

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КОРВАЗАН[®]

(CORVASAN)

Склад:

діюча речовина: карведилол;

1 таблетка містить карведилолу у перерахуванні на 100 % речовину 12,5 мг або 25 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; повідон; лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; тальк; кальцію стеарат; суміш для покриття «Opadry II Pink»*.

* Суміш для покриття «Opadry II Pink» містить триацетин; гіпромелозу; лактози, моногідрат; титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172); заліза оксид чорний (E 172); еритрозин (E 127); індигокармін (E 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки округлої форми, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею, з двома перпендикулярно - пересіченими рисками з однієї сторони таблетки (для дозування 12,5 мг) або таблетки округлої форми, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею, з рискою та написом «КМП» по обидва боки риси з однієї сторони таблетки (для дозування 25 мг).

Фармакотерапевтична група. Блокатори альфа- та бета-адренорецепторів. Карведилол.

Код АТХ C07A G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Карведилол є вазодилататором, неселективним бета-адреноблокатором з антиоксидантними властивостями. Судинорозширювальна дія відбувається головним чином завдяки селективному блокуванню альфа-1-адренорецепторів. Карведилол зменшує периферичний судинний опір завдяки розширенню судин та пригніченню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у результаті блокування бета-адренорецепторів. Активність реніну плазми при цьому знижується, тому затримка рідини в організмі спостерігається лише у поодиноких випадках.

Карведилол не має власної симпатоміметичної активності і, подібно до пропранололу, проявляє мембраностабілізуючі властивості.

Карведилол є рацемічною сумішшю двох стереоізомерів. На моделях лабораторних тварин було продемонстровано, що обидва стереоізомери мають альфа-адреноблокуючі властивості. Бета-адреноблокуючі ефекти не є селективними щодо бета-1 та бета-2 - адренорецепторів і пов'язані із лівообертаючим стереоізомером карведилолу.

Карведилол діє як потужний антиоксидант, зменшує кількість активних кисневих радикалів.

Клінічні дані вказують на те, що судинорозширювальні і бета-адреноблокуючі властивості карведилолу призводять до розвитку нижчезазначених ефектів.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження артеріального тиску не супроводжується одночасним підвищенням загального периферичного судинного опору, яке спостерігається при прийомі істинних бета-адреноблокаторів. Частота серцевих скорочень (ЧСС) знижується незначною мірою. Ниркова перфузія і функція нирок залишаються незмінними. Оскільки периферичний кровообіг також не змінюється, то відчуття холоду у кінцівках (яке часто спостерігається при застосуванні істинних бета-адреноблокаторів) спостерігається рідко.

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця карведилол демонструє протиішемічні та антиангінальні ефекти, які зберігаються при тривалому застосуванні препарату. Карведилол зменшує перед- і постнавантаження на серце.

У пацієнтів із порушенням функції лівого шлуночка або хронічною серцевою недостатністю препарат сприятливо впливає на гемодинамічні показники та поліпшує показники фракції викиду лівого шлуночка.

Під час лікування карведилолом співвідношення ліпопротеїдів високої щільності до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПВЩ/ЛПНЩ) залишається у нормі. Електролітний баланс не порушується.

Фармакокінетика.

У чоловіків абсолютна біодоступність карведилолу становить майже 25 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому препарату. Співвідношення між дозою препарату та його концентрацією у сироватці крові є лінійним. Прийом їжі не впливає на біодоступність та максимальну концентрацію препарату у сироватці крові, однак збільшує час до досягнення максимальної концентрації препарату в крові. Карведилол є високоліпофільною сполукою: зв'язування з білками плазми становить майже 98-99 %. Об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг, але у пацієнтів із цирозом печінки він більший. Дані досліджень на тваринах свідчать про ентерогепатичну циркуляцію початкової речовини.

Середній біологічний період напіввиведення карведилолу становить від 6 до 10 годин. Плазмовий кліренс становить близько 590 мл/хв. Виведення відбувається переважно з жовчю

та калом. Невелика частина дози виводиться нирками у вигляді різних метаболітів.

Карведилол інтенсивно метаболізується з утворенням цілого ряду метаболітів, які виводяться переважно з жовчю. Карведилол метаболізується головним чином у печінці, у першу чергу шляхом зв'язування з глюкуроновою кислотою. Деметилування і гідроксилювання фенольного кільця призводять до утворення трьох активних метаболітів, які мають бета-адреноблокуючу активність. Згідно з доклінічними даними 4-гідроксифенольний метаболіт як бета-адреноблокатор майже у 13 разів активніший, ніж карведилол. Порівняно з карведилолом ці три активні метаболіти мають слабку судинорозширювальну дію. У людини їх концентрації в 10 разів нижчі, ніж концентрації початкової сполуки. Крім цього, два гідроксикарбазольні метаболіти карведилолу є винятково потужними антиоксидантами, антиоксидантна активність яких у 30-80 разів перевищує таку у карведилолу.

Вік не впливає на фармакокінетику препарату: у пацієнтів літнього віку рівні карведилолу у плазмі крові приблизно на 50 % вищі порівняно з такими у молодих пацієнтів. Є дані, що біодоступність карведилолу у пацієнтів з цирозом печінки у 4 рази вища, а максимальна концентрація у плазмі у 5 разів вища, ніж у здорових осіб.

Є дані, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мають помірну (кліренс креатиніну 20-30 мл/хв) або тяжку ниркову недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв), спостерігається зростання концентрації карведилолу у плазмі крові на 40-55 % порівняно з такою у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, функція нирок у яких знаходиться у межах норми.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Есенціальна гіпертензія.
- Хронічна стабільна стенокардія.
- Хронічна серцева недостатність (додаткове лікування).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- 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 синусного вузла (у тому числі синоатріальна блокада);
- декомпенсована серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних інотропних засобів та/або сечогінних засобів;
- легеневе серце, легенева гіпертензія;
- бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом;
- феохромоцитома (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів);
- стенокардія Принцметала;
- виражені порушення функції 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 препарату Корвазан® потрібно підбирати з обережністю.

Фармакокінетичні взаємодії.

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 із 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.

У дослідженнях пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне застосування флуоксетину як потужного інгібітора CYP2D6 призводило до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу із підвищенням рівня R () енантіомеру AUC на 77 %.

β-агоністи бронходилататорів.

Некардіоселективні β-блокатори протидіють ефектам β-агоністів бронходилататорів, тому такі пацієнти потребують ретельного нагляду.

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 або 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 І класу. Невдовзі після початку лікування β-блокаторами повідомляли 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.

Фармакодинамічні взаємодії.

Дигідропіридини.

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

Нітрати.

Посилюють гіпотензивний ефект.

НПЗП, естрогени та кортикостероїди.

Антигіпертензивний ефект карведилолу послаблюється при супутньому застосуванні з препаратами, які затримують рідину та натрій в організмі (через зменшення гіпотензивної дії (внаслідок зниження продукування простагландинів)).

Симпатоміметики, β-міметики та α-міметики.

При одночасному застосуванні існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії та вираженої брадикардії та асистолії, а також зменшення бета-адреноблокуючої дії карведилолу.

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 β -адреноблокуючої дії.

Дигоксин.

Концентрації дигоксину підвищуються приблизно на 15 % при супутньому введенні дигоксину та карведилолу. Як дигоксин, так і карведилол уповільнюють AV- провідність. Рекомендується підвищений моніторинг рівнів дигоксину при початку, 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 чи послаблені (особливо тахікардія). Тому для пацієнтів, які приймають інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби, рекомендується регулярний моніторинг рівня глюкози в крові.

Препарати, що зменшують катехоламіни.

За пацієнтами, які приймають і препарати з β -блокуючими властивостями, і препарат, що може зменшити катехоламіни (наприклад резерпін, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин та інгібітори моноаміноксидази (за винятком інгібіторів MAO-B)), слід встановити ретельний контроль на предмет проявів гіпотензії та/або важкої брадикардії.

Клонідин.

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

Анестетики.

Слід бути дуже обережними під час анестезії через синергічні, негативні інотропні та гіпотензивні ефекти карведилолу та анестетиків.

Засоби, які впливають на центральну нервову систему (ЦНС).

Із засобами, які впливають на ЦНС (снودійні, транквілізатори, трициклічні антидепресанти та етиловий спирт) – через можливість взаємного посилення ефектів.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби.

Як і інші препарати з β -блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад антагоністи α_1 -рецепторів) або можуть призвести до гіпотензії стосовно свого профілю побічних ефектів.

Інші взаємодії.

Супутнє застосування карведилолу з клонідином, гуанетидином, резерпіном, α -метилдопою, гуанфацином та інгібіторами моноаміноксидази (за винятком інгібіторів MAO-B) може посилювати гіпотензивну дію та зменшувати частоту серцевих скорочень. Тому слід встановити ретельний контроль щодо проявів гіпотензії та/або тяжкої брадикардії.

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

- рифампіцину (відбувається 70 % зниження концентрації карведилолу у плазмі крові);
- барбітуратів (зменшують ефективність карведилолу);
- циметидину (збільшує біодоступність карведилолу на 30 %);
- дигоксину: карведилол збільшує концентрацію дигоксину у плазмі крові;
- інгібіторів ізоензиму CYP2D6 (хінідин, флуоксетин, пароксетин, пропafenон): можна припустити підвищення концентрації R() енантіомера карведилолу;
- карведилол затримує метаболізм циклоспорину.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпотензія.

Препарат не рекомендується застосовувати пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском.

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. Хворі з тяжкою серцевою недостатністю (вище III класу за класифікацією NYHA), порушенням електролітного балансу, зі зниженим артеріальним тиском (менше 100 мм рт.ст.) або в літньому віці (віком від 70 років) або дегідратацією, 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 препарату необхідно зменшити.

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

Якщо карведилол застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії або стенокардії пацієнтам із серцевою недостатністю, проведення терапії препаратом слід здійснювати відповідно до схеми, рекомендованої для лікування серцевої недостатності: початкова доза не повинна перевищувати 3,125 мг двічі на добу, і будь-яке підвищення дози слід здійснювати мінімум через 2 тижні лікування попередньою дозою препарату.

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

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.

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 Корвазан®. Як правило, після припинення лікування відбувається нормалізація функції печінки.

Ортостатична гіпотензія.

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

Функція нирок при серцевій недостатності із застійними явищами.

Зворотне погіршення функції нирок спостерігалось при терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з низьким артеріальним тиском (систолический тиск нижче 100 мм рт. ст.), ішемічною хворобою серця і дифузною хворобою судин та/або основною нирковою недостатністю. У пацієнтів із серцевою недостатністю з застійними явищами з такими факторами ризику слід перевіряти функцію нирок під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування та припинити прийом препарату або зменшити дозу, якщо буде відбуватися погіршення ниркової недостатності.

Дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда.

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

Призначення препарату при нестабільній стенокардії, а також при атріовентрикулярній блокаді I ступеня потребує особливої обережності, частішої реєстрації ЕКГ і пильного медичного нагляду за хворими

Хронічна обструктивна хвороба легенів.

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

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

Цукровий діабет.

Як і інші бета-адреноблокатори, карведилол може маскувати симптоми гіпоглікемії і несприятливо впливати на вуглеводний обмін. Слід бути обережним при застосуванні карведилолу пацієнтам з цукровим діабетом, оскільки ранні прояви гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані або зменшені. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю з цукровим діабетом застосування карведилолу може асоціюватися з погіршенням контролю рівня глюкози в крові, тому для пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується регулярний моніторинг рівня глюкози в крові, на початку прийому карведилолу або при підвищенні дози шляхом титрування, та відповідне коригування гіпоглікемічної терапії.

Хвороба периферичних судин.

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

Феномен Рейно.

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

Тиреотоксикоз.

Карведилол може маскувати симптоми тиреотоксикозу. При раптовій відміні препарату можливе посилення тиреотоксикозу і розвиток тиреотоксичного кризу.

Загальна анестезія.

β-блокатори знижують ризик виникнення аритмії під час проведення анестезії, але, окрім цього, може підвищитися ризик розвитку артеріальної гіпотензії, тому необхідно обережно застосовувати деякі анестетики.

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

Брадикардія.

Карведилол може спричинити брадикардію. Якщо частота пульсу зменшується до 55 ударів на хвилину і менше, слід зменшити дозу карведилолу.

Підвищена чутливість.

Слід бути обережним при введенні карведилолу пацієнтам з наявністю в анамнезі серйозних реакцій підвищеної чутливості та пацієнтам, які проходять терапію десенсибілізації, оскільки β-блокатори можуть підвищити як чутливість до алергенів, так і серйозність анафілактичних реакцій.

Псоріаз.

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

Одночасне застосування блокаторів кальцієвих каналів або протиаритмічних препаратів.

Ретельний моніторинг ЕКГ та артеріального тиску є необхідним для пацієнтів, яким призначено супутню терапію блокаторами кальцієвих каналів на зразок верапамілу або дилтіазему чи іншими протиаритмічними препаратами.

Феохромоцитома.

У пацієнтів із феохромоцитомою прийом блокатора α-рецепторів слід розпочинати до застосування будь-якого блокатору β-рецепторів. Хоча карведилол і має фармакологічну блокуючу активність проти як α, так і β-рецепторів, немає ніякого досвіду застосування карведилолу при такому стані. Тому слід бути обережним при введенні карведилолу пацієнтам, у яких підозрюється наявність феохромоцитом.

Стенокардія Принцметала.

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

Контактні лінзи.

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

Припинення лікування.

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

Важлива інформація про допоміжну речовину препарату.

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

Препарат не можна призначати пацієнтам з наступними проблемами зі здоров'ям: непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція.

Алкоголь.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічний досвід застосування карведилолу у період вагітності обмежений.

Припускається, що при застосуванні карведилолу у плода або новонародженого може розвинутися дистрес-синдром (брадикардія, артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання, гіпоглікемія і гіпотермія). Тому застосування карведилолу у період вагітності протипоказано.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

На початку лікування карведилолом можуть виникати запаморочення і підвищена втомлюваність, тому їм слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати під час їди та запивати достатньою кількістю рідини.

Есенціальна гіпертензія.

Рекомендована частота прийому препарату – 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг 1 раз на добу протягом перших двох днів лікування. Потім рекомендована доза препарату становить 25 мг на добу. У разі необхідності дозу можна поступово підвищувати не менше ніж із двотижневим інтервалом до досягнення максимальної рекомендованої дози 50 мг на добу, яку слід приймати за 1 раз або розподіляти на 2 прийоми.

Препарат можна застосовувати як у вигляді монотерапії, так і у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо тіазидними діуретиками.

Пацієнти літнього віку

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

Хронічна стабільна стенокардія.

Рекомендована доза на початку лікування становить 12,5 мг 2 рази на добу протягом перших двох днів лікування. Потім рекомендована доза препарату становить 25 мг 2 рази на добу. У разі необхідності дозу можна підвищувати не менше ніж з двотижневим інтервалом до досягнення максимальної рекомендованої добової дози 100 мг, яку слід розподіляти на два прийоми.

Пацієнти літнього віку

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

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

Хронічна серцева недостатність.

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

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

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

Рекомендована доза на початку лікування становить 3,125 мг 2 рази на добу протягом двох тижнів лікування. Якщо ця доза добре переноситься пацієнтом, її можна поступово підвищувати не менше ніж із двотижневим інтервалом спочатку до 6,25 мг 2 рази на добу, потім – до 12,5 мг 2 рази на добу та зрештою – до 25 мг 2 рази на добу. Дозу слід підвищувати до найвищої дози, яку добре переносить пацієнт.

Максимальна рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на добу для всіх пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів із легкою та помірно тяжкою застійною

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

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

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

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

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Дозу потрібно встановлювати для кожного пацієнта індивідуально, однак немає даних, які б свідчили про необхідність корегування дози карведилолу для пацієнтів із нирковою недостатністю.

Припинення лікування.

Лікування карведилолом не можна припиняти раптово, особливо це стосується пацієнтів з

ішемічною хворобою серця. Припинення лікування слід проводити поступово, протягом 7-10 днів, наприклад, зменшуючи добову дозу вдвічі кожні три дні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому препарат не призначений для застосування цій категорії пацієнтів.

Передозування.

У випадку передозування може розвинутися тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця. Також можливі затруднення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоми, посилення проявів інших побічних реакцій.

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

Підтримуюча терапія

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

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

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

Якщо у клінічній картині передозування домінує периферична вазодилатація, тоді необхідно ввести адреналін або норадреналін під постійним контролем стану серцево-судинної системи пацієнта. У випадку брадикардії, резистентної до медикаментозного лікування, показане застосування штучного водія ритму серця. При виникненні бронхоспазму показане введення бета-симпатоміметиків (у вигляді аерозолі або внутрішньовенно) або внутрішньовенне введення амінофіліну. При генералізованих судомах рекомендоване повільне внутрішньовенне введення діазепаму або клоназепаму.

Карведилол активно зв'язується з білками, тому його не можна видалити за допомогою діалізу.

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

Побічні реакції.

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

Категорії частоти появи побічних реакцій є наступними:

- дуже часто $\geq 1/10$;
- часто $\geq 1/100$ - $< 1/10$;
- нечасто $\geq 1/1000$ - $< 1/100$;
- рідко $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$;
- дуже рідко $< 1/10000$.

Інфекції та інвазії.

Часто: бронхіт, пневмонія, інфекція верхнього відділу дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів.

З боку системи крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія;

рідко: тромбоцитопенія;

дуже рідко: лейкопенія, зменшення рівня протромбіну, апластична анемія.

З боку центральної нервової системи.

Дуже часто: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність;

нечасто: парестезія, гіпестезія, вертиго, стан перед втратою свідомості, втрата свідомості.

З боку психіки.

Часто: депресія, депресивний настрій;

нечасто: порушення сну.

З боку серцево-судинної системи.

Дуже часто: гіпотензія, прогресування серцевої недостатності;

часто: брадикардія, периферичні набряки, набряк (включаючи генералізований, периферичний, залежний набряк і набряк статевих органів та ніг), ортостатична гіпотензія, гіперволемія, периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або феномен Рейно, загострення синдрому Шарко;

нечасто: артеріальна гіпертензія, втрата свідомості – особливо на початку лікування, стенокардія (включаючи біль за грудиною), прискорене серцевиття, атріовентрикулярна блокада, дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда.

З боку судин.

Дуже часто: артеріальна гіпотензія;

часто: хвороба периферичних судин.

З боку системи дихання.

Часто: посилення кашлю, хрипи, задишка, бронхіальна астма (в разі схильності до такої патології), грипоподібні симптоми;

рідко: бронхоспазм, закладеність носа, чхання, інтерстиціальний пневмоніт.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.

Часто: набряк легенів, бронхіальна астма у чутливих пацієнтів;

рідко: нежить.

З боку травного тракту.

Часто: нудота, діарея, блювання, абдомінальний біль, диспепсія, підвищення тонуусу і моторики кишечника;

нечасто: запор;

рідко: сухість у роті, періодонтит, мелена;

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Рідко: реакції у вигляді гострої печінкової недостатності і порушення печінкової функції у хворих із генералізованим атеросклерозом;

дуже рідко: підвищення аланінаміноотрансферази (ALT), аспартатаміноотрансферази (AST) та гаммаглутамілтрансферази (GGT).

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: реакції з боку шкіри (включаючи: алергічну екзантему, дерматит, підвищену пітливість, кропив'янку, свербіж; ураження шкіри, подібні до псоріазних та червоного плескатоого лишая), псоріатичне ураження шкіри або погіршення вже існуючого стану, алопеція, підвищене потовиділення.

З боку органів зору.

Часто: зниження слюзовиділення (сухість очей), порушення зору, подразнення очей.

З боку метаболізму та травлення.

Часто: гіпоглікемія, пригнічення регуляції рівня глюкози у крові, анорексія/зниження маси тіла, збільшення маси тіла, гіперхолестеролемія, порушення контролю глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперволемія, затримка рідини.

З боку опорно-рухового апарату.

Часто: біль у суглобах, біль у кінцівках;

рідко: артралгія, судоми, атрофія м'язів.

З боку статеві системи та молочних залоз.

Нечасто: порушення еректильної функції.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Часто: гостра ниркова недостатність та порушення функції нирок у пацієнтів із дифузною хворобою судин та/або нирковою недостатністю, розлади сечовипускання;

дуже рідко: нетримання сечі у жінок, гематурія, альбумінурія, глюкозурія, гіперурикемія.

З боку імунної систем.

Дуже рідко: реакції підвищеної чутливості (алергічна реакція), анафілактичні реакції;

нечасто: ангіоневротичний набряк; синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

Загальні порушення.

Дуже часто: астенія (включаючи втомлюваність);

часто: біль, підвищення температури тіла.

Лабораторні показники.

Часто: гіперглікемія у хворих на цукровий діабет, гіперхолестеринемія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівня лужної фосфатази, креатиніну, сечовини;

рідко: тромбоцитопенія;

дуже рідко: підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, глюкозурія, гіперурикемія.

Інші побічні ефекти.

Часто: грипоподібні симптоми, підвищення температури тіла; інфекції; бронхіт, пневмонія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів; анафілактичні реакції, можливі прояви латентного цукрового діабету, симптоми існуючого цукрового діабету можуть посилитися під час терапії; гіперемія. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії жоден з описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним.

Запаморочення, втрата свідомості, головний біль та астенія зазвичай є легкими та, імовірно, з'являються на початку лікування.

Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема спостерігались лише в тих випадках, коли карведилол застосовували одночасно з іншими

препаратами, які можуть спричинювати зазначені реакції.

У пацієнтів із серцевою недостатністю з застійними явищами погіршення серцевої недостатності та затримка рідини можуть з'явитися під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування.

Про серцеву недостатність часто повідомляли як про побічне явище як у пацієнтів, які приймали плацебо, так і у пацієнтів, які приймали карведилол (14,5 % та 15,4 % відповідно, у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда).

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

Як клас, блокатори β -адренорецепторів можуть робити вираженим латентний цукровий діабет, погіршеним виражений

цукровий діабет та пригнічувати регуляцію рівня глюкози в крові.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

КОРВАЗАН® (CORVASAN)

Состав:

действующее вещество: карведилол;

1 таблетка содержит карведилола в пересчете на 100 % вещество 12,5 мг или 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; повидон; лактоза, моногидрат; крахмал картофельный; тальк; кальция стеарат; смесь для покрытия «Opadry II Pink»*.

* Смесь для покрытия «Opadry II Pink» содержит триацетин; гипромелозу; лактозу, моногидрат; титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, железа оксид желтый (Е 172); железа оксид черный (Е 172); эритрозин (Е 127); индигокармин (Е 132).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки округлой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с двумя перпендикулярно - пересеченными рисками с одной стороны таблетки (для дозировки 12,5 мг) или таблетки округлой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью, с риской и надписью «КМП» по обе стороны риски с одной стороны таблетки (для дозировки 25 мг).

Фармакотерапевтическая группа. Блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов. Карведилол.
Код АТХ С07А G02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Карведилол является вазодилататором, неселективным бета-адреноблокатором с антиоксидантными свойствами. Сосудорасширяющее действие происходит главным образом благодаря селективному блокированию альфа-1-адренорецепторов. Карведилол уменьшает периферическое сосудистое сопротивление благодаря расширению сосудов и угнетению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в результате блокирования бета-адренорецепторов. Активность ренина плазмы при этом снижается, поэтому задержка жидкости в организме наблюдается лишь в единичных случаях.

Карведилол не имеет собственной симпатомиметической активности и, подобно пропранололу, проявляет мембраностабилизирующие свойства.

Карведилол является рацемической смесью двух стереоизомеров. На моделях лабораторных животных было продемонстрировано, что оба стереоизомера имеют альфа-адреноблокирующие свойства. Бета-адреноблокирующие эффекты не являются селективными по отношению к бета-1 и бета-2-адренорецепторам и связаны с левовращающим стереоизомером карведилола.

Карведилол действует как мощный антиоксидант, уменьшает количество активных кислородных радикалов.

Клинические данные указывают на то, что сосудорасширяющие и бета-адреноблокирующие свойства карведилола приводят к развитию нижеуказанных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией снижение артериального давления не сопровождается одновременным повышением общего периферического сосудистого сопротивления, которое наблюдается при приеме истинных бета-адреноблокаторов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается в незначительной мере. Почечная перфузия и функция почек остаются неизменными. Поскольку периферическое кровообращение также не меняется, то ощущение холода в конечностях (которое часто наблюдается при применении истинных бета-адреноблокаторов) наблюдается редко.

У пациентов с ишемической болезнью сердца карведилол демонстрирует противоишемические и антиангинальные эффекты, которые сохраняются при длительном применении препарата. Карведилол уменьшает пред- и постнагрузку на сердце.

У пациентов с нарушением функции левого желудочка или хронической сердечной недостаточностью препарат благоприятно влияет на гемодинамические показатели и улучшает показатели фракции выброса левого желудочка.

Во время лечения карведилолом соотношение липопротеидов высокой плотности к липопротеидам низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП) остается в норме. Электролитный баланс не нарушается.

Фармакокинетика.

У мужчин абсолютная биодоступность карведилола составляет почти 25 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается приблизительно через 1 час после перорального приема препарата. Соотношение между дозой препарата и его концентрацией в сыворотке крови является линейным. Прием пищи не влияет на биодоступность и максимальную концентрацию препарата в сыворотке крови, однако увеличивает время достижения максимальной концентрации препарата в крови. Карведилол является высоколипофильным соединением: связывание с белками плазмы составляет почти 98-99 %. Объем распределения составляет приблизительно 2 л/кг, но у пациентов с циррозом печени он больше. Данные исследований на животных свидетельствуют об энтерогепатической циркуляции исходного

вещества.

Средний биологический период полувыведения карведилола составляет от 6 до 10 часов. Плазменный клиренс составляет около 590 мл/мин. Выведение происходит преимущественно с желчью и калом. Небольшая часть дозы выводится почками в виде различных метаболитов. Карведилол интенсивно метаболизируется с образованием целого ряда метаболитов, которые выводятся преимущественно с желчью. Карведилол метаболизируется главным образом в печени, в первую очередь путем связывания с глюкуроновой кислотой. Деметилирование и гидроксирование фенольного кольца приводят к образованию трех активных метаболитов, которые имеют бета-адреноблокирующую активность. Согласно доклиническим данным

4-гидроксифенольный метаболит как бета-адреноблокатор почти в 13 раз активнее, чем карведилол. В сравнении с карведилолом эти три активных метаболита обладают слабым сосудорасширяющим действием. У человека их концентрации в 10 раз ниже, чем концентрации исходного соединения. Кроме этого, два гидроксикарбазольных метаболита карведилола являются исключительно мощными антиоксидантами, антиоксидантная активность которых в 30-80 раз превышает таковую у карведилола.

Возраст не влияет на фармакокинетику препарата: у пациентов пожилого возраста уровни карведилола в плазме крови на 50 % выше по сравнению с таковыми у молодых пациентов. Имеются данные, что биодоступность карведилола у пациентов с циррозом печени была в 4 раза выше, а максимальная концентрация в плазме крови в 5 раз выше, чем у здоровых лиц.

Имеются данные, что у пациентов с артериальной гипертензией, имеющих умеренную (клиренс креатинина 20-30 мл/мин) или тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина < 20 мл/мин), наблюдается рост концентрации карведилола в плазме крови на 40-55 % в сравнении с таковой у пациентов с артериальной гипертензией, функция почек у которых находится в пределах нормы.

Клинические характеристики.

Показания.

- Эссенциальная гипертензия.
- Хроническая стабильная стенокардия.
- Хроническая сердечная недостаточность (дополнительное лечение).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA, которая требует введения

инотропных средств;

- атриовентрикулярная блокада II и III степени (за исключением 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);
- декомпенсированная сердечная недостаточность, требующая внутривенного введения положительных инотропных средств и/или мочегонных средств;
- легочное сердце, легочная гипертензия;
- бронхиальная астма или обструктивные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся бронхоспазмом;
- феохромоцитома (за исключением случаев, когда она должным образом контролируется при применении альфа-блокаторов);
- стенокардия Принцметалла;
- выраженные нарушения функции печени;
- одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-В);
- непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- метаболический ацидоз;
- период беременности и кормление грудью;
- детский возраст.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Некоторые антиаритмические, наркотические, гипотензивные средства, препараты для лечения стенокардии, другие β-блокаторы (например, в виде глазных капель), препараты, снижающие уровень катехоламинов (например, ингибиторы МАО, резерпин) и сердечные гликозиды могут усиливать эффекты карведилола. Поэтому дозу этих препаратов и препарата Корвазан® нужно подбирать с осторожностью.

Фармакокинетические взаимодействия.

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.

В исследованиях пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина как мощного ингибитора CYP2D6 приводило к стереоселективного ингибирования метаболизма карведилола с повышением уровня R () энантиомера AUC на 77 %.

β-агонисты бронходилататоров.

Некардиоселективные β-блокаторы противодействуют эффектам β-агонистов бронходилататоров, поэтому такие пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Антиаритмические препараты.

Наблюдались отдельные случаи нарушения проводимости (редко - с гемодинамическим нарушением), когда карведилол и дилтиазем вводили параллельно. Для других препаратов с β-блокирующими свойствами, если карведилол назначен перорально с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила или 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 β-блокаторами сообщали о развитии брадикардии, остановки сердца, фибрилляция желудочков у пациентов, одновременно принимающих амиодарон. Существует риск развития сердечной недостаточности в случае проведения сопутствующей внутривенной терапии антиаритмическими препаратами классов Ia или Ic.

Фармакодинамические взаимодействия.

Дигидропиридина.

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

Нитраты.

Усиливают гипотензивное действие.

НПВП, эстрогены и кортикостероиды.

Антигипертензивный эффект карведилола ослабляется при одновременном применении с препаратами, которые задерживают жидкость и натрий в организме (из-за уменьшения гипотензивного действия (вследствие снижения выработки простагландинов)).

Симпатомиметики, β -миметики и α -миметики.

При одновременном применении существует риск развития артериальной гипертензии и выраженной брадикардии и асистолии, а также уменьшение бета-адреноблокирующими действия карведилола.

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, теофиллин) - из-за уменьшения β -адреноблокирующими действия.

Дигоксин.

Концентрации дигоксина повышаются примерно на 15 % при одновременном применении дигоксина и карведилола. Как дигоксин, так и карведилол замедляют AV-проводимость. Рекомендуется повышенный мониторинг уровня дигоксина при начале, корректировке или прекращении приема карведилола.

Инсулин или пероральные гипогликемические средства.

Препараты из β -блокирующими свойствами могут усилить эффект инсулина и пероральных противодиабетических средств по снижению уровня сахара в крови. Проявления гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены (особенно тахикардия). Поэтому для пациентов, принимающих инсулин или пероральные гипогликемические средства, рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Препараты, уменьшающие катехоламины.

За пациентами, которые принимают и препараты с β -блокирующими свойствами, и препарат, который может уменьшить катехоламины (например, резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов MAO-B)), следует установить тщательный контроль на предмет проявлений гипотензии та/або тяжелой брадикардии.

Клонидин.

Сопутствующий прием клонидина и препаратов с β -блокирующими свойствами может усилить эффекты снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений. При завершении сопутствующего лечения препаратами с β -блокирующими свойствами и клонидином сначала следует прекратить прием β -блокирующего препарата. Потом, через несколько дней, можно прекратить терапию клонидином путем постепенного снижения дозирования.

Анестетики.

Следует быть очень осторожными во время анестезии через синергичные, негативные инотропные и гипотензивные эффекты карведилола и анестетиков. Средства, которые влияют

на центральную нервную систему (ЦНС). Со средствами, которые влияют на ЦНС (снотворные, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты и этиловый спирт), - из-за возможности взаимного усиления эффектов.

Другие антигипертензивные лекарственные средства.

Как и другие препараты с β -блокующим действием, карведилол может усилить эффект других сопутствующий введенных препаратов, которые являются антигипертензивными за действием (например антагонисты α_1 -рецепторов) или могут привести к гипотензии относительно своего профиля побочных эффектов.

Другие взаимодействия.

Сопутствующее применение карведилолу с клонидином, гуанетидином, резерпином, α -метилдопой, гуанфацином и ингибиторами моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО-В) может усиливать гипотензивное действие и уменьшать частоту сердечных сокращений. Поэтому следует установить тщательный контроль относительно проявлений гипотензии и/или тяжелой брадикардии.

Поскольку карведилол поддается окисняльному метаболизму, его фармакокинетика может изменяться при индукции или притеснении ферментной системой цитохрома Р450, поэтому следует учитывать влияние:

- рифампицина (происходит 70 % снижение концентрации карведилолу в плазме крови);
- барбитуратов (уменьшают эффективность карведилолу);
- циметидина (увеличивает биодоступность карведилолу на 30 %);
- дигоксина: карведилол увеличивает концентрацию дигоксина в плазме крови;
- ингибиторов изоэнзимы CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин, пропafenон): можно допустить повышение концентрации R () энантиомера карведилолу;
- карведилол задерживает метаболизм циклоспорина.

Особенности применения.

Артериальная гипотензия.

Препарат не рекомендуется применять пациентам со сниженным артериальным давлением. 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 должно проходить в стационаре под надзором врача. Терапию можно начинать только в том случае, если при проведении общепринятой базовой терапии состояние пациента является стабильным в течении по меньшей мере 4 недель. Больные с тяжелой сердечной недостаточностью (выше III класса по классификации NYHA), нарушением электролитного баланса, с пониженным артериальным давлением (менее 100 мм рт.ст.) или в пожилом возрасте (от 70 лет) или дегидратацией, в

течение приблизительно 2 часов после приема первой дозы или после повышения дозы необходим постоянный надзор, поскольку возможное развитие артериальной гипотензии. Артериальную гипотензию, которая возникла в результате чрезмерного расширения сосудов, сначала лечат уменьшением дозы диуретиков, а если симптомы не исчезают, то можно уменьшить дозу любого ингибитора АПФ. В начале лечения или во время увеличения дозы препарата может ухудшиться ход 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 хода сердечной недостаточности или артериальной гипотензией в результате чрезмерного расширения сосудов, не будут контролируемыми.

Карведилол следует с осторожностью назначать больным с хронической сердечной недостаточностью, которые принимают дигиталис, поскольку эта комбинация продлевает атриовентрикулярную проводимость. Карведилол может вызывать брадикардию. Если ЧСС представляет < 55 уд/мин и возникают симптомы, связанные с брадикардией, дозу препарата необходимо уменьшить. Поскольку карведилолу присущий негативный дромотропный эффект, его с осторожностью следует назначать пациентам с блокадой сердца первой степени.

Если карведилол использовать для лечения артериальной гипертензии или стенокардии у пациентов с сердечной недостаточностью, проведение терапии препаратом следует осуществлять в соответствии со схемой, рекомендованной для лечения сердечной недостаточности: начальная доза не должна превышать 3,125 мг дважды в сутки, и любое повышение дозы следует осуществлять минимум через 2 недели лечения предыдущей дозой препарата.

Применение карведилола пациентам с артериальной гипертензией, которые уже получают препараты наперстянки, диуретики и/или ингибиторы АПФ, требует пристального медицинского контроля, все эти препараты могут уменьшить атриовентрикулярную проводимость.

Антиаритмичные средства.

При одновременном применении карведилола с блокаторами кальциевых каналов, такими как верапамил и дилтиазем, или другими антиаритмическими препаратами, особенно амиодароном, нужно контролировать показатели артериального давления и ЭКГ, поэтому следует избегать их одновременного внутривенного приложения. Нарушение функции печени. Карведилол в очень редких случаях может повлечь ухудшение функции печени. При подозрении клинического ухудшения нужно проверить функцию печени. В случае печеночной недостаточности пациенту следует прекратить принимать Корвазан®. Как правило, после прекращения лечения происходит нормализация функции печени.

Ортостатическая гипотензия.

Особенно в начале лечения препаратом Корвазан® и при увеличении дозы может возникать ортостатическая гипотензия с головокружением и вертиго, иногда также с потерей сознания. Наибольшему риску подвергаются пациенты с сердечной недостаточностью, люди пожилого возраста, а также пациенты, которые принимают другие гипотензивные средства или диуретики. Эти эффекты можно предупредить применением низкой начальной дозы препарата Корвазан®, тщательным увеличением поддерживающей дозы и приемом препарата после еды. Пациентам нужно рассказать о мероприятиях для избежания ортостатической гипотензии (осторожность при вставании; при появлении головокружения пациент должен сесть или

лечь).

Функция почек при сердечной недостаточности с застойными явлениями.

Обратное ухудшение функции почек наблюдалось при терапии карведилолом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низким артериальным давлением (систолическое давление ниже 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузной болезнью сосудов и/или основной почечной недостаточностью. У пациентов с сердечной недостаточностью с застойными явлениями с такими факторами риска следует проверять функцию почек во время повышения дозы карведилола путем титрования и прекратить прием препарата или уменьшить дозу, если будет происходить ухудшение почечной недостаточности.

Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда.

Перед лечением карведилолом пациент должен быть клинически стабильным и принимать ингибитор АПФ в течении по меньшей мере 48 часов к применению карведилолу. При этом доза ингибитора АПФ должна быть стабильной в течении по меньшей мере 24 часов. Назначение препарата при нестабильной стенокардии, а также при атриовентрикулярной блокаде I степени нуждается особенной осторожности, частой регистрации ЭКГ и пристального медицинского надзора за больными

Хроническая обструктивная болезнь легких.

Карведилол следует применять с осторожностью пациентам с хронической обструктивной болезнью легких с бронхоспастичным компонентом, которые не принимают пероральный или ингаляционный препарат, и только если потенциальная польза перевешивает потенциальный риск.

У пациентов с тенденцией к бронхоспазму остановка дыхания может иметь место в результате возможного повышения резистентности. За пациентами следует установить тщательный контроль во время начала приема и повышения дозы карведилола путем титрования, и дозу карведилола следует уменьшить, если во время лечения наблюдается любое доказательство бронхоспазма.

Сахарный диабет.

Как и другие бета-адреноблокаторы, карведилол может маскировать симптомы гипогликемии и неблагоприятно влиять на углеводный обмен. Следует быть осторожным при применении карведилола пациентам с сахарным диабетом, поскольку ранние проявления острой гипогликемии могут быть замаскированы или уменьшены. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом применения карведилола может ассоциироваться с ухудшением контроля уровня глюкозы в крови, потому что для пациентов с сахарным диабетом рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови, в начале приема карведилола или при повышении дозы путем титрования, и соответствующая корректировка гипогликемической терапии.

Болезнь периферических сосудов.

Карведилол следует применять с осторожностью пациентам с болезнью периферических сосудов, поскольку β -блокаторы могут ускорить или заострить симптомы артериальной недостаточности. Поскольку карведилол также имеет α -блокирующие свойства, этот эффект большей частью балансируется.

Феномен Рейно.

Карведилол следует применять с осторожностью пациентам, которые страдают на расстройства периферического кровообращения (например феномен Рейно), поскольку симптомы могут заостриться.

Тиреотоксикоз.

Карведилол может маскировать симптомы тиреотоксикоза. При внезапной отмене препарата возможное усиление тиреотоксикоза и развитие тиреотоксического криза.

Общая анестезия.

β -блокаторы снижают риск возникновения аритмии во время проведения анестезии, но, кроме этого, может повыситься риск развития артериальной гипотензии, поэтому необходимо осторожно применять некоторые анестетики.

Применять карведилол следует особенно осторожно пациентам, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией в случае применения таких анестетиков как эфир, циклопропан, трихлорэтилен, что подавляют функцию миокарда.

Брадикардия.

Карведилол может повлечь брадикардию. Если частота пульса уменьшается к 55 ударов в минуту и меньше, следует уменьшить дозу карведилолу.

Повышенная чувствительность.

Следует быть осторожным при введении карведилола пациентам с наличием в анамнезе серьезных реакций повышенной чувствительности и пациентам, которые проходят терапию десенсибилизации, поскольку β -блокаторы могут повысить как чувствительность к аллергенам, так и серьезность анафилактических реакций.

Псориаз.

Лечение карведилолом больных псориазом нуждается в тщательной оценке соотношения риск/польза, поскольку карведилол может усилить или спровоцировать появление симптомов псориаза.

Одновременное применение блокаторов кальциевых каналов или противоаритмичных препаратов.

Тщательный мониторинг ЭКГ и артериального давления является необходимым для пациентов, которым назначена сопутствующая терапия блокаторами кальциевых каналов наподобие верапамила или дилтиазема или другими противоаритмичными препаратами.

Феохромоцитома.

У пациентов с феохромоцитомой прием блокатора α -рецепторов следует начинать к применению любого блокатора β -рецепторов. Хотя карведилол и имеет фармакологическую блокирующую активность против как α , так и β -рецепторов, нет никакого опыта применения карведилола при таком состоянии. Поэтому следует быть осторожным при введении карведилола пациентам, в которых подозревается наличие феохромоцитомы.

Стенокардия Принцметала.

У больных стенокардией Принцметала неселективные бета-адреноблокаторы могут повлечь боль в груди. Нет ни одного клинического опыта из карведилолом у таких пациентов, хотя α -блокирующая активность карведилола и может предупредить такие симптомы, однако следует быть осторожным при введении карведилола пациентам, в которых подозревают наличие стенокардии Принцметала.

Контактные линзы.

Больных, которые носят контактные линзы, следует предупредить, что карведилол уменьшает продукцию слезной жидкости.

Прекращение лечения.

При резком прекращении лечения карведилолом (как и другими бета-блокаторами) может возникать потливость, тахикардия, одышка, усиление стенокардии и даже инфаркт миокарда и желудочковые аритмии. Наибольшему риску подвергаются те пациенты со стенокардией, в которых может возникнуть сердечный приступ. Дозу необходимо уменьшать постепенно в течение 1-2 недель. Если необходимо, можно одновременно начать заместительную терапию для предотвращения обострения заболевания. Если лечение было временно прекращено больше чем на 2 недели, то его возобновление следует проводить, начиная с самой низкой дозы.

Важная информация о вспомогательном веществе

Препарат содержит лактозу, моногидрат. В случае установленной непереносимости некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Препарат нельзя назначать пациентам со следующими проблемами со здоровьем: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Алкоголь.

Пациентам не рекомендуется в течение лечения употреблять алкогольные напитки, потому что алкоголь может усиливать эффекты карведилола.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Клинический опыт применения карведилола в период беременности ограничен.

Предполагается, что при применении карведилола у плода или новорожденного может развиваться дистресс-синдром (брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, гипогликемия и гипотермия). Поэтому применение карведилола в период беременности противопоказано.

Неизвестно, проникает ли карведилол в грудное молоко. Поскольку карведилол может оказывать вредное воздействие на младенца, лечение карведилолом следует прекратить на период кормления грудью.

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

В начале лечения карведилолом могут возникать головокружение и повышенная утомляемость, поэтому им следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

Способ применения и дозы.

Таблетки следует принимать во время еды и запивать достаточным количеством жидкости.

Эссенциальная гипертензия.

Рекомендованная частота приема препарата – 1 раз в сутки. Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 1 раз в сутки в течение первых 2-х дней лечения. Затем рекомендованная доза препарата составляет 25 мг в сутки. В случае необходимости дозу можно постепенно повышать не менее чем с двухнедельным интервалом до достижения максимальной рекомендованной дозы 50 мг в сутки, которую следует принимать за 1 раз или распределить на 2 приема.

Препарат можно применять как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, особенно тиазидными диуретиками.

Пациенты пожилого возраста.

Рекомендованная доза в начале лечения составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Если достигнутый эффект является неудовлетворительным, дозу можно постепенно повышать не менее чем с двухнедельным интервалом до достижения максимальной рекомендованной суточной дозы 50 мг.

Хроническая стабильная стенокардия.

Рекомендованная доза в начале лечения составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней лечения. Затем рекомендованная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу можно повышать не менее чем с двухнедельным интервалом до достижения максимальной рекомендованной суточной дозы 100 мг, которую следует распределить на 2 приема.

Пациенты пожилого возраста.

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки в течение двух дней. Затем лечение продолжать в дозе 25 мг 2 раза в сутки, которая является рекомендованной максимальной суточной дозой.

Хроническая сердечная недостаточность.

Дозу препарата следует устанавливать индивидуально, а ее постепенное повышение следует проводить под тщательным наблюдением врача.

Карведилол можно применять как дополнение к стандартной терапии, но его также можно применять пациентам с непереносимостью ингибиторов АПФ или пациентам, которые

получают препараты наперстянки, гидралазин или нитраты. Пациенты, которые принимают дигоксин, диуретики или ингибиторы АПФ, должны получать эти препараты в предварительно установленной дозе еще до начала лечения карведилолом.

Рекомендованная доза в начале лечения составляет 3,125 мг 2 раза в сутки в течение двух недель лечения. Если эта доза хорошо переносится пациентом, ее можно постепенно повышать не менее чем с двухнедельным интервалом сначала до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем – до 12,5 мг 2 раза в сутки и наконец – до 25 мг 2 раза в сутки. Дозу следует повышать до наиболее высокой дозы, которую хорошо переносит пациент.

Максимальная рекомендованная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки для всех пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью и для пациентов с легкой и умеренно тяжелой застойной сердечной недостаточностью, масса тела которых не превышает 85 кг. Для пациентов с легкой и умеренно тяжелой застойной сердечной недостаточностью и массой тела более 85 кг максимальная рекомендованная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

В начале терапии или при повышении дозы возможно временное усиление симптомов сердечной недостаточности, особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и/или у пациентов, которые применяют большие дозы диуретиков. Хотя в таком случае прекращать лечение, как правило, не требуется, дозу препарата повышать не следует. В течение первых двух часов после начала лечения карведилолом или повышения его дозы пациент должен находиться под наблюдением кардиолога или другого врача. Перед каждым повышением дозы препарата пациента необходимо обследовать на наличие возможных симптомов усиления сердечной недостаточности или симптомов чрезмерной вазодилатации (например, исследовать функцию почек, определить массу тела, артериальное давление, ЧСС и сердечный ритм). Симптомы усиления сердечной недостаточности или задержки жидкости в организме устраняют путем повышения дозы диуретиков, однако дозу карведилола не следует повышать до стабилизации состояния пациента. При возникновении брадикардии или в случае удлинения предсердно-желудочковой проводимости прежде всего следует проверить уровень дигоксина в плазме крови. В некоторых случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы карведилола или вообще временно отменить препарат. Даже в таких случаях можно успешно продолжать титрование дозы карведилола.

При титровании дозы необходимо регулярно контролировать функцию почек, количество тромбоцитов и уровень глюкозы в крови (в случае инсулиннезависимого сахарного диабета и/или инсулинозависимого сахарного диабета). Однако после завершения титрования дозы частоту контроля можно уменьшить.

Если лечение карведилолом прерывалось более чем на 2 недели, его следует возобновить, начиная с дозы 3,125 мг 2 раза в сутки и постепенно повышая ее согласно рекомендациям, приведенным выше.

Пациенты пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительными к воздействию карведилола и поэтому должны находиться под более тщательным наблюдением.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Карведилол не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»). При умеренно тяжелой печеночной недостаточности может возникнуть необходимость в коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Дозу необходимо устанавливать для каждого пациента индивидуально, однако нет данных, свидетельствующих о необходимости коррекции дозы карведилола у пациентов с почечной недостаточностью.

Прекращение лечения.

Лечение карведилолом нельзя прекращать внезапно, особенно это касается пациентов с ишемической болезнью сердца. Прекращение лечения следует проводить постепенно, в течение 7-10 дней, например, уменьшая дозу вдвое каждые три дня.

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены, поэтому препарат не предназначен для применения этой категории пациентов.

Передозировка.

В случае передозировки может развиваться тяжелая артериальная гипотензия, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца. Также возможны затруднение дыхания, бронхоспазм, рвота, нарушение сознания и генерализованные судороги, усиление проявлений других побочных реакций.

Лечение: в течение первых часов – вызвать рвоту и промыть желудок, далее – контроль и коррекция жизненно важных показателей в отделении интенсивной терапии.

Поддерживающая терапия

Атропин: 0,5-2 мг внутривенно (для лечения тяжелой брадикардии).

Глюкагон: сначала в дозе 1-10 мг внутривенно, а затем в виде капельной инфузии со скоростью 2-5 мг/ч (для поддержания функции сердечно-сосудистой системы).

Симпатомиметики – добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин – назначать в зависимости от массы тела пациента и эффективности лечения.

Если в клинической картине передозировки доминирует периферическая вазодилатация, тогда необходимо ввести адреналин или норадреналин под постоянным контролем состояния сердечно-сосудистой системы пациента. В случае брадикардии, резистентной к медикаментозному лечению, показано применение искусственного водителя ритма сердца. При возникновении бронхоспазма показано введение бета-симпатомиметиков (в виде аэрозоля или внутривенно) или внутривенное введение аминофиллина. При генерализованных судорогах рекомендуется медленное внутривенное введение диазепама или клоназепама.

Карведилол активно связывается с белками, поэтому его нельзя удалить с помощью диализа.

Внимание: в случае тяжелой передозировки, сопровождающейся симптомами шока, поддерживающую терапию с применением антидотов необходимо продолжать довольно долго, поскольку возможно увеличение периода полувыведения карведилола и его

перераспределение. Продолжительность лечения зависит от степени передозировки; поддерживающую терапию следует продолжать до стабилизации состояния пациента.

Побочные реакции.

Частота появления побочных реакций не зависит от дозы, за исключением головокружения, нарушения зрения и брадикардии.

Категории частоты появления побочных реакций являются следующими:

- очень часто $\geq 1/10$;
- часто $\geq 1/100$ - $< 1/10$;
- нечасто $\geq 1/1000$ - $< 1/100$;
- редко $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$;
- очень редко $< 1/10000$.

Инфекции и инвазия.

Часто: бронхит, пневмония, инфекция верхнего отдела дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей.

Со стороны системы крови и лимфатической системы.

Часто: анемия;

редко: тромбоцитопения;

очень редко: лейкопения, уменьшение уровня протромбина, апластическая анемия.

Со стороны центральной нервной системы.

Очень часто: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость;

нечасто: парестезия, гипестезия, вертиго, состояние перед потерей сознания, потеря сознания.

Со стороны психики.

Часто: депрессия, депрессивное настроение;

нечасто: нарушение сна.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Очень часто: гипотензия, прогрессирование сердечной недостаточности;

часто: брадикардия, периферические отеки, отек (включая генерализуемый, периферический, зависимый отек и отек половых органов и ног), ортостатическая гипотензия, гиперволемиа, периферические нарушения кровообращения (холодные конечности), перемежающаяся

хромота или феномен Рейно, обострения синдрома Шарко;

нечасто: артериальная гипертензия, потеря сознания - особенно в начале лечения, стенокардия (включая боль за грудиной), ускоренное сердцебиение, атриовентрикулярная блокада, дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда.

Со стороны сосудов.

Очень часто: артериальная гипотензия;

часто: болезнь периферических сосудов.

Со стороны системы дыхания.

Часто: усиление кашля, хрипы, одышка, бронхиальная астма (в случае склонности к такой патологии), гриппоподобные симптомы;

редко: бронхоспазм, заложенность носа, чихания, интерстициальный пневмонит.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения.

Часто: отек легких, бронхиальная астма у чувствительных пациентов;

редко: насморк.

Со стороны пищеварительного тракта.

Часто: тошнота, диарея, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, повышение тонуса и моторики кишечника;

нечасто: запор;

редко: сухость во рту, периодонтит, мелена.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Редко: реакции в виде острой печеночной недостаточности и нарушения печеночной функции у больных с генерализуемым атеросклерозом;

очень редко: повышение аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и гаммаглутамилтрансферазы (GGT).

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Нечасто: реакции со стороны кожи (включая: аллергическую экзанему, дерматит, повышенную потливость, крапивницу, зуд; поражение кожи, подобные к псориазным и красного приплюснутого лишая), псориазическое поражение кожи или ухудшение уже существующего состояния, алопеция, повышенное потоотделение.

Со стороны органов зрения.

Часто: снижение слезовидения (сухость глаз), нарушения зрения, раздражения глаз.

Со стороны метаболизма и пищеварения.

Часто: гипогликемия, притеснение регуляции уровня глюкозы в крови, анорексия/снижения массы тела, увеличения массы тела, гиперхолестеролемиа, нарушения контроля глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с уже существующим сахарным диабетом возможны проявления латентного диабета, симптомы существующего диабета могут усилиться во время терапии, гиперкалиемиа, гипертриглицеридемиа, гипонатриемиа, повышение уровней щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, гиперволемиа, задержка жидкости.

Со стороны опорно-двигательного аппарата.

Часто: боль в суставах, боль в конечностях;

редко: артралгия, судороги, атрофия мышц.

Со стороны половой системы и молочных желез.

Нечасто: нарушение эректильной функции.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Часто: острая почечная недостаточность и нарушение функции почек у пациентов с диффузной болезнью сосудов и/или почечной недостаточностью, расстройства мочеиспускания;

очень редко: недержание мочи у женщин, гематурия, альбуминурия, глюкозурия, гиперурикемиа.

Со стороны иммунной систем.

Очень редко: реакции повышенной чувствительности (аллергическая реакция), анафилактические реакции;

нечасто: ангионевротический отек; синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз, мультиморфна эритема.

Общие нарушения.

Очень часто: астения (включая утомляемость);

часто: боль, повышение температуры тела.

Лабораторные показатели.

Часто: гипергликемия у больных сахарным диабетом, гиперхолестеринемия, гиперкалиемиа, гипертриглицеридемиа, гипонатриемиа, повышение уровня щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины;

редко: тромбоцитопения;

очень редко: повышенный уровень трансаминаз в сыворотке крови, лейкопения, анемия,

уменьшение уровня протромбина, глюкозурия, гиперурикемия.

Другие побочные эффекты.

Часто: гриппоподобные симптомы, повышения температуры тела; инфекции; бронхит, пневмония, инфекция верхних отделов дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей; анафилактические реакции, возможные проявления латентного сахарного диабета, симптомы существующего сахарного диабета могут усиливаться во время терапии; гиперемия. За исключением головокружения, нарушений зрения и брадикардии ни один из описанных выше побочных эффектов не является дозозависимым.

Головокружения, потеря сознания, головная боль и астения обычно являются легкими и, вероятнее, появляются в начале лечения.

Синдром Стивенса-Джонсона, токсичный эпидермальный некролиз, мультиформная эритема наблюдались лишь в тех случаях, когда карведилол применяли одновременно с другими препаратами, которые могут вызывать отмеченные реакции.

У пациентов с сердечной недостаточностью с застойными явлениями ухудшения сердечной недостаточности и задержка жидкости могут появиться во время повышения дозы карведилола путем титрования.

О сердечной недостаточности часто сообщали как о побочном явлении как у пациентов, которые принимали плацебо, так и у пациентов, которые принимали карведилол (14,5 % та 15,4 % соответственно, у пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда).

Обратное ухудшение функции почек наблюдалось при терапии карведилолом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузной болезнью сосудов и/или основной почечной недостаточностью.

Как класс, блокаторы β -адренорецепторов могут делать выраженным латентный сахарный диабет, ухудшенным выражен сахарный диабет и подавлять регуляцию уровня глюкозы в крови.

Карведилол может вызывать недержание мочи у женщин, что исчезает после прекращения приема препарата.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

01032, Украина, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.