у пацієнтів, що перенесли трансплантацію нирки і серця, які отримували пероральний циклоспорин, показали збільшення концентрації циклоспорину в плазмі крові після початку лікування карведилолом. Карведилол очевидно збільшує вплив перорального циклоспорину приблизно на 10-20 %. Для підтримки терапевтичних рівнів циклоспорину необхідне зниження дози циклоспорину в середньому на 10-20 %. Механізм цієї взаємодії невідомий, але може включати інгібування кишкового Р-глікопротеїну. Через велику міжіндивідуальну варіабельність, рекомендується ретельно контролювати концентрацію циклоспорину в плазмі крові після початку терапії карведилолом та відкоригувати дозу циклоспорину належним чином.

Вплив інших лікарських засобів на фармакокінетику карведилолу

Інгібітори та індуктори CYP2D6, CYP1A2 та CYP2C9 можуть стереоселективно змінювати системний та/або досистемний метаболізм карведилолу, що призводить до підвищення чи зниження концентрації R- та S-карведилолу в плазмі (див. розділи «Фармакокінетика» та «Метаболізм»). Нижче наведено кілька прикладів, відзначених у пацієнтів та здорових осіб. Список не є вичерпним.

Рифампіцин. В дослідженні за участю 12 здорових добровольців під час супутнього застосування рифампіцину вплив карведилолу зменшився майже на 60 %. Було відзначено зниження впливу карведилолу на систолічний артеріальний тиск. Механізм цієї взаємодії невідомий, але може базуватися на індукуванні кишкового Р-глікопротеїну рифампіцином. У пацієнтів, які отримують супутньо карведилол з рифампіцином, необхідно ретельно контролювати бета-блокуючу активність.

Аміодарон. У пацієнтів з серцевою недостатністю, які одночасно приймають карведилол та аміодарон, найнижчі концентрації R- та S-карведилолу знизились в 2,2 рази порівняно з пацієнтами, які отримували карведилол у вигляді монотерапії. Вплив на S-карведилол приписується дезетиламідарону, метаболіту аміодарона, який є потужним інгібітором CYP2C9. Дослідження *in vitro* на печінкових мікросомах людини показало, що аміодарон і дезетиламідарон інгібують окислення R- та S-карведилолу. У пацієнтів, які отримують комбіноване лікування карведилолом і аміодароном, рекомендується моніторинг бета-блокуючої активності.

Флуоксетин та пароксетин. В рандомізованому перехресному дослідженні у 10 пацієнтів з серцевою недостатністю супутнє застосування флуоксетину, потужного інгібітору CYP2D6, призвело до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу з 77 %-ним збільшенням середнього значення AUC₀₋₁₂ R(+)-енантіомера та до статистично значущого збільшення значення AUC S(-)-енантіомера на 35 % порівняно з групою плацебо. Проте, між групами лікування не було відзначено відмінностей в побічних реакціях, артеріальному тиску або частоті серцевих скорочень. Вплив однократної дози пароксетину, потужного CYP2D6-інгібітору, на фармакокінетику перорального карведилолу вивчали у 12 здорових осіб після прийому пероральної однократної дози. Незважаючи на значне збільшення впливу R- та S-карведилолу, у цих здорових осіб не були відзначені клінічні ефекти.

Фармакодинамічні взаємодії

Інсулін та пероральні гіпоглікемічні засоби: Ефекти інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів можуть посилитись. Симптоми гіпоглікемії можуть бути замасковані або ослаблені (особливо тахікардія). Пацієнтам з діабетом рекомендується регулярний контроль глюкози в крові (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Дигоксин. Комбіноване застосування бета-блокаторів та дигоксину може призвести до адитивного подовження часу атріо-вентрикулярної провідності.

Верапаміл, дилтіазем, аміодарон та інші протиаритмічні засоби. Як і інші бета-блокатори, пероральні блокатори кальцієвих каналів типу верапамілу та дилтіазему, аміодарон та інші протиаритмічні засоби мають використовуватися з обережністю, оскільки при комбінованому застосуванні ризик порушень АВ-провідності може зрости. Під час лікування Карведилолом Сандоз® не слід вводити блокатори кальцієвих каналів та протиаритмічні засоби внутрішньовенно.

Препарати, які зменшують рівень катехоламінів. Слід ретельно контролювати пацієнтів, які приймають як препарати з бета-блокуючими властивостями, так і препарати, які зменшують рівень катехоламінів (наприклад, резерпін та інгібітори моноаміноксидази), через появу ознак гіпотензії та/або тяжкої брадикардії.

Гіпотензивні препарати. Як у випадку інших бета-блокаторів, Карведилол Сандоз® може потенціювати ефекти або побічні ефекти інших препаратів з гіпотензивною дією.

Ніфедипін. При супутньому застосуванні ніфедипіну та Карведилолу Сандоз® може виникнути серйозне зниження артеріального тиску.

Клонідин. Супутнє застосування клонідину з препаратами з бета-блокуючими властивостями може потенціювати ефекти зниження артеріального тиску і серцевого ритму. Коли існує необхідність у припиненні супутнього лікування препаратами з бета-блокуючими властивостями та клонідином, спочатку слід припинити застосування бета-блокатору. Доза клонідину може бути знижена через кілька днів після завершення лікування Карведилолом Сандоз®.

Одочасний прийом Карведилолу Сандоз® та *серцевих глікозидів* може подовжувати час атріовентрикулярної провідності: інгібітори окислювального метаболізму (наприклад, циметидин) збільшують плазмові рівні Карведилолу Сандоз® (AUC карведилолу збільшилось на 30 %).

Анестетики. Через синергічні негативні інотропні і гіпотензивні ефекти Карведилолу Сандоз® та анестетиків під час анестезії рекомендується ретельний моніторинг основних показників життєдіяльності.

НПЗЗ. Одочасне застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) може підвищити артеріальний тиск та вплинути на його контроль.

Бета-агоністичні бронходилататори. Некардіоселективні бета-блокатори протидіють впливу бронходилататора на бета-агоністичні бронходилататори. Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів.

Анестезія та серйозне хірургічне втручання

Якщо існує необхідність в продовженні застосування Карведилолу Сандоз® в періопераційному періоді, слід з особливою обережністю використовувати анестетики, які пригнічують функцію міокарда, наприклад, ефір, циклопропан та трихлоретилен. Для отримання інформації щодо лікування брадикардії та гіпотензії див. розділ «Передозування».

Особливості застосування.

Слід з особливою обережністю застосовувати препарат при наступних станах:

- Дитячий вік.
- Лабільна або вторинна гіпертензія.
- Нестабільна стенокардія.
- Повна блокада ніжки пучка Гіса.
- Термінальна стадія перфузії периферичних артерій (наприклад, синдрому Рейно), оскільки бета-блокатори можуть спричинити появу або загострення симптомів артеріальної недостатності.
- Нещодавній інфаркт міокарда.
- Тенденція до зниження артеріального тиску при зміні положення (ортостаз).
- Пацієнти, які супутньо отримують певні гіпотензивні препарати (блокатори α_1 -рецепторів).

Гіперчутливість

При застосуванні бета-блокаторів існує ризик підвищення чутливості до алергенів та частоти виникнення серйозних реакцій гіперчутливості (наприклад, порушення серцево-судинної регуляції, бронхоспазм, задишка, шок) у пацієнтів з серйозними реакціями гіперчутливості в анамнезі та пацієнтів, які проходять десенсибілізаційну терапію. Тому в таких випадках рекомендується застосовувати препарат з обережністю.

Тяжкі шкірні реакції (SCAR)

Під час лікування карведилолом були зареєстровані дуже рідкісні випадки тяжких шкірних небажаних реакцій, таких як токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та синдром Стівенса-Джонсона (ССД) (див. розділ «Побічні реакції»). Карведилол не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на тяжкі шкірні реакції, що можуть бути пов'язані з карведилолом.

Псоріаз

Пацієнтам з псоріазом в анамнезі слід призначати бета-блокатори, в тому числі Карведилол Сандоз[®], тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Синдром відміни

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутньою ішемічною хворобою серця, які потребують припинення застосування Карведилолу Сандоз[®], слід поступово знижувати дозу, що стосується і всіх інших бета-блокаторів.

Брадикардія

В клінічних дослідженнях у 2 % пацієнтів з гіпертензією та 9 % пацієнтів з серцевою недостатністю спостерігалась брадикардія. Якщо частота серцевих скорочень падає нижче 55 хв/хв, дозу слід знизити. Артеріальна гіпотензія була зареєстрована у 9,7 % і втрата свідомості – у 3,4 % пацієнтів з серцевою недостатністю, а відповідні показники у пацієнтів, які отримували плацебо, дорівнювали 3,6 % та 2,5 % відповідно. Ризик появи таких ефектів був найвищим у перші 30 днів лікування. Цей період відповідає фазі титрування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів літнього віку високий артеріальний тиск може знизитися після першого прийому Карведилолу Сандоз[®].

Гіпертиреоз

Завдяки бета-блокуючій активності карведилол може маскувати симптоми гіпертиреозу, такі як тахікардія. При раптовій відміні препарату можливе посилення гіпертиреозу і розвиток гіпертиреоїдного кризи.

Цукровий діабет

Особливо ретельний моніторинг необхідний для пацієнтів із цукровим діабетом, оскільки лікування Карведилолом Сандоз[®] може впливати на рівень глюкози у крові. Пацієнтів з цукровим діабетом слід поінформувати про те, що Карведилол Сандоз[®] може посилити резистентність до інсуліну та маскувати або послаблювати симптоми гіпоглікемії, особливо тахікардію. Неселективні бета-блокатори можуть загострити гіпоглікемію, індуковану інсуліном, та затримати нормалізацію рівня глюкози у сироватці крові. Слід регулярно перевіряти рівень глюкози в крові, та, у разі необхідності, коригувати дози інсуліну або пероральних протидіабетичних препаратів.

У пацієнтів з серцевою недостатністю та супутнім цукровим діабетом лікування Карведилолом Сандоз[®] може призвести до загострення гіперглікемії, що вимагає посилення гіпоглікемічної терапії. Рекомендується уважно стежити за рівнем глюкози в крові при застосуванні Карведилолу Сандоз[®], коригувати дози або, за необхідності, припинити прийом препарату.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом, що не потребує застосування інсуліну, карведилол не впливав на рівні глюкози в крові натщесерце та після їжі, а також на глікозильований гемоглобін A_{1c}. Також не потрібне було коригування дози протидіабетичних препаратів.

У пацієнтів з діабетом, що не потребували інсуліну, карведилол не мав статистично значущого впливу на результати тесту на толерантність до глюкози. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету зі зменшеною інсуліновою реакцією (метаболічним синдромом) карведилол трохи покращив інсулінову реакцію. Те саме спостерігалось у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом, що не потребували інсуліну.

Контактні лінзи

Пацієнти, які користуються контактними лінзами, мають бути поінформовані про можливе зменшення сльозовиділення.

Серцева недостатність

Під час фази титрування Карведилолу Сандоз[®] у пацієнтів з серцевою недостатністю були зареєстровані випадки наростання симптомів серцевої недостатності, поява набряків. Якщо

виникають такі симптоми, дозу діуретиків слід підвищити, тоді як доза Карведилолу Сандоз® має залишатися незмінною до стабілізації стану пацієнта. Може знадобитися тимчасове зниження дози Карведилолу Сандоз® або припинення лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнтам з декомпенсованою серцевою недостатністю, які вже отримують дигіталіс (наприклад, дигоксин), діуретики та/або інгібітори АПФ, слід з обережністю призначати Карведилол Сандоз®, оскільки дигіталіс та Карведилол Сандоз® можуть уповільнювати атріо-вентрикулярну провідність, а Карведилол Сандоз® може збільшити рівень дигіталісу (див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Функція нирок при серцевій недостатності

Під час лікування карведилолом у пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю та низьким артеріальним тиском (систолическим артеріальним тиском <100 мм рт. ст), ішемічною хворобою серця чи іншими судинними порушеннями та/або нирковою недостатністю спостерігалось зворотне погіршення функції нирок. Після припинення застосування засобу показники функції нирок повернулись до вихідних рівнів. Під час фази титрування слід контролювати стан функції нирок у пацієнтів з серцевою недостатністю за наявності факторів ризику. Якщо спостерігається погіршення, слід знизити дозу або припинити лікування.

Феохромоцитома

Пацієнтам з феохромоцитомою слід призначати Карведилол Сандоз® лише за умови достатнього блокування α -рецепторів. Хоча Карведилол Сандоз® поєднує в собі ці дві фармакологічні властивості, дотепер немає відповідного досвіду. Тому слід з обережністю застосовувати Карведилол Сандоз® у пацієнтів з феохромоцитомою.

Стенокардія Принцметала

Препарати з неселективною бета-блокуючою активністю можуть спровокувати біль у грудях у пацієнтів зі стенокардією Принцметала. Клінічний досвід застосування карведилолу у таких пацієнтів відсутній, хоча альфа-блокуюча активність карведилолу може запобігти розвитку таких симптомів. Однак слід з обережністю застосовувати Карведилол Сандоз® у пацієнтів з підозрою на наявність стенокардії Принцметала.

Хронічне обструктивне захворювання легенів

β -блокатори можуть посилювати бронхіальну обструкцію, тому пацієнтам із хронічним захворюванням легенів не рекомендується застосовувати ці препарати. Карведилол Сандоз®, тим не менше, можна з обережністю можна призначати пацієнтам зі слабо вираженим захворюванням легенів при неефективності інших препаратів. При призначенні Карведилолу Сандоз® слід з обережністю використовувати найменшу ефективну дозу, щоб зменшити інгібування ендогенних та екзогенних β -антагоністів. Через збільшення опору дихальних шляхів може виникнути утруднення дихання.

Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легенів були зареєстровані для участі в клінічних дослідженнях, якщо вони не потребували пероральних та інгаляційних препаратів для лікування цього захворювання. Необхідно суворо дотримуватися рекомендованої дози, яка має бути зменшена як тільки з'являється підозра на бронхоспазм під час фази титрування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Під час лікування карведилолом іноді спостерігалось легке пошкодження клітин печінки. У контрольованих дослідженнях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією частота виникнення порушення функції печінки, зареєстрованої побічної реакції, становила 1,1 % (13 з 1142 осіб) у пацієнтів, які отримували карведилол, і 0,9 % (4 з 462 осіб) у пацієнтів, які отримували плацебо. Один пацієнт, який отримував карведилол у плацебо-контрольованому дослідженні, був виключений через дисфункцію печінки.

У контрольованих дослідженнях у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю частота порушення функції печінки, зареєстрованого побічного ефекту, становила 5,0 % (38 з 765 осіб)

у пацієнтів, які отримували карведилол, і 4,6 % (20 з 437 осіб) пацієнтів, які отримували плацебо.

Трьох пацієнтів, яких лікували карведилолом (0,4 %), і двох пацієнтів, яких лікували плацебо (0,5 %), виключили з плацебо-контрольованих досліджень через дисфункцію печінки.

Було встановлено, що пошкодження печінки є зворотним і виникає у вигляді незначних клінічних симптомів після короткої та тривалої терапії. Не було зареєстровано жодного летального наслідку від дисфункції печінки. Лабораторні тести слід проводити за перших симптомів/ознак дисфункції печінки (наприклад, свербіж, потемніння сечі, стійкої анорексії, жовтяниці, болю при пальпації у верхньому правому квадранті або нез'ясованих грипоподібних симптомів). Якщо значення лабораторних показників пацієнта підтверджують наявність пошкодження печінки або жовтяниці, слід припинити прийом карведилолу і не відновлювати лікування.

Пацієнту слід надати такі рекомендації:

- не слід переривати або припиняти лікування Карведилолом Сандоз[®] без консультації з лікарем;
- пацієнти з серцевою недостатністю мають звернутися до лікаря, якщо вони помітять ознаки чи симптоми загострення серцевої недостатності (збільшення маси тіла чи задишку);
- пацієнти можуть страждати від зниження артеріального тиску під час стояння, що може призвести до запаморочення, а в окремих випадках до втрати свідомості; такі пацієнти повинні сісти або лягти в разі появи таких симптомів;
- пацієнти, що страждають від втоми та запаморочення, не повинні керувати автотранспортом або виконувати небезпечні завдання; це також стосується всіх пацієнтів на початку лікування і в період титрування дози;
- пацієнти повинні звернутися до лікаря, якщо помічають запаморочення або втрату свідомості під час фази титрування;
- слід приймати Карведилол Сандоз[®] під час їжі;
- хворі на цукровий діабет повинні повідомляти лікаря про кожну зміну рівня глюкози в крові;
- пацієнти, які користуються контактними лінзами, мають бути поінформовані про можливе зменшення сльозовиділення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід використання карведилолу у вагітних жінок обмежений. Дослідження на тваринах показують репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий.

За відсутності абсолютної необхідності карведилол не слід використовувати під час вагітності.

Бета-блокатори зменшують плацентарну перфузію, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плоду, викидня або передчасних пологів. Крім того, у плоду і новонародженого можуть спостерігатися несприятливі наслідки (особливо гіпоглікемія та брадикардія). Новонароджені у постнатальному періоді можуть піддаватися збільшеному ризику серцевих та легневих ускладнень. Дослідження на тваринах не надали доказів тератогенності карведилолу.

Карведилол протипоказаний в період годування груддю. Під час лікування карведилолом годування груддю слід припинити. Дослідження на тваринах продемонстрували, що карведилол та/або його метаболіти екскретуються в молоко щурів. Невідомо, чи карведилол екскретується в грудне молоко людини. Більшість β-блокаторів, зокрема ліпофільних речовин, потрапляють в людське молоко у різних кількостях.

Лікування β-блокаторами має бути припинене за 72-48 годин до очікуваної дати народження. Якщо це неможливо, потрібно стежити за новонародженими протягом перших 48-72 годин життя.

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

Такі дослідження не проводились. Через можливі побічні реакції (наприклад, запаморочення, стомлюваність) при лікуванні Карведилолом Сандоз® слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з потенційно небезпечними механізмами. Особливу увагу слід приділяти на початку лікування, після підвищення дози, при застосуванні інших лікарських засобів або при поєднанні з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна гіпертензія

Дорослі

Початкова доза становить 12,5 мг один раз на добу протягом перших двох днів. Після цього рекомендується лікування із використанням дози 25 мг один раз на добу. Якщо ефект недостатній, добову дозу можна поступово підвищувати до 50 мг за один чи два прийоми на добу (щонайменше через 2 тижні). Максимальна доза при гіпертензії становить 50 мг.

Пацієнти літнього віку

Початкова доза: 12,5 один раз на добу. Для деяких пацієнтів цієї дози достатньо для належного контролю артеріального тиску. Якщо ефект недостатній, добову дозу можна поступово підвищувати максимум до 50 мг за один чи два прийоми на добу.

Стенокардія

Початкова доза становить 12,5 мг двічі на добу протягом перших двох днів. Після цього рекомендується лікування із використанням дози 25 мг двічі на добу. Якщо ефект недостатній, добову дозу можна поступово підвищувати максимум до 100 мг за два прийоми (з інтервалом щонайменше кожні 2 тижні).

Пацієнти літнього віку

Зазвичай не слід перевищувати дозу 25 мг двічі на добу.

Лікування серцевої недостатності від легкого до тяжкого ступеня (класу II-IV за NYHA)

Слід підбирати дозу індивідуально й ретельно контролювати стан пацієнта під час фази титрування.

Дозу дигіталісу, діуретиків та інгібіторів АПФ слід стабілізувати до початку лікування засобом Карведилол Сандоз®.

Рекомендована доза на початку лікування становить 3,125 мг двічі на добу протягом двох тижнів. Якщо ця доза добре переноситься, її можна поступово підвищувати (з інтервалом щонайменше кожні 2 тижні) до 6,25 мг двічі на добу, а після цього – до 12,5 мг двічі на добу (2 рази по 1 таблетці Карведилолу Сандоз® 12,5 мг) і нарешті – до 25 мг двічі на добу (2 рази по 1 таблетці Карведилолу Сандоз® 25 мг). Дозу необхідно титрувати до до найвищої дози, яку добре переносить пацієнт.

Максимальна рекомендована доза становить 25 мг двічі на добу у пацієнтів з масою тіла до 85 кг та 50 мг двічі на добу у пацієнтів з масою тіла більше 85 кг.

Перед підвищенням дози лікар має оглянути пацієнта з метою виявлення симптомів загострення серцевої недостатності, вазодилатації (втрати артеріального тиску, запаморочення) або брадикардії. Тимчасові загострення серцевої недостатності або при появі набряків слід лікувати із супутнім застосуванням підвищених доз діуретиків. Тим не менш може знадобитись зниження дози Карведилолу Сандоз® або тимчасове припинення лікування. Якщо Карведилол Сандоз® був відмінений протягом більше двох тижнів, терапія повинна бути поновлена з використанням дози 3,125 мг з поступовим підвищенням (з інтервалом щонайменше кожні 2 тижні), як описано вище. Симптоми вазодилатації спочатку слід лікувати зниженням дози діуретиків. Якщо симптоми зберігаються, дозу інгібіторів АПФ слід знизити з наступним зниженням дози Карведилолу Сандозу®. За таких обставин не можна підвищувати дозу Карведилолу Сандоз®, доки не припиняться симптоми загострення серцевої

недостатності та вазодилатації.

Особливі інструкції з підбору дози

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю та порушенням функції нирок

Необхідна доза має бути визначена окремо для кожного пацієнта. Згідно з фармакокінетичними показниками Карведилолу Сандоз® пацієнти з серцевою недостатністю і помірним та тяжким порушенням функції нирок не потребують коригування дози Карведилолу Сандоз® (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

При клінічних проявах порушення функції печінки застосування Карведилолу Сандоз® протипоказане (див. також розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Таблетки не обов'язково приймати разом з їжею. Проте, пацієнти з серцевою недостатністю повинні приймати таблетки з їжею, щоб уповільнити абсорбцію та зменшити частоту ортостатичних ефектів. Лікування Карведилолом Сандоз® зазвичай є тривалим. Як і у випадку з іншими β-блокаторами, відміна карведилолу не повинна бути різкою, а відбуватися шляхом зниження дози протягом кількох днів (наприклад, зниження дози наполовину з 3-денними інтервалами). Це особливо важливо для пацієнтів з супутньою ішемічною хворобою серця.

Діти

Безпеку та ефективність Карведилолу Сандоз® у пацієнтів віком до 18 років не досліджували. Застосування Карведилолу Сандоз® дітям не рекомендується.

Передозування.

Симптоми

Передозування може спричинити тяжку артеріальну гіпотензію, брадикардію, серцеву недостатність, кардіогенний шок та зупинку серця. Крім того, можуть виникнути порушення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості, а також генералізовані судоми.

Лікування

Окрім звичайних лікувальних заходів, необхідно контролювати показники життєдіяльності пацієнта та, за необхідності, коригувати їх в умовах інтенсивної терапії. В певних випадках може знадобитись штучна вентиляція легень.

Абсорбція карведилолу в шлунково-кишковому тракті може зменшитись при промиванні шлунка, застосуванні активованого вугілля та проносних засобів.

Слід покласти хворого на спину.

В якості антидоту можна застосовувати такі засоби:

При брадикардії

атропін: 0,5-2 мг внутрішньовенно; брадикардія, рефрактерна до лікування, може потребувати використання кардіостимулятора.

При гіпотензії та стані шоку

За необхідності замінники плазми та симпатоміметики.

Бета-блокуючий ефект Карведилолу Сандоз® може бути ослаблений і реверсований шляхом повільного в/в введення симпатоміметиків у різних дозах, залежно від маси тіла, таких як ізопреналін, добутамін, орципреналін або адреналін. Цей ефект залежить від дози. При необхідності введення препаратів з позитивною ізотропною дією призначати інгібітори фосфодіестерази, наприклад міліринону.

При необхідності можна вводити глюкагон (від 1 до 10 мг в/в) з подальшою тривалою інфузією від 2 до 5 мг/год.

Якщо периферична вазодилатація є переважною реакцією інтоксикації, під час безперервного контролю серцево-судинних захворювань може знадобитися прийом норепінефрину або

норадреналіну.

У випадку бронхоспазмів слід застосовувати β -симпатоміметики (у вигляді інгаляцій або в/в введення у разі недостатнього ефекту) або в/в амінофілін у вигляді повільної ін'єкції чи інфузії. При судомах внутрішньовенно повільно вводити діазепам або клоназепам.

Карведилол не можна вивести за допомогою діалізу, оскільки діюча речовина не діалізується, ймовірно, через високий ступінь зв'язування з білками плазми.

Важлива примітка

Оскільки при тяжкому передозуванні із симптоматикою шоку можливе подовження періоду напіввиведення препарату з депо, необхідно продовжувати підтримуючу терапію досить тривалий час. Тривалість підтримуючої дезінтоксикаційної терапії залежить від тяжкості передозування, її слід продовжувати до стабілізації стану хворого.

Побічні реакції.

Частота появи побічних реакцій не залежить від дози, за винятком запаморочення, порушення зору та брадикардії.

Частота побічних реакцій оцінюється таким чином:

Дуже часті $\geq 1/10$; часті $\geq 1/100 - < 1/10$; нечасті $\geq 1/1000 - < 1/100$; поодинокі $\geq 1/10000 - < 1/1000$; рідкісні $< 1/10000$.

Порушення крові та лімфатичної системи

Часті: анемія.

Поодинокі: тромбоцитопенія.

Рідкісні: лейкопенія.

З боку серцево-судинної системи

Дуже часті: серцева недостатність.

Часті: брадикардія, набряк, гіперволемія, затримка рідини.

Нечасті: атріовентрикулярна блокада, стенокардія.

З боку органів зору

Часті: порушення зору, зменшена сльозотеча (сухість в очах), подразнення очей.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часті: нудота, діарея, блювота, диспепсія, біль у животі.

Нечасті: запор.

Поодинокі: сухість в роті.

Загальні розлади:

Дуже часті: астенія (втомлюваність).

Часті: набряк, біль.

З боку гепатобіліарної системи

Рідкісні: підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ).

З боку імунної системи

Рідкісні: гіперчутливість (алергічні реакції).

Інфекції та інвазії

Часті: пневмонія, бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів

З боку обміну речовин та харчування

Часті: збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія, порушення контролю глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з наявним діабетом.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини

Часті: біль в кінцівках.

З боку нервової системи

Дуже часті: запаморочення, головний біль.

Часті: непритомність, переднепритомний стан.

Нечасті: парестезія.

Психіатричні розлади

Часті: депресія, пригнічений настрій.

Нечасті: розлади сну, кошмари, галюцинації, втрата свідомості.

Рідкісні: психоз.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Часті: печінкова недостатність та відхилення функції нирок у пацієнтів з дифузним судинним захворюванням та/або нирковою недостатністю.

Поодинокі: порушення сечовипускання.

Рідкісні: нетримання сечі у жінок.

З боку репродуктивної системи та молочної залози

Нечасті: еректильна дисфункція.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння

Часті: задишка, набряк легень, астма у схильних до цього пацієнтів.

Поодинокі: закладеність носа.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасті: шкірні реакції (напр., алергічна екзантема, дерматит, кропив'янка, свербіж, псоріатичні і лишайні шкірні ураження).

Рідкісні: тяжкі шкірні реакції (напр., мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).

З боку судин

Дуже часті: артеріальна гіпотензія.

Часті: ортостатична гіпотензія, порушення периферичного кровообігу (холодні кінцівки, захворювання периферичних судин, загострення переміжної кульгавості та синдром Рейно), артеріальна гіпертензія.

Опис окремих побічних реакцій

Запаморочення, непритомність, головний біль та астенія, як правило, мають легкий характер і частіше виникають на початку лікування.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю погіршення серцевої недостатності та затримки рідини можуть виникати під час підвищення доз карведилолу (див. розділ «Попередження та запобіжні заходи»).

Серцева недостатність була поширеним небажаним явищем у пацієнтів, які отримували плацебо та карведилол (14,5 % та 15,4 % відповідно), у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда.

Зворотне погіршення функції нирок спостерігалось під час терапії карведилолом у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском, ішемічною хворобою серця і дифузною судинною хворобою та/або фоною серцевою недостатністю (див. розділ «Попередження та запобіжні заходи»).

Крім того, спостерігалось таке:

- збільшення кількості скарг у пацієнтів з переміжною кульгавістю або синдромом Рейно,
- погіршення діагностованої серцевої недостатності в окремих випадках,
- легке пошкодження печінки (поодинокі випадки) (див. розділ «Особливості застосування»),
- шкірні ураження подібні до уражень при червоному плоскому лишайі,

- ініціювання чи загострення псоріазу,
- через можливе збільшення опору дихальних шляхів у пацієнтів зі схильністю до бронхоспастичних реакцій можуть виникнути труднощі з диханням або напади астми (див. розділ «Особливості застосування»).

Постреєстраційний досвід

Протягом періоду постреєстраційного застосування карведилолу були зареєстровані такі побічні реакції. Оскільки повідомлення про ці реакції надходять від груп пацієнтів, кількість яких невідома, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту та/або визначити причинний зв'язок із впливом лікарського засобу.

Порушення з боку обміну речовин і харчування

Завдяки своїм β -блокуючим властивостям препарат може спричинити виникнення латентного діабету, погіршення проявів існуючого діабету та порушення контролю рівнів глюкози в крові (див. розділ «Попередження та запобіжні заходи»). Спостерігалась порушення регулювання рівня глюкози в крові (гіпоглікемія).

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Алопеція. Тяжкі небажані шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів

В окремих випадках повідомлялось про нетримання сечі у жінок. Симптом зникає після припинення застосування лікарського засобу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати блістер в оригінальній коробці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Отто-вон-Гюріке-Аллее 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
Іванченко А.А./
29.08.23