

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДИЛАТРЕНД® (DILATREND®)

Регистрационный номер

П N 015353/01

Торговое название препарата

Дилатренд®

Международное непатентованное название

Карведилол

Лекарственная форма

Таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: карведилол 6.25 мг, 12.5 мг или 25 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, сахароза, повидон К25, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (E172) (таблетки 6.25 мг и 12.5 мг), краситель железа оксид красный (E172) (таблетки 12.5 мг).

Описание

Таблетки 6.25 мг: круглые таблетки желтого цвета, слегка мраморные, с двухсторонней риской. На одной стороне таблетки гравировка «В» и «М» по разные стороны риски, на другой стороне таблетки гравировка «F» и «1» по разные стороны риски. Размер таблеток: диаметр 6.9-7.1 мм, толщина 2.2-2.6 мм.

Таблетки 12.5 мг: круглые таблетки светло-коричневого цвета, мраморные, с двухсторонней риской. На одной стороне таблетки гравировка «В» и «М» по разные стороны риски, на другой стороне таблетки гравировка «Н» и «3» по разные стороны риски. Размер таблеток: диаметр 6.9-7.1 мм, толщина 2.2-2.6 мм.

Таблетки 25 мг: круглые таблетки от белого до бледно-желтовато-бежевого цвета, слегка мраморные, с двухсторонней риской. На одной стороне таблетки гравировка «В» и «М» по разные стороны риски, на другой стороне таблетки гравировка «D» и «5» по разные стороны риски. Размер таблеток: диаметр 6.9-7.1 мм, толщина 2.0-2.4 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Альфа- и бета- адреноблокатор

Код АТХ [C07AG02]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Карведилол – блокатор α_1 -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов, оказывает органопротективный эффект, является антиоксидантом, устраняющим свободные кислородные радикалы, обладает антипролиферативным действием в отношении гладкомышечных клеток стенок сосудов.

Карведилол представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α -адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами. Бета-адреноблокирующее действие карведилола носит неселективный характер и обусловлено левовращающим S(-) стереоизомером.

Карведилол не имеет внутренней симпатомиметической активности и, подобно пропранололу, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Блокируя бета-адренорецепторы, он снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшая высвобождение ренина, поэтому задержка жидкости (характерная для селективных альфа-адреноблокаторов) возникает редко.

Селективно блокируя α_1 -адренорецепторы, карведилол снижает общее периферическое сосудистое сопротивление.

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

Эффективность

Артериальная гипертензия

У больных артериальной гипертензией карведилол снижает артериальное давление (АД) за счет сочетанной блокады β - и α_1 -адренорецепторов. Снижение АД не сопровождается одновременным увеличением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме неселективных бета-адреноблокаторов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) несколько уменьшается. Почечный кровоток и функция почек у больных с артериальной гипертензией сохраняются. Показано, что карведилол не изменяет ударный объем крови и уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление; не нарушает кровоснабжение органов и периферический кровоток, в том числе в скелетной мускулатуре, предплечьях, нижних конечностях, кожных покровах, головном мозге и сонной артерии. Похолодание конечностей и повышенная утомляемость во время физической нагрузки отмечаются редко. Гипотензивный эффект карведилола при артериальной гипертензии сохраняется в течение длительного времени.

Ишемическая болезнь сердца

У больных ишемической болезнью сердца карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие (увеличение общей продолжительности физической нагрузки, времени до развития депрессии сегмента ST глубиной 1 мм и времени до возникновения приступа стенокардии), сохраняющиеся при длительной терапии. Карведилол достоверно снижает потребность миокарда в кислороде и активность симпатoadреналовой системы. Также уменьшает преднагрузку (давление заклинивания в легочной артерии и легочное капиллярное давление) и постнагрузку (общее периферическое сосудистое сопротивление).

Хроническая сердечная недостаточность

Карведилол снижает показатель смертности и уменьшает частоту госпитализаций, уменьшает симптоматику и улучшает функцию левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза. Эффекты карведилола являются дозозависимыми.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь карведилол быстро всасывается. Карведилол является субстратом белка-переносчика, выполняющего роль насоса в просвете кишечника, гликопротеина Р. Гликопротеин Р играет главную роль в биодоступности определенных лекарственных средств. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 1 час. Абсолютная биодоступность карведилола составляет примерно 25%.

Распределение

Карведилол обладает высокой липофильностью. Около 98-99% карведилола связывается с белками плазмы крови. Его объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг.

Метаболизм

Карведилол подвергается биотрансформации в печени путем окисления и конъюгации с образованием ряда метаболитов. 60-75% абсорбированного препарата метаболизируется при «первом прохождении» через печень. Показано существование кишечно-печеночной циркуляции исходного вещества.

Метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. R стереоизомер метаболизируется в основном с помощью CYP2D6 и CYP1A2, а S стереоизомер – в основном с помощью CYP2D9 и в меньшей степени с помощью CYP2D6. К другим изоферментам P450, участвующим в метаболизме карведилола, относятся CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19. Максимальная концентрация R стереоизомера в плазме приблизительно в 2 раза превышает такую для S стереоизомера.

R стереоизомер метаболизируется главным образом путем гидроксирования. У медленных метаболизаторов CYP2D6 возможно увеличение плазменной концентрации карведилола, в первую очередь, R стереоизомера, что выражается в увеличении альфа-адреноблокирующей активности карведилола.

В результате деметилирования и гидроксирования фенольного кольца образуются 3 метаболита (их концентрации в 10 раз ниже, чем концентрация исходного вещества) с бета-адреноблокирующей активностью (у 4'-гидроксифенольного метаболита она примерно в 13 раз сильнее, чем у самого карведилола). 3 активных метаболита обладают менее выраженными вазодилатирующими свойствами, чем карведилол. 2 из гидроксикарбазольных метаболитов карведилола являются чрезвычайно мощными антиоксидантами, причем их активность в этом отношении в 30-80 раз превышает такую у карведилола.

Выведение

Период полувыведения карведилола составляет около 6 часов, плазменный клиренс - около 500-700 мл/мин. Выведение происходит главным образом через кишечник, основной путь выведения – с желчью. Небольшая часть дозы выводится почками в виде различных метаболитов.

Фармакокинетика у особых групп больных

Больные с нарушением функции почек

При длительной терапии карведилолом интенсивность почечного кровотока сохраняется, скорость клубочковой фильтрации не изменяется.

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

Карведилол является эффективным средством для лечения больных с реноваскулярной артериальной гипертензией, в том числе у пациентов с хронической почечной недостаточностью, а также у больных, находящихся на гемодиализе или перенесших пересадку почки. Карведилол вызывает постепенное снижение АД как в день проведения диализа, так и в дни без диализа, причем его гипотензивный эффект сопоставим с таковым у больных с нормальной функцией почек. В ходе проведения диализа карведилол не выводится, поскольку не проходит через диализную мембрану, вероятно, благодаря тому, что сильно связывается с белками плазмы крови.

На основании результатов, полученных в сравнительных исследованиях у пациентов, находящихся на гемодиализе, сделан вывод о том, что карведилол является более эффективным с лучшей переносимостью по сравнению с блокаторами «медленных» кальциевых каналов.

Больные с нарушением функции печени

У больных с циррозом печени системная биодоступность препарата увеличивается на 80% вследствие уменьшения выраженности метаболизма при «первом прохождении» через печень. Следовательно, карведилол противопоказан больным с клинически манифестным нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Больные с сердечной недостаточностью

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

Больные пожилого и старческого возраста

Возраст не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику карведилола у больных артериальной гипертензией. Согласно данным клинических исследований, переносимость карведилола у пациентов с артериальной гипертензией или ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста не отличается от таковой у пациентов более молодого возраста.

Дети

Данные по фармакокинетики препарата у пациентов до 18 лет в настоящее время ограничены.

Больные сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией карведилол не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) или дозу гипогликемических средств для приема внутрь. В некоторых клинических исследованиях было показано, что у больных сахарным диабетом 2 типа карведилол не вызывает снижения толерантности к глюкозе. У больных артериальной гипертензией, имевших инсулинорезистентность (синдром X), но без сопутствующего сахарного диабета, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные результаты были получены у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Показания

Артериальная гипертензия

Эссенциальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами, например, блокаторами «медленных» кальциевых каналов или диуретиками).

Ишемическая болезнь сердца (в том числе у больных с нестабильной стенокардией и безболевой ишемией миокарда).

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение стабильной и симптоматической легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II-IV Ф.К. в соответствии с Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов, NYHA) ишемического или неишемического генеза в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретиками, с или без сердечных гликозидов (стандартная терапия), при отсутствии противопоказаний.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к карведилолу или любому компоненту препарата; острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных средств; клинически значимое нарушение функции печени; возраст до

18 лет (эффективность и безопасность препарата Дилатренд® не установлены); атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением больных с искусственным водителем ритма); выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин); синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду); выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.); кардиогенный шок; анамнестические указания на бронхоспазм и бронхиальную астму; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

Беременность и период кормления грудью

Бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может привести к внутриутробной гибели плода и преждевременным родам. Кроме того, у плода и новорожденного могут возникать нежелательные реакции (в частности, гипогликемия и брадикардия, осложнения со стороны сердца и легких). Исследования на животных не выявили у карведилола тератогенного эффекта.

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

У животных карведилол и его метаболиты проникают в грудное молоко. Данные о проникновении карведилола в грудное молоко у человека отсутствуют, поэтому, если прием препарата необходим в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

Эссенциальная гипертензия

Рекомендованная начальная доза составляет 12.5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня проведения терапии, затем по 25 мг 1 раз в сутки. При необходимости в дальнейшем дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до максимальной рекомендованной дозы 50 мг 1 раз в сутки (или разделенной на 2 приема).

Ишемическая болезнь сердца

Рекомендованная начальная доза составляет 12.5 мг 2 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг 2 раза в сутки. При необходимости впоследствии дозу можно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до высшей суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача. У больных, получающих сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, следует скорректировать их дозы до начала лечения препаратом Дилатренд®.

Рекомендованная начальная доза составляет 3.125 мг (1/2 таблетки по 6.25 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель, до 6.25 мг 2 раза в сутки, затем до 12.5 мг 2 раза в сутки, потом до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится больным. Рекомендованная максимальная доза – 25 мг 2 раза в сутки для всех больных с тяжелой хро-

нической сердечной недостаточностью и для больных с легкой и умеренной степенью хронической сердечной недостаточности с массой тела пациента менее 85 кг. У пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью и массой тела более 85 кг – рекомендованная максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Перед каждым увеличением дозы врач должен осмотреть больного для выявления возможного нарастания симптомов хронической сердечной недостаточности или вазодилатации. При транзиторном нарастании симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу препарата Дилатренд® или временно отменить его.

Симптомы вазодилатации можно устранить уменьшением дозы диуретиков. Если симптомы сохраняются, можно снизить дозу ингибитора АПФ (если больной его принимает), а затем, при необходимости - дозу препарата Дилатренд®. В такой ситуации дозу препарата Дилатренд® не следует увеличивать, пока симптомы усиливающейся хронической сердечной недостаточности или артериальной гипотензии не улучшатся.

Если лечение препаратом Дилатренд® прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Если лечение препаратом Дилатренд® прерывают более чем на 2 недели, то его назначение следует возобновлять в дозе 3.125 мг (1/2 таблетки по 6.25 мг) 2 раза в сутки, затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Дозирование у особых групп больных

Нарушение функции почек

Существующие данные по фармакокинетике у больных с различной степенью нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) позволяют полагать, что больным с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы препарата Дилатренд® не требуется.

Нарушение функции печени

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

Больные пожилого возраста

Данные, которые продиктовали бы необходимость коррекции дозы, отсутствуют.

Побочное действие

Нежелательные реакции, встречающиеся с частотой $\geq 10\%$, расцениваются как очень часто.

Нежелательные реакции, встречающиеся с частотой от $\geq 1\%$ до $<10\%$, расцениваются как часто.

Нежелательные реакции, встречающиеся с частотой от $\geq 0.1\%$ до $<1\%$, расцениваются как нечасто.

Нежелательные реакции, встречающиеся с частотой от $\geq 0.01\%$ до $<0.1\%$, расцениваются как редко.

Нежелательные реакции, встречающиеся с частотой $<0.01\%$, включая отдельные сообщения, расцениваются как очень редко.

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

Нежелательные реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью

Центральная нервная система: очень часто - головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения); астения (в том числе, повышенная утомляемость), депрессия.

Сердечно-сосудистая система: часто - брадикардия, постуральная гипотензия, выраженное снижение АД, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемиа, задержка жидкости); нечасто - синкопальные состояния (включая пресинкопальные), атриовентрикулярная блокада и сердечная недостаточность в период увеличения дозы.

Желудочно-кишечный тракт: часто - тошнота, диарея, рвота.

Система кроветворения: редко - тромбоцитопения; очень редко - лейкопения.

Нарушения обмена веществ: часто - увеличение массы тела, гиперхолестеринемия; у больных с уже имеющимся сахарным диабетом - гипергликемия или гипогликемия, нарушения гликемического контроля (см. раздел «Особые указания»).

Прочие: часто - нарушения зрения; редко - почечная недостаточность и нарушение функции почек у больных с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные реакции у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца

Характер побочных действий со стороны сердечно-сосудистой системы при лечении артериальной гипертензии и длительной терапии ишемической болезни сердца аналогичен таковому при хронической сердечной недостаточности, однако частота их несколько меньше.

Центральная нервная система: часто - головокружение, головная боль и общая слабость, обычно легкие и возникающие, в частности, в начале лечения; нечасто - лабильность настроения, нарушения сна, парестезии.

Сердечно-сосудистая система: часто - брадикардия, постуральная гипотензия, синкопальные состояния (нечасто), особенно в начале терапии; нечасто - нарушения периферического кровообращения (похолодание конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты и синдром Рейно), атриовентрикулярная блокада, стенокардия (боли в грудной клетке), развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности и периферические отеки.

Органы дыхания: часто - бронхоспазм и одышка у предрасположенных больных; редко - заложенность носа.

Желудочно-кишечный тракт: часто - диспепсические расстройства (в т.ч. тошнота, боли в животе, диарея); нечасто - запор, рвота.

Кожные покровы: нечасто - кожные реакции (кожная сыпь, дерматит, крапивница и кожный зуд).

Лабораторные показатели: очень редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы, тромбоцитопения и лейкопения.

Прочие: часто - боли в конечностях, уменьшение слезоотделения и раздражение глаз; нечасто - снижение потенции, нарушение зрения; редко - сухость во рту и нарушения мочеиспускания; очень редко - обострение псориаза, чиханье, гриппоподобный синдром.

Отдельные случаи аллергических реакций.

Постмаркетинговые наблюдения

Зарегистрированы редкие случаи недержания мочи у женщин, обратимые после отмены препарата Дилатренд®.

Наличие у препарата бета-адреноблокирующих свойств не исключает возможность манифестации латентно протекающего сахарного диабета, декомпенсации уже имеющегося сахарного диабета или угнетения контринсулярной системы.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца; возможны нарушения дыхания, бронхоспазм, рвота, спутанность сознания и генерализованные судороги.

Лечение: помимо мероприятий общего характера необходимо проводить мониторинг и коррекцию жизненно важных показателей, при необходимости - в отделении интенсивной терапии. Можно использовать следующие мероприятия:

- уложить больного на спину (с приподнятыми ногами);
- при выраженной брадикардии - атропин по 0.5-2 мг внутривенно;
- для поддержания сердечно-сосудистой деятельности - глюкагон по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии;
- симпатомиметики (добутамин, изопреналин, орципреналин или эпинефрин (адреналин) в различных дозах, в зависимости от массы тела и ответа на лечение.

Если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводят норэпинефрин (норадреналин); его назначают в условиях непрерывного контроля показателей кровообращения.

При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма.

При бронхоспазме вводят бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности - внутривенно) или аминофиллин внутривенно.

При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам или клоназепам.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

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

Ингибиторы и индукторы CYP2D6 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, приводя к увеличению или снижению концентраций R и S стереоизомеров карведилола в плазме крови. Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавшихся у пациентов или у здоровых добровольцев, перечислены ниже, однако данный список не является полным.

Дигоксин

При одновременном приеме карведилола и дигоксина концентрации дигоксина повышаются примерно на 15%. В начале терапии карведилолом, при подборе его дозы или отмене препарата, рекомендуется регулярный контроль за концентрацией дигоксина в плазме крови.

Циклоспорин

В двух исследованиях при назначении карведилола пациентам, перенесшим пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение концентрации циклоспорина. Оказалось, что вследствие ингибирования активности гликопротеина Р в кишечнике, карведилол увеличивает всасывание циклоспорина при его пероральном приеме. Чтобы поддерживать концентрации циклоспорина в терапевтическом диапазоне, потребовалось

уменьшение дозы циклоспорина в среднем на 10-20%. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и, при необходимости, соответствующая коррекция суточной дозы циклоспорина. В случае внутривенного введения циклоспорина, какого-либо взаимодействия с карведилолом не ожидается.

Рифампицин

В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменные концентрации карведилола, вероятно всего, путем индукции гликопротеина Р, приводя к снижению всасывания карведилола в кишечнике и снижению его антигипертензивного действия.

Амиодарон

У пациентов с сердечной недостаточностью амиодарон снижал клиренс S стереоизомера карведилола, подавляя CYP2C9. Средняя концентрация R стереоизомера карведилола не изменялась. Следовательно, в связи с повышением концентрации S стереоизомера карведилола, возможен риск увеличения бета-адреноблокирующего действия.

Флуоксетин

В рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина (ингибитора CYP2D6) приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола - к повышению среднего показателя AUC для R (+) на 77%. Однако, разницы в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось.

Фармакодинамическое взаимодействие

Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

Препараты с бета-адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут маскироваться или ослабевать. Больным, получающим инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль содержания глюкозы крови.

Препараты, снижающие содержание катехоламинов

Пациенты, принимающие одновременно средства с бета-адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие содержание катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии.

Дигоксин

Комбинированная терапия средств с бета-адреноблокирующими свойствами и дигоксина может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикулярной проводимости.

Верапамил, дилтиазем, амиодарон или другие антиаритмические средства

Одновременный прием с карведилолом может повысить риск нарушения атриовентрикулярной проводимости.

Клонидин

Одновременное назначение клонидина с препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами может потенцировать антигипертензивный и брадикардический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию препаратом с бета-адреноблокирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить бета-адреноблокатор, а через несколько дней можно отменить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

При одновременном назначении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в слу-

чае с другими препаратами с бета-адреноблокирующими свойствами, назначение карведилола вместе с БМКК типа верапамила или дилтиазема рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Антигипертензивные средства

Как и другие препараты с бета-адреноблокирующей активностью, карведилол может усиливать действие других одновременно принимаемых антигипертензивных средств (например, альфа₁-адреноблокаторов) или препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию в качестве побочного действия.

Средства для общей анестезии

Следует проводить тщательное наблюдение за основными показателями жизнедеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возможностью синергичного отрицательного инотропного действия карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Совместный прием НПВС и бета-адреноблокаторов может приводить к повышению АД и снижению контроля за АД.

Бронходилататоры (агонисты бета-адренорецепторов)

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

Особые указания

Хроническая сердечная недостаточность

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

Дилатренд[®] с осторожностью используют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление АВ проводимости).

Функция почек при хронической сердечной недостаточности

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

ХОБЛ

Больным с ХОБЛ (в том числе бронхоспастическим синдромом), не получающим пероральных или ингаляционных противоастматических средств, Дилатренд[®] назначают только в том случае, если возможные преимущества его применения превышают потенциальный риск. При наличии исходной предрасположенности к бронхоспастическому синдрому при приеме препарата Дилатренд[®] в результате повышения сопротивления дыхательных путей может развиваться одышка. В начале приема и при увеличении дозы препарата Дилатренд[®] этих больных нужно тщательно наблюдать, снижая дозу препарата при появлении начальных признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет

С осторожностью препарат назначают больным сахарным диабетом, поскольку он может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение препарата Дилатренд® может сопровождаться нарушениями гликемического контроля.

Заболевания периферических сосудов

Осторожность необходима при назначении препарата Дилатренд® пациентам с заболеваниями периферических сосудов (в том числе с синдромом Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз

Как и другие бета-адреноблокаторы, Дилатренд® может уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Общая анестезия и обширные хирургические вмешательства

Осторожность требуется у больных, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов препарата Дилатренд® и средств для общей анестезии.

Брадикардия

Дилатренд® может вызывать брадикардию, при урежении ЧСС менее 55 уд./мин. дозу препарата Дилатренд® следует снизить.

Повышенная чувствительность

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

Псориаз

Больным с анамнестическими указаниями на возникновение или обострение псориаза при применении бета-адреноблокаторов, Дилатренд® можно назначать только после тщательного анализа возможной пользы и риска.

Одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

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

Феохромоцитомы

Больным феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокатор. Хотя Дилатренд® обладает как бета-, так и альфа-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких больных нет, поэтому его с осторожностью следует назначать больным с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала

Неселективные бета-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у больных со стенокардией Принцметала. Опыта назначения препарата Дилатренд® этим пациентам нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать карведилол в таких случаях следует с осторожностью.

Контактные линзы

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможности уменьшения количества слезной жидкости.

Синдром «отмены»

Лечение препаратом Дилатренд® проводится длительно. Его не следует прекращать резко, необходимо постепенно уменьшать дозу препарата с недельными интервалами. Это особенно важно у больных ишемической болезнью сердца.

В случае необходимости проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии препаратом Дилатренд®.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Учитывая потенциально возможные побочные действия препарата Дилатренд®, его следует назначать с осторожностью пациентам, работа которых требует быстрой психомоторной реакции, особенно в начале лечения, а также при одновременном приеме алкоголя.

Форма выпуска и упаковка

Таблетки 6.25 мг, 12.5 мг, 25 мг

По 10 таблеток в блистер из пленки трехслойной (OPA/Al/PVC) и фольги алюминиевой. 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

При температуре не выше 25°C в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Таблетки 6.25 мг - 3 года.

Таблетки 12.5 мг - 4 года.

Таблетки 25 мг - 5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Рош С.п.А., Виа Морелли 2, 20090 Сеграте, Милан, Италия

Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milano, Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в Москве:

107031, Трубная площадь, д. 2

тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99