

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### КАРВЕДИЛОЛ-КВ

(CARVEDILOL-KV)

#### **Склад:**

діюча речовина: карведилол;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, цукор, повідон, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з|із| двоопуклою поверхнею, з рискою|, білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Блокатори  $\alpha$ -| і  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ C07A G02.

#### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакокінетика.**

Карведилол є неселективним  $\beta$ -блокатором із судинорозширювальною дією. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості.

Активний інгредієнт карведилол є рацематом; енантіомери розрізняються за своїми ефектами та метаболізмом. S(-) енантіомер має активність, спрямовану на блокування  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, тоді як R( ) енантіомер проявляє лише активність, спрямовану на блокування  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Завдяки кардіонеселективній блокаді  $\beta$ -адренорецепторів він знижує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневій артерії та тиск у правому передсерді. Шляхом блокади  $\alpha_1$ -адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам зменшується навантаження на серцевий м'яз і попереджається розвиток стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до збільшення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. Схожі ефекти відзначалися у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка. Карведилол не проявляє внутрішньої симпатоміметичної активності, і він, як і пропранолол, має мембраностабілізую-

чі властивості. Активність реніну у плазмі крові зменшується, а затримка рідини в організмі

відбувається рідко. Вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень є найвираженішим через 1-2 години після введення.

У хворих з артеріальною гіпертензією на тлі здорових нирок карведилол зменшує нирковий судинний опір. При цьому не виникає істотних змін клубочкової фільтрації, ниркового кровотоку та екскреції електролітів. Завдяки підтримці периферичного кровотоку рідко відбувається охолодження кінцівок, характерне для лікування  $\beta$ -блокаторами.

Карведилол, як правило, не впливає на рівень ліпопротеїнів у сироватці крові.

#### *Фармакокінетика.*

Карведилол після перорального введення швидко і майже повністю всмоктується. Він майже повністю зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг. Концентрація у плазмі крові пропорційна до застосованої дози.

Через значний метаболічний розпад першого шляху у печінці (головним чином за допомогою печінкових ферментів CYP2D6 і CYP2C9) біологічна доступність карведилолу становить приблизно лише 30 %. Утворюються три активних метаболіти, що проявляють  $\beta$ -блокуючу активність; один з них (4'-гідроксифенілова похідна сполука) має у 13 разів більшу  $\beta$ -блокуючу активність, ніж карведіол. Порівняно з карведилолом активні метаболіти чинять слабку вазодилататорну активність.

Метаболізм є стерео селективним; тому рівень R( ) карведилолу у плазмі крові у 2-3 рази перевищує рівень S(-) карведилолу. Рівні активних метаболітів у плазмі крові приблизно у 10 разів нижчі за рівні карведилолу. Період напіввиведення дуже різниться: 5-9 годин для R( ) карведилолу та 7-11 годин для S(-) карведилолу.

У пацієнтів літнього віку спостерігається збільшення рівня карведилолу приблизно на 50 %. У пацієнтів із цирозом печінки біодоступність карведилолу збільшується у 4 рази, а максимальна концентрація у плазмі крові у 5 разів перевищує відповідні величини у здорових людей. У пацієнтів із порушеною функцією печінки біодоступність збільшується до 80 % через зменшений метаболічний розпад першого шляху. Оскільки карведилол виділяється переважно з калом, у пацієнтів із порушенням функції нирок є маловірогідним суттєве накопичення препарату.

Наявність їжі у шлунку уповільнює швидкість абсорбції препарату, але це не впливає на його біодоступність.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

§ Есенціальна гіпертензія (як моно-, так і у складі комбінованої терапії).

§ Хронічна стабільна стенокардія.

§ Хронічна серцева недостатність помірного та тяжкого ступеня, як додаткова терапія.

## ***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, 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 (ЧСС < 50 уд/хв); виражена артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск нижче 85 мм рт.ст.); кардіогенний шок; синдром слабкості синусового вузла (у тому числі синоатріальна блокада); некомпенсована серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних інотропних та/або сечогінних засобів; легеневе серце, легенева гіпертензія; бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом; феохромоцитомі (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів); стенокардія Принцметала; виражені порушення функцій печінки; супутнє застосування інгібіторів MAO (за винятком інгібіторів MAO-B); непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція; метаболічний ацидоз; період вагітності або годування груддю, дитячий вік.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші β-блокатори (наприклад, у вигляді очних крапель), препарати, що знижують рівень катехоламінів (наприклад, інгібітори моноаміноксидази, резерпін) і серцеві глікозиди можуть посилювати ефекти карведилолу. Тому дозу цих препаратів і Карведилолу-КВ потрібно підбирати з обережністю.

### Фармакокінетичні взаємодії.

**Дигоксин:** концентрації дигоксину підвищуються приблизно на 16 % при супутньому введенні дигоксину та карведилолу. Як дигоксин, так і карведилол уповільнюють артеріовенозну провідність. Рекомендується підвищений моніторинг рівнів дигоксину на початку, при коригуванні або припиненні прийому карведилолу.

**Інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби:** препарати з β-блокуючими властивостями можуть посилити ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів щодо зниження рівня цукру в крові. Прояви гіпоглікемії можуть бути замасковані або послаблені (особливо тахікардія). Тому для пацієнтів, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби, рекомендується регулярний моніторинг рівня глюкози в крові.

**Індуктори або інгібітори Р-глікопротеїну, CYP2D6, CYP2D9.** Карведилол є інгібітором Р-глікопротеїну, тому біодоступність лікарських засобів, які транспортуються Р-глікопротеїном, може підвищуватися при одночасному застосуванні з карведилолом.

Інгібітори, як і індуктори CYP2D6 та CYP2D9, можуть стереоселективно змінювати системний або пресистемний метаболізм карведилолу, збільшуючи або зменшуючи концентрацію R- та S-карведилолу у плазмі крові.

**Флуоксетин.** Відомо, що у дослідженнях пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне

застосування флуоксетину як потужного інгібітора CYP2D6 призводило до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу із підвищенням рівня R ( ) енантиомеру AUC на 77 %.

*β-агоністи бронходилататорів.* Некардіоселективні β-блокатори протидіють ефектам β-агоністам бронходилататорів, тому такі пацієнти потребують ретельного нагляду.

*Стимулятори та інгібітори метаболізму у печінці:* рифампіцин знижує концентрації карведилолу у плазмі крові приблизно на 70 %. Циметидин збільшує AUC приблизно на 30 %, але не спричиняє жодних змін  $C_{max}$ . Підвищена увага може бути потрібна тим, хто приймає стимулятори оксидаз змішаної функції, наприклад, рифампіцин, оскільки рівні карведилолу у сироватці крові можуть бути знижені, або інгібітори оксидаз змішаної функції, наприклад, циметидин, оскільки рівні у сироватці крові можуть бути підвищеними. Однак на основі відносно малого впливу циметидину на рівні препарату карведилолу є мінімальною імовірність будь-якої клінічно важливої взаємодії.

*Препарати, що зменшують катехоламіни:* за пацієнтами, які приймають препарати з β-блокуючими властивостями, і препарат, що може зменшити катехоламіни (наприклад, резерпін та інгібітори моноаміноксидази), слід встановити ретельний контроль щодо проявів артеріальної гіпотензії та/або тяжкої брадикардії.

*Циклоспорин:* спостерігалось помірне збільшення середніх мінімальних концентрацій циклоспорину після початку лікування карведилолом пацієнтів з трансплантацією нирки, які страждають на хронічне васкулярне відторгнення. Приблизно у 30 % пацієнтів дозу циклоспорину слід було зменшити з метою підтримки концентрацій циклоспорину в терапевтичному діапазоні, у той же час інші не потребували жодного коригування. У середньому у даних пацієнтів доза циклоспорину була знижена приблизно на 20 %. Через широку внутрішньоособисту варіабельність необхідності коригування дози рекомендується, щоб концентрації циклоспорину ретельно контролювалися після початку терапії карведилолом, і щоб при необхідності проводити коригування дози циклоспорину.

*Антиаритмічні препарати.* Спостерігалися окремі випадки порушення провідності (рідко – з гемодинамічним порушенням), коли карведилол та дилтіазем вводили паралельно. Для інших препаратів з β-блокуючими властивостями, 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. Невдовзі після початку лікування β-блокаторами 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.

*Інші антигіпертензивні препарати.* Як і інші препарати з β-блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад, антагоністи β<sub>1</sub>-рецепторів) або можуть призвести до артеріальної гіпотензії стосовно свого профілю побічних ефектів.

*Фармакодинамічні взаємодії.*

*Клонідин:* супутній прийом клонідину з препаратами з β-блокуючими властивостями може

посилити ефекти зниження тиску крові та частоти серцевих скорочень. При завершенні супутнього лікування препаратами з  $\beta$ -блокуючими властивостями та клонідином спочатку слід припинити прийом  $\beta$ -блокуючого препарату. Потім, через кілька днів, можна припинити терапію клонідином шляхом поступового зниження дозування.

*Дигідропіридини.* При одночасному застосуванні дигідропіридинів та карведилолу слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтом, оскільки повідомлялося про випадки розвитку серцевої недостатності та тяжкої артеріальної гіпотензії.

*Нітрати.* Посилюють гіпотензивний ефект.

*НПЗП, естрогени та кортикостероїди.* Антигепертензивний ефект карведилолу послаблюється при супутньому застосуванні, які затримують рідину та натрій в організмі.

*Симпатоміметики,  $\alpha$ -міметики та  $\beta$ -міметики.* При одночасному застосуванні існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії та вираженої брадикардії.

*Ерготамін.* При одночасному застосуванні посилюється вазоконстрикція.

*Міорелаксанти.* При комбінації карведилолу з міорелаксантами посилюється нейром'язова блокада.

*Похідні ксантину.* Слід з обережністю застосовувати з похідними ксантину (амінофілін, теофілін) – через зменшення  $\beta$ -адреноблокуючої дії.

*Анестетики:* слід бути дуже обережними під час анестезії через синергічні негативні інотропічні та гіпертензивні ефекти карведилолу та анестетиків.

### **Особливості застосування.**

*Артеріальна гіпотензія.* Лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском.

*Ортостатична гіпотензія.* Особливо на початку лікування і при збільшенні дози лікарського засобу може виникати ортостатична гіпотензія із запамороченням та вертиго, іноді також з непритомністю. На найбільший ризик наражаються пацієнти із серцевою недостатністю, пацієнти літнього віку, а також пацієнти, які приймають інші гіпотензивні засоби або діуретики. Ці ефекти можна попередити застосуванням низької початкової дози Карведилолу-КВ, ретельним збільшенням підтримуючої дози та прийомом препарату після їди. Пацієнтам потрібно розповісти про заходи для уникнення ортостатичної гіпотензії (обережність при вставанні; при появі запаморочення пацієнт має сісти або лягти).

*Припинення лікування.* При різкому припиненні лікування карведилолом (так само, як і іншими  $\beta$ -блокаторами) може виникати пітливість, тахікардія, задишка та посилення стенокардії. На найбільший ризик наражаються ті пацієнти зі стенокардією, у яких може виникнути серцевий напад. Дозу необхідно зменшувати поступово протягом 1-2 тижнів. Якщо лікування було тимчасово припинено більше ніж на 2 тижні, його поновлення слід проводити, починаючи з найнижчої дози.

*Хронічна серцева недостатність.* У більшості випадків пацієнтам із хронічною серцевою

недостатністю карведилол необхідно призначати додатково до терапії діуретиками, інгібіторами АПФ, дигіталісом та/або вазодилататорами. Початок лікування повинен проходити у стаціонарі під наглядом лікаря. Терапію можна розпочинати тільки у тому випадку, якщо при проведенні загальноприйнятої базової терапії стан пацієнта є стабільним протягом щонайменше 4 тижнів. Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, дефіцитом солей або дегідратацією, пацієнтам літнього віку або з низьким основним рівнем артеріального тиску протягом приблизно 2 годин після прийому першої дози або після підвищення дози необхідний постійний нагляд, оскільки можливий розвиток артеріальної гіпотензії. Артеріальну гіпотензію, що виникла внаслідок надмірного розширення судин, спочатку лікують зменшенням дози діуретиків, а якщо симптоми не зникають, то можна зменшити дозу будь-якого інгібітору АПФ. На початку лікування або під час збільшення дози препарату може погіршитися перебіг серцевої недостатності або виникнути затримка рідини. У такому разі необхідно збільшити дозу діуретика. Однак у деяких випадках може виникнути необхідність зменшення дози або відміни препарату. Дозу карведилолу не слід збільшувати, поки симптоми, пов'язані з погіршенням перебігу серцевої недостатності або артеріальною гіпотензією внаслідок надмірного розширення судин, не будуть контрольованими.

Карведилол слід з обережністю призначати хворим із хронічною серцевою недостатністю, які приймають дигіталіс, оскільки ця комбінація подовжує атріовентрикулярну провідність.

Карведилол може спричиняти брадикардію. Якщо ЧСС становить  $< 55$  уд/хв і виникають симптоми, пов'язані з брадикардією, дозу лікарського засобу необхідно зменшити.

Оскільки карведилолу притаманний негативний дромотропний ефект, його з обережністю слід призначати пацієнтам з блокадою серця першого ступеня.

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів із серцевою недостатністю та низьким артеріальним тиском (систолический тиск  $< 100$  мм рт.ст.), ішемічною хворобою серця або системним атеросклерозом та/або на тлі ниркової недостатності під час лікування карведилолом спостерігалось погіршення функції нирок, що мало оборотний характер. У пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають такі фактори ризику, необхідно контролювати функцію нирок під час титрування дози карведилолу. Якщо спостерігається значне погіршення функції нирок, дозу карведилолу необхідно зменшити або припинити лікування.

*Цукровий діабет і гіпертиреоз.*  $\beta$ -блокатори уповільнюють частоту серцевих скорочень і тому можуть маскувати гіпоглікемію у пацієнтів із цукровим діабетом і тиреотоксикоз у пацієнтів із захворюванням щитовидної залози. У пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету може відбуватися зниження або збільшення рівня глюкози у крові.

*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.

*Тиреотоксикоз.* Карведилол, як і інші препарати з  $\beta$ -блокуючою дією, може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

*Загальна анестезія.*  $\beta$ -блокатори знижують ризик виникнення аритмії під час проведення анестезії, але, окрім цього, може підвищитися ризик розвитку артеріальної гіпотензії, тому необхідно обережно застосовувати деякі анестетики.

*Порушення функції печінки.* Карведилол у дуже рідкісних випадках може спричинити

погіршення функції печінки. При підозрі клінічного погіршення потрібно перевірити функцію печінки. У разі печінкової недостатності пацієнтові слід припинити приймати лікарський засіб Карведилол-КВ. Як правило, після припинення лікування відбувається нормалізація функції печінки.

*Хронічне обструктивне захворювання легенів.*  $\beta$ -блокатори можуть посилювати бронхіальну обструкцію; тому пацієнтам із хронічним захворюванням легенів не рекомендується застосовувати ці препарати. У виняткових випадках лікарський засіб можна призначати пацієнтам зі слабо вираженим захворюванням легенів при неефективності інших препаратів; проте при цьому необхідно здійснювати ретельне спостереження. Важливо, щоб ці пацієнти приймали найменшу ефективну дозу препарату. При появі ознак обструкції дихальних шляхів лікування лікарським засобом Карведилол-КВ потрібно одразу припинити.

*Захворювання периферичних судин і синдром Рейно.* Карведилол з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями периферичних судин і синдромом Рейно, тому що  $\beta$ -блокатори можуть посилювати симптоми захворювання.

*Псоріаз.* З обережністю лікарський засіб призначати хворим на псоріаз, оскільки це може посилити шкірні реакції.

*Стенокардія Принцметала.* У хворих на стенокардію Принцметала невивіркові  $\beta$ -адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях ( $\alpha_1$ -адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але не має достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).

*Феохромоцитома.* Пацієнти з феохромоцитомою можуть приймати  $\beta$ -блокатори, тільки якщо вони спочатку вже почали приймати  $\alpha$ -блокатори.

*Реакції гіперчутливості.* Пацієнтам із серйозними реакціями гіперчутливості в анамнезі і тим, хто проходить десенсибілізацію, необхідно з обережністю призначати карведилол, оскільки  $\beta$ -блокатори можуть збільшувати реактивність при проведенні тестів на алергію, посилювати чутливість до алергенів та серйозність анафілактичних реакцій.

*Контактні лінзи.* Осіб, які носять контактні лінзи, слід попередити про можливість зменшення слъзовиділення.

Безпеку та ефективність Карведилол-КВ у пацієнтів віком до 18 років не вивчали, тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати таким пацієнтам.

*Важлива інформація щодо допоміжних речовин лікарського засобу.* До складу лікарського засобу входить цукор і лактоза. Даний лікарський засіб не слід приймати пацієнтам з наступними порушеннями: непереносимість фруктози, дефіцит лактази, галактоземія, синдром порушення абсорбції глюкози-галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази.

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

Оскільки лікарський засіб містить цукор, це слід врахувати хворим на цукровий діабет.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Для карведилолу отримано недостатньо клінічних даних щодо впливу у період вагітності. Результати експериментів на тваринах є недостатніми для оцінки впливу у період вагітності, впливу на розвиток плода та впливу на дитину після народження. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

$\beta$ -блокатори чинять небезпечний фармакологічний вплив на плід. Вони можуть спричиняти у плода гіпотонію, брадикардію та гіпоглікемію.

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності.

Оскільки існує можливість, що карведилол проникає у грудне молоко, на період лікування лікарським засобом слід припинити годування груддю.

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

На початку лікування карведилолом хворі можуть відчувати запаморочення і підвищену втомлюваність, 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.***

Для уповільнення абсорбції та попередження ортостатичних ефектів карведилол потрібно приймати після їди. Дозу підбирати індивідуально. Лікування потрібно розпочинати з низьких доз, які слід поступово збільшувати до досягнення оптимального клінічного ефекту. Після застосування першої дози і після кожного збільшення дози рекомендується вимірювати у пацієнта артеріальний тиск у положенні стоячи через 1 годину після застосування для виключення можливої артеріальної гіпотензії.

Лікування препаратом потрібно припиняти поступово при зменшенні дози протягом 1 або 2 тижнів.

Якщо лікування переривалося більше ніж на 2 тижні, його відновлення потрібно розпочинати з найнижчої дози.

*Есенціальна гіпертензія.* Початкова доза карведилолу становить 12,5 мг вранці після сніданку або по 6,25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Після 2 днів лікування дозу слід збільшити до 25 мг вранці (1 таблетка по 25 мг) або до 12,5 мг 2 рази на добу. Через 14 днів лікування дозу можна знову збільшити до 25 мг 2 рази на добу.

Максимальна доза лікарського засобу для лікування артеріальної гіпертензії становить 25 мг 2 рази на добу.

Рекомендована початкова доза карведилолу для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із серцевою недостатністю становить 3,125 мг 2 рази на добу.

При необхідності застосування дози 3,125 мг слід призначати лікарські форми карведилолу з відповідним вмістом діючої речовини.

*Хронічна стабільна стенокардія.* Початкова доза карведилолу становить 12,5 мг 2 рази на добу після їди. Через 2 дні лікування дозу слід збільшити до 25 мг 2 рази на добу.

Максимальна доза карведилолу для лікування хронічної стенокардії становить 25 мг 2 рази на добу. Рекомендована початкова доза карведилолу для лікування стенокардії у пацієнтів із серцевою недостатністю становить 3,125 мг 2 рази на добу.

*Хронічна серцева недостатність.* Карведилол рекомендується для лікування стабільної слабко чи помірно вираженої або тяжкої хронічної серцевої недостатності як допоміжний засіб при застосуванні стандартних препаратів, таких як діуретики, інгібітори АПФ або препарати дигіталісу. Лікарський засіб можуть також приймати пацієнти, які не переносять інгібітори АПФ. Пацієнту можна призначати карведилол тільки після урівноваження доз діуретика, інгібітора АПФ та дигіталісу (якщо застосовано).

Дозу підбирати індивідуально. Протягом перших 2-3 годин після початкового застосування або після збільшення дози необхідно здійснити ретельний медичний нагляд для перевірки переносимості препарату. Якщо у пацієнта відбудеться уповільнення частоти серцевих скорочень до величини менше 55 ударів на хвилину, дозу карведилолу необхідно зменшити. Якщо з'являться симптоми артеріальної гіпотензії, спочатку слід розглянути можливість зниження дози діуретика або інгібітора АПФ; а якщо ці заходи є недостатніми, потрібно зменшити дозу карведилолу.

На початку лікування лікарським засобом або після збільшення дози може виникати транзиторне посилення серцевої недостатності. У такому разі необхідно збільшити дозу діуретика. Іноді необхідно тимчасово зменшити дозу карведилолу або навіть відмінити. Після стабілізації клінічного стану можна поновити лікування карведилолом або збільшити його дозу.

Початкова доза становить 3,125 мг 2 рази на добу. Якщо пацієнт добре переносить цю дозу, її можна поступово збільшувати (через кожні 2 тижні) до досягнення оптимальної дози. Наступні дози становлять 6,25 мг 2 рази на добу, потім 12,5 мг 2 рази на добу і 25 мг 2 рази на добу. Пацієнтові слід приймати найвищу дозу, яку він добре переносить. Максимальна рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на добу. Для пацієнтів з масою тіла більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на добу.

*Пацієнти літнього віку.* Дозу змінювати не потрібно.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Лікарський засіб Карведилол-КВ не рекомендується застосовувати пацієнтам із сильно вираженою печінковою недостатністю.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Для пацієнтів із систолічним артеріальним тиском більше 100 мм рт.ст. особливі зміни дози не потрібні (див. також розділ «Особливості застосування»).

*Діти.* Інформація щодо безпеки та ефективності застосування Карведилол-КВ дітям відсутня, тому застосовування лікарського засобу дітям протипоказано.

## **Передозування.**

**Симптоми:** виражене зниження артеріального тиску (АТ), брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця; можливі порушення дихання, бронхоспазм, блювання, сплутаність свідомості і генералізовані судоми.

**Лікування:** крім заходів загального характеру, необхідно проводити моніторинг і корекцію життєво важливих показників, при необхідності – у відділенні інтенсивної терапії. Можна використовувати наступні заходи:

- а) покласти хворого на спину;
- б) при вираженій брадикардії – атропін по 0,5-2 мг внутрішньовенно;
- в) для підтримки серцево-судинної діяльності – глюкагон по 1-10 мг внутрішньовенно струминно, потім по 2-5 мг на годину у вигляді тривалої інфузії;
- г) симпатоміметики (добутамін, ізопреналін, орципреналін або адреналін) у різних дозах, залежно від маси тіла і терапевтичної ефективності.

При необхідності введення препаратів з позитивною ізотропною дією призначати інгібітори фосфодієстерази. Якщо у клінічній картині передозування домінує артеріальна гіпотензія, вводити норадреналін; його призначати в умовах безперервного моніторингу показників кровообігу.

При резистентній до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму. При бронхоспазмі вводити β-адреноміметики у вигляді аерозолю (при неефективності – внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно. При судомх внутрішньовенно повільно вводити діазепам або клоназепам. 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.

Карведилол не можна вивести за допомогою діалізу.

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

## **Побічні реакції.**

**Інфекції та інвазії:** бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

**З боку імунної системи:** підвищена чутливість (алергічна реакція).

**З боку центральної нервової системи:** головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність; депресія, порушення сну, парестезія, вертиго.

**З боку серцево-судинної системи:** постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене

серцебиття; порушення периферичного кровотоку, ортостатичні реакції, переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, погіршення серцевої недостатності.

*З боку дихальної системи:* задишка, набряк легень, бронхіальна астма, закладеність носа.

*З боку системи травлення:* нудота, діарея, абдомінальний біль, сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена.

*З боку шкіри:* висипання, свербіж; кропив'янка; реакції, що нагадують плескатий лишай; підвищене потовиділення; поява псоріатичних бляшок або загострення псоріазу; алопеція; алергічна екзантема; дерматит.

*З боку органів зору:* зниження слезовиділення, порушення зору, подразнення очей.

*Метаболічні порушення:* збільшення маси тіла, гіперволемія, затримка рідини.

*З боку опорно-рухового апарату:* біль у кінцівках, артралгія, судоми.

*З боку сечостатевої системи:* порушення сечовипускання, імпотенція; порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок.

*З боку гепатобіліарної системи:* дискінезія, реакції у вигляді гострої печінкової недостатності і порушення печінкової функції у хворих із генералізованим атеросклерозом.

*Лабораторні показники:* підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові; тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зниження рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом; гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія.

*Інші побічні ефекти:* грипоподібні симптоми, підвищення температури; гіпестезія, анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії, пригнічений настрій, астенія, біль.

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

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**КАРВЕДИЛОЛ-КВ**

**(CARVEDILOL-KV)**

**Состав:**

*действующее вещество:* карведилол;

1 таблетка содержит карведилола 12,5 мг или 25 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, сахар, повидон, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской, белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.** Блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов.

## **Фармакологические свойства.**

### *Фармакодинамика.*

Карведилол является неселективным  $\beta$ -блокатором с сосудорасширяющим действием. Он также имеет антиоксидантные и антипролиферативные свойства.

Активный ингредиент карведилол является рацематом; энантиомеры различаются по своим эффектам и метаболизму. S(-) энантиомер имеет активность, направленную на блокирование  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, тогда как R( ) энантиомер проявляет лишь активность, направленную на блокирование  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Благодаря кардионеселективной блокаде  $\beta$ -адренорецепторов он снижает артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Карведилол снижает давление в легочной артерии и давление в правом предсердии. Путем блокады  $\alpha_1$ -адренорецепторов он вызывает периферическую вазодилатацию и снижает системное сосудистое сопротивление. Благодаря этим эффектам уменьшается нагрузка на сердечную мышцу и предупреждается развитие стенокардии. У пациентов с сердечной недостаточностью это приводит к увеличению фракции выброса из левого желудочка и уменьшению симптомов заболевания. Похожие эффекты отмечались у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Карведилол не проявляет внутренней симпатомиметической активности, и он, и пропранолол, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Активность ренина в плазме крови уменьшается, а задержка жидкости в организме происходит редко. Влияние на артериальное давление и частоту сердечных сокращений является наиболее выраженным через 1-2 часа после введения.

У больных артериальной гипертензией на фоне здоровых почек карведилол уменьшает почечное сосудистое сопротивление. При этом не возникает существенных изменений клубочковой фильтрации, почечного кровотока и экскреции электролитов. Благодаря поддержке периферического кровотока редко происходит охлаждение конечностей, характерное для лечения  $\beta$ -блокаторами.

Карведилол, как правило, не влияет на уровень липопротеинов в сыворотке крови.

### *Фармакокинетика.*

Карведилол после перорального введения быстро и почти полностью всасывается. Он почти полностью связывается с белками плазмы крови. Объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг. Концентрация в плазме крови пропорциональна примененной дозе.

Из-за значительного метаболического распада первого прохождения в печени (главным образом с помощью печеночных ферментов CYP2D6 и CYP2C9) биологическая доступность карведилола составляет приблизительно лишь 30 %. Образуются три активных метаболита, которые проявляют  $\beta$ -блокирующую активность; один из них (4'-гидроксифениловое производное соединения) имеет в 13 раз большую  $\beta$ -блокирующую активность, чем карведилол. Сравнительно с карведилолом активные метаболиты проявляют слабую вазодилататорную активность. Метаболизм является

стереоселективным; поэтому уровень R( ) карведилола в плазме крови в 2-3 раза превышает уровень S(-) карведилола. Уровни активных метаболитов в плазме крови приблизительно в 10 раз ниже за уровни карведилола. Период полувыведения сильно отличается: 5-9 часов для R( ) карведилола и 7-11 часов для S(-) карведилола.

У пациентов пожилого возраста наблюдается увеличение уровня карведилола приблизительно на 50 %.

У пациентов с циррозом печени биодоступность карведилола увеличивается в 4 раза, а максимальная концентрация в плазме крови в 5 раз превышает соответствующие величины у здоровых людей. У пациентов с нарушенной функцией печени биодоступность увеличивается до 80 % из-за уменьшенного метаболического распада первого пути. Поскольку карведилол выделяется преимущественно с калом, у пациентов с нарушением функции почек маловероятно существенное накопление препарата.

Наличие пищи в желудке замедляет скорость абсорбции препарата, но это не влияет на его биодоступность.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

§ Эссенциальная гипертензия (как моно-, так и в составе комбинированной терапии).

§ Хроническая стабильная стенокардия.

§ Хроническая сердечная недостаточность умеренной и тяжелой степени, как дополнительная терапия.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ лекарственного средства; декомпенсированная сердечная недостаточность – сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA, которая требует внутривенного введения инотропных средств; атриовентрикулярная блокада II и III степени (кроме случаев, когда установлен постоянный кардиостимулятор); сопутствующее внутривенное введение верапамила, дилтиазема или других антиаритмических средств (особенно антиаритмических средств класса I); выраженная брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин); выраженная артериальная гипотензия (систолическое давление ниже 85 мм рт.ст.); кардиогенный шок; синдром слабости синусового узла (в том числе синоатриальная блокада); некомпенсированная сердечная недостаточность, требующая внутривенного введения положительных инотропных и/или мочегонных средств; легочное сердце, легочная гипертензия; бронхиальная астма или обструктивные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоспазмом; феохромоцитомы (за исключением случаев, когда она должным образом контролируется при применении альфа-блокаторов); стенокардия Принцметала; выраженные нарушения функции печени; сопутствующее применение ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В); непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция; метаболический

ацидоз; период беременности или кормления грудью, детский возраст.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Некоторые антиаритмические, наркотические, гипотензивные средства, препараты для лечения стенокардии, другие  $\beta$ -блокаторы (например, в виде глазных капель), препараты, снижающие уровень катехоламинов (например, ингибиторы моноаминоксидазы, резерпин) и сердечные гликозиды могут усиливать эффекты карведилола. Поэтому дозу этих препаратов и Карведилола-КВ необходимо подбирать с осторожностью.

#### ***Фармакокинетические взаимодействия.***

*Дигоксин:* концентрации дигоксина повышаются приблизительно на 16 % при сопутствующем введении дигоксина и карведилола. Как дигоксин, так и карведилол замедляют артериовенозную проводимость. Рекомендуется повышенный мониторинг уровней дигоксина в начале, при коррекции или прекращении приема карведилола.

*Инсулин или пероральные гипогликемические средства:* препараты с  $\beta$ -блокирующими свойствами могут усилить эффект инсулина и пероральных гипогликемических средств относительно снижения уровня сахара в крови. Проявления гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены (особенно тахикардия). Поэтому для пациентов, которые принимают инсулин или пероральные гипогликемические средства, рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови.

*Индукторы или ингибиторы Р-гликопротеина, CYP2D6, CYP2D9.* Карведилол является ингибитором Р-гликопротеина, поэтому биодоступность лекарственных средств, которые транспортируются Р-гликопротеином, может повышаться при одновременном применении с карведилолом.

Ингибиторы, как и индукторы CYP2D6 и CYP2D9, могут стереоселективно менять системный или пресистемный метаболизм карведилола, увеличивая или уменьшая концентрацию R- и S-карведилола в плазме крови.

*Флуоксетин.* Известно, что в исследованиях пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина как мощного ингибитора CYP2D6 приводило к стереоселективному ингибированию метаболизма карведилола с повышением уровня R ( ) энантиомера AUC на 77 %.

*$\beta$ -агонисты бронходилататоров.* Некардиоселективные  $\beta$ -блокаторы противодействуют эффектам  $\beta$ -агонистам бронходилататоров, поэтому такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

*Стимуляторы и ингибиторы метаболизма в печени:* рифампицин снижает концентрации карведилола в плазме крови приблизительно на 70 %. Циметидин увеличивает AUC приблизительно на 30 %, но не вызывает никаких изменений  $C_{\max}$ . Повышенное внимание может быть необходимо тем, кто принимает стимуляторы оксидаз смешанной функции, например, рифампицин, поскольку уровни карведилола в сыворотке крови могут быть снижены, или ингибиторы оксидаз смешанной функции, например, циметидин, поскольку уровни в сыворотке крови могут быть повышены. Однако на основании относительно малого влияния циметидина на уровни препарата

карведилола вероятность любого клинически важного взаимодействия минимальна.

*Препараты, которые уменьшают катехоламины:* за пациентами, принимающими препараты с  $\beta$ -блокирующими свойствами, и препарат, который может снижать катехоламины (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы), следует установить тщательный контроль относительно проявлений артериальной гипотензии и/или тяжелой брадикардии.

*Циклоспорин:* наблюдалось умеренное увеличение средних минимальных концентраций циклоспорина после начала лечения карведилолом пациентов с трансплантацией почки, которые страдают на хроническое васкулярное отторжение. Приблизительно у 30 % пациентов дозу циклоспорина необходимо было уменьшить с целью поддержания концентраций циклоспорина в терапевтическом диапазоне, в то же время другие не нуждались в какой-либо коррекции. В среднем у таких пациентов доза циклоспорина была снижена приблизительно на 20 %. Из-за широкой внутренличностной вариабельности необходимости коррекции дозы рекомендуется, чтобы концентрации циклоспорина тщательно контролировались после начала терапии карведилолом, и чтобы при необходимости проводить корректировку дозы циклоспорина.

*Антиаритмические препараты.* Наблюдались отдельные случаи нарушения проводимости (редко – с гемодинамическим нарушением), когда карведилол и дилтиазем вводили параллельно. Для других препаратов с  $\beta$ -блокирующими свойствами, если карведилол назначен перорально с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила либо дилтиазема, рекомендуется проводить ЭКГ и мониторинг артериального давления. Эти препараты не следует вводить внутривенно.

Необходимо проводить тщательный мониторинг состояния пациента при одновременном применении карведилола и амиодарона (перорально) или антиаритмических препаратов I класса. Вскоре после начала лечения  $\beta$ -блокаторами сообщалось о развитии брадикардии, остановке сердца, фибрилляции желудочков у пациентов, которые одновременно применяли амиодарон. Существует риск развития сердечной недостаточности в случае проведения сопутствующей внутривенной терапии антиаритмическими препаратами классов Ia или Ic.

*Другие антигипертензивные препараты.* Как и другие препараты с  $\beta$ -блокирующим действием, карведилол может усилить эффект других совместно введенных препаратов с антигипертензивным действием (например, антагонисты  $\beta_1$ -рецепторов) либо могут привести к артериальной гипотензии относительно своего профиля побочных эффектов.

#### Фармакодинамические взаимодействия.

*Клонидин:* сопутствующий прием клонидина с препаратами с  $\beta$ -блокирующими свойствами может усилить эффекты снижения давления крови и частоты сердечных сокращений. При завершении сопутствующего лечения препаратами с  $\beta$ -блокирующими свойствами и клонидином сначала нужно прекратить прием  $\beta$ -блокирующего препарата. Потом, через несколько дней, можно прекратить терапию клонидином путем постепенного снижения дозы.

*Дигидропиридины.* При одновременном применении дигидропиридинов и карведилола следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентом, поскольку сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности и тяжелой артериальной гипотензии.

*Нитраты.* Усиливают гипотензивный эффект.

*НПВП, эстрогены и кортикостероиды.* Антигипертензивный эффект карведилола ослабляется при сопутствующем применении, которые задерживают жидкость и натрий в организме.  
*Симпатомиметики,  $\alpha$ -миметики и  $\beta$ -миметики.* При одновременном применении существует риск развития артериальной гипертензии и выраженной брадикардии.

*Эрготамин.* При одновременном применении усиливается вазоконстрикция.

*Миорелаксанты.* При комбинации карведилола с миорелаксантами усиливается нейромышечная блокада.

*Производные ксантина.* Следует с осторожностью применять с производными ксантина (аминофиллин, теofilлин) – из-за уменьшения  $\beta$ -адреноблокирующего действия.

*Анестетики:* следует быть очень осторожным во время анестезии из-за синергических отрицательных инотропных и гипертензивных эффектов карведилола и анестетиков.

### **Особенности применения.**

*Артериальная гипотензия.* Лекарственное средство не рекомендуется применять пациентам с пониженным артериальным давлением.

*Ортостатическая гипотензия.* Особенно в начале лечения и при повышении дозы лекарственного средства может возникать ортостатическая гипотензия с головокружением и вертиго, иногда также с обмороком. Наибольший риск имеют пациенты с сердечной недостаточностью, пациенты пожилого возраста, а также пациенты, которые принимают другие гипотензивные средства или диуретики. Эти эффекты можно предотвратить путем применения низкой начальной дозы Карведилола-КВ, тщательным увеличением поддерживающей дозы и приемом препарата после еды. Пациентам необходимо рассказать о мерах предупреждения ортостатической гипотензии (осторожность при вставании; при появлении головокружения пациенту следует сесть или лечь).

*Прекращение лечения.* При резком прекращении лечения карведилолом (так же, как и другими  $\beta$ -блокаторами) может возникать потливость, тахикардия, одышка и усиление стенокардии. Наибольшему риску подвергаются те пациенты со стенокардией, у которых может возникнуть сердечный приступ. Дозу необходимо уменьшать постепенно в течение 1-2 недель. Если лечение было временно прекращено более чем на 2 недели, то его возобновление следует проводить, начиная с наиболее низкой дозы.

*Хроническая сердечная недостаточность.* В большинстве случаев пациентам с хронической сердечной недостаточностью карведилол необходимо назначать дополнительно к терапии диуретиками, ингибиторами АПФ, дигиталисом и/или вазодилататорами. Начало лечения необходимо проходить в стационаре под наблюдением врача. Терапию можно начинать только в том случае, если при проведении общепринятой базисной терапии состояние пациента является стабильным в течение не менее 4 недель. Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью, дефицитом солей или дегидратацией, пациентам пожилого возраста или с низким основным уровнем артериального давления в течение примерно 2 часов после приема первой дозы или после повышения дозы необходимо постоянное наблюдение, поскольку возможно развитие артериальной гипотензии. Артериальную гипотензию, возникшую вследствие чрезмерного расширения сосудов, сначала лечат уменьшением дозы диуретиков, а

если симптомы не исчезают, то можно уменьшить дозу любого ингибитора АПФ. В начале лечения или при увеличении дозы препарата может ухудшиться течение сердечной недостаточности или возникнуть задержка жидкости. В таком случае необходимо увеличить дозу диуретика. Однако в некоторых случаях может возникнуть необходимость уменьшения дозы или отмены препарата. Дозу карведилола не следует увеличивать, пока симптомы, связанные с ухудшением течения сердечной недостаточности или артериальной гипотензии вследствие чрезмерного расширения сосудов, не будут контролируемыми.

Карведилол следует с осторожностью назначать больным с хронической сердечной недостаточностью, принимающие препараты дигиталиса, поскольку эта комбинация удлинит атриовентрикулярную проводимость.

Карведилол может вызвать брадикардию. Если ЧСС составляет  $< 55$  уд/мин и возникают симптомы, связанные с брадикардией, дозу лекарственного средства необходимо уменьшить.

Поскольку карведилолу присущ негативный дромотропный эффект, его с осторожностью следует назначать пациентам с блокадой сердца первой степени.

*Нарушение функции почек.* У пациентов с сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением (систолическое давление  $< 100$  мм рт.ст.), ишемической болезнью сердца или системным атеросклерозом и/или на фоне почечной недостаточности во время лечения карведилолом наблюдалось ухудшение функции почек, которое имело обратимый характер. У пациентов с сердечной недостаточностью с такими факторами риска необходимо контролировать функцию почек во время титрования дозы карведилола. Если наблюдается значительное ухудшение функции почек, дозу карведилола необходимо уменьшить или прекратить лечение.

*Сахарный диабет и гипертиреоз.*  $\beta$ -блокаторы замедляют частоту сердечных сокращений и поэтому могут маскировать гипогликемию у пациентов с сахарным диабетом и тиреотоксикоз у пациентов с заболеванием щитовидной железы. У пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета может происходить снижение или увеличение уровня глюкозы в крови.

*Антиаритмические препараты.* При одновременном применении карведилола с блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил и дилтиазем, или другими антиаритмическими препаратами, особенно амиодароном, необходимо контролировать показатели артериального давления и ЭКГ, поэтому следует избегать их одновременного внутривенного применения.

*Тиреотоксикоз.* Карведилол, как и другие препараты с  $\beta$ -блокирующим действием, может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

*Общая анестезия.*  $\beta$ -блокаторы снижают риск возникновения аритмии во время проведения анестезии, но, кроме этого, может повыситься риск развития артериальной гипотензии, поэтому необходимо осторожно применять некоторые анестетики.

*Нарушение функции печени.* Карведилол в очень редких случаях может вызвать ухудшение функции печени. При подозрении клинического ухудшения необходимо проверить функцию печени. В случае печеночной недостаточности пациенту следует прекратить принимать лекарственное средство Карведилол-КВ. Как правило, после прекращения лечения происходит нормализация функции печени.

*Хроническое обструктивное заболевание легких.*  $\beta$ -блокаторы могут усиливать бронхиальную обструкцию; поэтому пациентам с хроническим заболеванием легких не рекомендуется применять эти препараты. В исключительных случаях лекарственное средство можно назначать пациентам со слабо выраженным заболеванием легких при неэффективности других препаратов; однако при этом необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Важно, чтобы эти пациенты принимали минимальную эффективную дозу препарата. При появлении признаков обструкции дыхательных путей лечение лекарственным средством Карведилол-КВ необходимо сразу прекратить.

*Заболевания периферических сосудов и синдром Рейно.* Карведилол с осторожностью применять пациентам с заболеваниями периферических сосудов и синдромом Рейно, так как  $\beta$ -блокаторы могут усиливать симптомы заболевания.

*Псориаз.* С осторожностью лекарственное средство назначать больным псориазом, так как это может усилить кожные реакции.

*Стенокардия Принцметала.* У больных стенокардией Принцметала неизбежные  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызвать боль в груди ( $\alpha_1$ -адреноблокирующий эффект карведилола может предотвратить это, но нет достаточного клинического опыта применения карведилола при стенокардии Принцметала).

*Феохромоцитома.* Пациенты с феохромоцитомой могут принимать  $\beta$ -блокаторы, только если они изначально уже начали принимать  $\alpha$ -блокаторы.

*Реакции гиперчувствительности.* Пациентам с серьезными реакциями гиперчувствительности в анамнезе и тем, кто проходит десенсибилизацию, необходимо с осторожностью назначать карведилол, поскольку  $\beta$ -блокаторы могут увеличивать реактивность при проведении тестов на аллергию, усиливать чувствительность к аллергенам и серьезность анафилактических реакций.

*Контактные линзы.* Лиц, которые носят контактные линзы, следует предупредить о вероятности уменьшения слезовыделения.

Безопасность и эффективность Карведилол-КВ у пациентов до 18 лет не изучали, поэтому лекарственное средство не рекомендуется применять таким пациентам.

*Важная информация относительно вспомогательных веществ лекарственного средства.* В состав лекарственного средства входят сахар и лактоза. Данное лекарственное средство не рекомендуется принимать пациентам со следующими нарушениями: непереносимость фруктозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушения абсорбции глюкозы-галактозы или дефицит сахаразы-изомальтазы.

Пациентам не рекомендуется во время лечения употреблять алкогольные напитки, так как

алкоголь может усиливать эффекты карведилола.

Поскольку лекарственное средство содержит сахар, это следует учесть больным сахарным диабетом.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Для карведилола получено недостаточно клинических данных о влиянии в период беременности. Результаты экспериментов на животных недостаточны для оценки влияния в период беременности, влияния на развитие плода и воздействия на ребенка после рождения. Потенциальный риск для человека остается неизвестным.

$\beta$ -блокаторы оказывают опасное фармакологическое влияние на плод. Они могут вызывать у плода гипотонию, брадикардию и гипогликемию.

Лекарственное средство противопоказано в период беременности.

Поскольку существует возможность, что карведилол проникает в грудное молоко, на период лечения лекарственным средством следует прекратить кормление грудью.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

В начале лечения карведилолом больные могут испытывать головокружение и повышенную утомляемость, что может свидетельствовать о развитии постуральной гипотензии и потери сознания, поэтому им следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Для замедления абсорбции и предупреждения ортостатических эффектов карведилол следует принимать после еды. Дозу подбирать индивидуально. Лечение нужно начинать с низких доз, которые следует постепенно увеличивать до достижения оптимального клинического эффекта. После применения первой дозы и после каждого увеличения дозы рекомендуется измерять у пациента артериальное давление в положении стоя через 1 час после применения для исключения возможной артериальной гипотензии.

Лечение препаратом следует прекращать постепенно при уменьшении дозы в течение 1 или 2 недель.

Если лечение прерывалось более чем на 2 недели, то его возобновление необходимо начинать с наиболее низкой дозы.

*Эссенциальная гипертензия.* Начальная доза карведилола составляет 12,5 мг утром после завтрака или по 6,25 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). После 2 дней лечения дозу следует увеличить до 25 мг утром (1 таблетка по 25 мг) или до 12,5 мг 2 раза в сутки. Через 14 дней

лечения дозу можно снова увеличить до 25 мг 2 раза в сутки.

Максимальная доза лекарственного средства для лечения артериальной гипертензии составляет 25 мг 2 раза в сутки.

Рекомендованная начальная доза карведилола для лечения артериальной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 3,125 мг 2 раза в сутки.

При необходимости применения дозы 3,125 мг необходимо назначать лекарственные формы карведилола с соответствующим содержанием действующего вещества.

*Хроническая стабильная стенокардия.* Начальная доза карведилола составляет 12,5 мг 2 раза в сутки после еды. Через 2 дня лечения дозу следует увеличить до 25 мг 2 раза в сутки.

Максимальная доза карведилола для лечения хронической стенокардии составляет 25 мг 2 раза в сутки. Рекомендованная начальная доза карведилола для лечения стенокардии у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 3,125 мг 2 раза в сутки.

*Хроническая сердечная недостаточность.* Карведилол рекомендуется для лечения стабильной слабо или умеренно выраженной или тяжелой хронической сердечной недостаточности как вспомогательное средство при применении стандартных препаратов, таких как диуретики, ингибиторы АПФ или препараты дигиталиса. Лекарственное средство также могут принимать пациенты, которые не переносят ингибиторы АПФ. Пациенту можно назначать карведилол только после уравнивания доз диуретика, ингибитора АПФ и дигиталиса (если применяются).

Дозу подбирать индивидуально. В течение первых 2-3 часов после начального применения или после увеличения дозы необходимо провести тщательное медицинское наблюдение для проверки переносимости препарата. Если у пациента произойдет замедление частоты сердечных сокращений до величины менее 55 ударов в минуту, дозу карведилола необходимо уменьшить. Если появятся симптомы артериальной гипотензии, то сначала следует рассмотреть возможность снижения дозы диуретика или ингибитора АПФ; а если эти меры являются недостаточными, то необходимо уменьшить дозу карведилола.

В начале лечения лекарственным средством или после увеличения дозы может возникать транзиторное усиление сердечной недостаточности. В таком случае необходимо увеличить дозу диуретика. Иногда необходимо временно уменьшить дозу карведилола или даже отменить его. После стабилизации клинического состояния можно возобновить лечение карведилолом или увеличить его дозу.

Начальная доза составляет 3,125 мг 2 раза в сутки. Если пациент хорошо переносит эту дозу, ее можно постепенно увеличивать (через каждые 2 недели) до достижения оптимальной дозы. Следующие дозы составляют 6,25 мг 2 раза в сутки, потом 12,5 мг 2 раза в сутки и 25 мг 2 раза в сутки. Пациенту нужно принимать высшую дозу, которую он хорошо переносит. Максимальная рекомендованная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с массой тела больше 85 кг дозу можно осторожно увеличить до 50 мг 2 раза в сутки.

*Пациенты пожилого возраста.* Дозу изменять не нужно.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Лекарственное средство Карведилол-КВ не рекомендуется применять пациентам с сильно выраженной печеночной недостаточностью.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Для пациентов с систолическим артериальным давлением свыше 100 мм. рт.ст. особые изменения дозы не нужны (см. также раздел «Особенности применения»).

*Дети.* Информация о безопасности и эффективности применения Карведилола-КВ детям отсутствует, поэтому применение лекарственного средства детям противопоказано.

### ***Передозировка.***

*Симптомы:* выраженное снижение артериального давления (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:

- а) положить больного на спину;
- б) при выраженной брадикардии – атропин по 0,5-2 мг внутривенно;
- в) для поддержания сердечно-сосудистой деятельности – глюкагон по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии;
- г) симпатомиметики (добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин) в различных дозах, в зависимости от массы тела и терапевтической эффективности.

При необходимости введения препаратов с положительным изотропным действием назначать ингибиторы фосфодиэстеразы. Если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводить норадреналин; его назначать в условиях непрерывного мониторинга показателей кровообращения.

При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. При бронхоспазме вводить  $\beta$ -адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности – внутривенно) или аминофиллин внутривенно. При судорогах внутривенно медленно вводить диазепам или клоназепам. Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей дезинтоксикационной терапии зависит от тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации состояния больного.

Карведилол нельзя вывести с помощью диализа.

В случае серьезной передозировки, когда больной находится в состоянии кардиогенного шока, поддерживающее лечение следует проводить достаточно

длительно, поскольку выведение или перераспределение карведилола может проходить медленнее, чем обычно.

### ***Побочные реакции.***

*Инфекции и инвазии:* бронхит, пневмония, инфекции верхнего отдела дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны иммунной системы:* повышенная чувствительность (аллергическая реакция).

*Со стороны центральной нервной системы:* головная боль, головокружение, повышенная утомляемость; депрессия, нарушение сна, парестезия, вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* постуральная гипотензия, брадикардия, артериальная гипертензия, потеря сознания, преимущественно в начале лечения, стенокардия, повышенное сердцебиение; нарушения периферического кровотока, ортостатические реакции, перемежающаяся хромота или болезнь Рейно, периферический отек, атриовентрикулярная блокада, ухудшение сердечной недостаточности.

*Со стороны дыхательной системы:* одышка, отек легких, бронхиальная астма, заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, диарея, абдоминальная боль, сухость во рту, запор, рвота, периодонтит, мелена.

*Со стороны кожи:* высыпания, зуд; крапивница; реакции, напоминающие плоский лишай; повышенное потоотделение; появление псориазоподобных бляшек или обострение псориаза; алопеция; аллергическая экзантема; дерматит.

*Со стороны органов зрения:* уменьшение слезовыделения, нарушение зрения, раздражение глаз.

*Метаболические нарушения:* увеличение массы тела, гиперволемиа, задержка жидкости.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* боль в конечностях, артралгия, судороги.

*Со стороны мочеполовой системы:* нарушение мочеиспускания, импотенция; нарушение функции почек у больных с диффузным нарушением периферических артерий, почечная недостаточность, гематурия, альбуминурия, недержание мочи у женщин.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* дискинезия, реакции в виде острой печеночной недостаточности и нарушения функции печени у больных с генерализованным атеросклерозом.

*Лабораторные показатели:* повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови; тромбоцитопения, лейкопения, анемия, снижение уровня протромбина, нарушенный контроль глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с существующим сахарным диабетом; гиперхолестеринемия, глюкозурия, гиперкалиемия, гипертриглицеридемия,

гипонатриемия, повышение уровней щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, гиперурикемия.

*Другие побочные эффекты:* гриппоподобные симптомы, повышение температуры; гипестезия, анафилактические реакции, возможны проявления латентного диабета, симптомы существующего диабета могут усилиться во время терапии, подавленное настроение, астения, боль.

За исключением головокружения, нарушений зрения и брадикардии, ни один из описанных выше побочных эффектов не является дозозависимым.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua).