

# 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.);
- інфаркт з ускладненнями;
- 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;
- алергічний риніт;
- набряк голосової щілини;
- феохромоцитома (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів);
- стенокардія Принцметала;
- виражені порушення функції печінки;
- клінічно маніфестуюча печінкова недостатність;
- застосування повільних метаболізаторів типу дебризохіну та мефенітоїну;
- 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,  $\beta$ -міметики та  $\alpha$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -блокуючими властивостями може посилити ефекти зниження артеріального тиску 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.

*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  $\beta$ -блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад антагоністи  $\alpha_1$ -рецепторів) або можуть призвести до гіпотензії стосовно свого профілю побічних ефектів.

#### *Інші взаємодії.*

Супутнє застосування карведилолу з клонідином, гуанетидином, резерпіном,  $\alpha$ -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.

#### *Циклоспорин та такролімус*

Два дослідження за участю пацієнтів з трансплантатами нирок та серця, які отримували пероральний циклоспорин, показали збільшення концентрації циклоспорину у плазмі після початку лікування карведилолом. Очевидно, карведилол збільшує вплив перорально прийнятого циклоспорину приблизно 10–20 %. Для підтримання терапевтичного рівня циклоспорину потрібно знизити його дозу в середньому на 10–20 %. Механізм цієї взаємодії невідомий, але можлива участь в інгібуванні кишкового P-глікопротеїну. Через широку індивідуальну варіабельність рівнів циклоспорину рекомендується ретельно контролювати концентрацію циклоспорину після початку лікування карведилолом та відповідним чином коригувати дозу циклоспорину. Є також дані про те, що CYP3A4 бере участь у метаболізмі карведилолу. Оскільки такролімус є субстратом P-глікопротеїну та CYP3A4, карведилол також може впливати на його фармакокінетику за допомогою цих механізмів взаємодії.

#### *Алкоголь*

Одночасне вживання алкоголю може впливати на антигіпертензивний ефект карведилолу та спричиняти різні небажані ефекти. Було показано, що вживання алкоголю призводить до гострого гіпотензивного ефекту, який може потенціювати зниження артеріального тиску, спричинене карведилолом. Оскільки карведилол погано розчиняється у воді, але є розчинним в

етанолі, присутність алкоголю може впливати на швидкість та/або ступінь кишкової абсорбції карведилолу за рахунок збільшення розчинності. Крім того, було показано, що карведилол частково метаболізується ферментом CYP2E1, який індукується та інгібується алкоголем.

#### *Грейпфрутовий сік*

Вживання одноразово 300 мл грейпфрутового соку призвело до збільшення AUC карведилолу в 1,2 раза порівняно з відповідним показником при вживанні води. Оскільки клінічна значимість цього спостереження не з'ясована, пацієнтам рекомендується уникати одночасного прийому грейпфрутового соку принаймні доти, доки не буде встановлено стабільну залежність такої реакції від дози.

#### *Ніфедипін*

При одночасному застосуванні ніфедипіну та карведилолу можливе значне зниження артеріального тиску.

### **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 дромотропний 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.

Лабораторні дослідження слід проводити при появі перших симптомів/ознак порушення функції печінки (наприклад, свербіж, темна сеча, стійка відсутність апетиту, жовтяниця, болючість у правому підребер'ї або незрозумілі грипоподібні симптоми). Якщо лабораторні показники пацієнта підтверджують ураження печінки або жовтяниці, прийом карведилолу слід припинити та не призначати його повторно.

#### *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  $\beta$ -блокатори можуть прискорити або загострити симптоми артеріальної недостатності. Оскільки карведилол також має  $\alpha$ -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.*

$\beta$ -блокатори знижують ризик виникнення аритмії під час проведення анестезії, але, окрім цього, може підвищитися ризик розвитку артеріальної гіпотензії, тому необхідно обережно

застосовувати деякі анестетики.

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  $\beta$ -блокатори можуть підвищити як чутливість до алергенів, так і серйозність анафілактичних реакцій.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса – Джонсона, під час лікування карведилолом. Карведилол більше не слід призначати пацієнтам, у яких спостерігаються серйозні побічні реакції з боку шкіри, які можуть бути спричинені карведилолом.

#### *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  $\alpha$ -рецепторів слід розпочинати до застосування будь-якого блокатору  $\beta$ -рецепторів. Хоча карведилол і має фармакологічну блокуючу активність проти як  $\alpha$ , так і  $\beta$ -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  $\alpha$ -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. Репродуктивна токсичність була виявлена у дослідженнях на тваринах. Потенційний ризик для людини невідомий.

Бета-блокатори знижують плацентарну перфузію, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода, викидня і передчасних пологів.

Припускається, що при застосуванні карведилолу у плода або новонародженого може розвинутися дистрес-синдром (брадикардія, артеріальна гіпотензія, пригнічення дихання, гіпоглікемія і гіпотермія). Новонароджені можуть піддаватися підвищеному ризику серцевих та легневих ускладнень у післяпологовий період.

Тому застосування карведилолу у період вагітності протипоказано.

Дослідження на тваринах показали, що карведилол та/або його метаболіти виділяються з грудним молоком щурів. Екскрецію карведилолу в грудне молоко у людини не встановлено. Однак більшість бета-адреноблокаторів, особливо ліпофільних речовин, по-різному проникають у грудне молоко людини.

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*

Жодних відповідних досліджень не проводилося. У зв'язку з можливими побічними реакціями на карведилол (наприклад, запаморочення, підвищена втомлюваність) під час лікування слід бути обережним при керуванні транспортними засобами та роботі з іншими механізмами. Особлива обережність необхідна на початку лікування, після збільшення дози, при зміні препаратів або при прийомі у поєднанні з алкоголем.

### **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 розвинути тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця. Також можливі затруднення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоби, 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 аерозолу або внутрішньовенно) або внутрішньовенне введення амінофіліну. При генералізованих судобах 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, нічні кошмари, галюцинації, сплутаність свідомості;

дуже рідко: психози.

### ***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 серцебиття, 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 аланінамінотрансферази (ALT), аспартатамінотрансферази (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 плескатоного 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, мультиморфна 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.

Крім того, спостерігалися:

- посилення симптомів у пацієнтів з переміжною кульгавістю або синдромом Рейно;
- у поодиноких випадках – загострення наявної серцевої недостатності;
- рідко – легке ураження печінки (див. «Особливості застосування»);
- реакції, подібні до плоского лишая;
- виникнення або загострення псоріазу.

Внаслідок можливого підвищення опору дихальних шляхів у пацієнтів зі схильністю до бронхоспастичних реакцій можуть спостерігатися задишка або астматичні напади (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Постмаркетинговий досвід*

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  $\beta$ -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.

#### *Серцеві захворювання*

Зупинка синусового вузла у схильних до цього пацієнтів (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів із раніше існуючою брадикардією, дисфункцією синусового вузла або атріовентрикулярною блокадою).

### *Захворювання шкіри та підшкірної клітковини*

Алопеція, гіпергідроз, тяжкі шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса – Джонсона (див. розділ «Особливості застосування»).

**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.