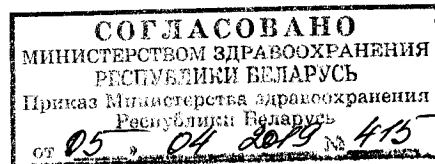


НД РБ

4806 - 2019



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

### 1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

КАРВИДИЛ® 6,25 мг таблетки  
КАРВИДИЛ® 12,5 мг таблетки  
КАРВИДИЛ® 25 мг таблетки

### 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: Карведилол (*Carvedilolum*)

#### Описание

Таблетки 6,25 мг – круглые двояковыпуклые таблетки желтоватого цвета с темно-желтыми вкраплениями и риской (для деления на 2 равные части/дозы, или для облегчения глотания) на одной стороне.

Таблетки 12,5 мг – круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета с темно-розовыми вкраплениями и риской (для деления на 2 равные части/дозы, или для облегчения глотания) на одной стороне.

Таблетки 25 мг – круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с риской (для деления на 2 равные части/дозы, или для облегчения глотания) на одной стороне.

### 3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 таблетка содержит:

*активное вещество* – 6,25 мг, 12,5 мг или 25 мг карведилола;

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172) – в таблетках по 6,25 мг и 12,5 мг, железа оксид красный (Е 172) – в таблетках по 12,5 мг.

### 4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

### 5. КОД КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Альфа- и бета- адреноблокаторы. Код АТХ: С07А G02.

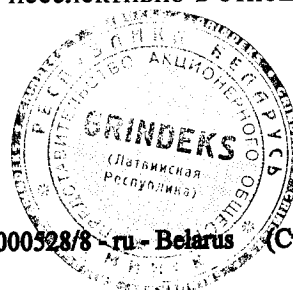
### 6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### Фармакодинамика

Карведилол является блокатором адренорецепторов с разнообразным действием и с блокирующими свойствами  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Доказано, что для карведилола присуще действие, защищающее органы. Карведилол является сильным антиоксидантом и связывающим агентом химически активных радикалов кислорода. Карведилол является рацемической смесью, и обоим R(+) и S(-) энантиомерам присущи блокирующие  $\alpha$ -адренорецепторы и антиоксидантные свойства. Карведилол действует антипролиферативно на клетки гладкой мускулатуры кровеносных сосудов человека.

В клинических испытаниях во время длительного лечения пациентов карведилолом доказано уменьшение окислительного стресса.

Блокирующее  $\beta$ -адренорецепторы действие карведилола неселективно в отношении  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов и связано с S(-) энантиомером.



Карведилол не обладает внутренней симпатомиметической активностью и (подобно пропранололу) имеет стабилизирующие мембраны свойства.

Карведилол угнетает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством  $\beta$ -блокады, что уменьшает высвобождение ренина, таким образом, задержка жидкости появляется редко.

Карведилол уменьшает сопротивление периферических кровеносных сосудов, селективно блокируя  $\alpha_1$ -адренорецепторы. Карведилол уменьшает повышение кровяного давления, вызванное фенилэфрином, агонистом  $\alpha_1$ -адренорецепторов, но не повышение кровяного давления, вызываемое ангиотензином II.

Карведилол негативно не влияет на уровень липидов. Поддерживается нормальное отношение липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП/ЛПНП).

### ***Клиническая эффективность и безопасность***

В клинических исследованиях доказано такое влияние карведилола:

#### ***Гипертензия***

Карведилол понижает кровяное давление пациентам с гипертензией посредством комбинации  $\beta$ -блокады и вазодилатации, связанной с блокадой  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Некоторые из традиционных ограничений  $\beta$ -блокаторов не относятся к некоторым вазодилатирующим  $\beta$ -блокаторам, например, карведилолу.

Понижение кровяного давления не связано с одновременным увеличением общей периферической сопротивляемости, которая наблюдается только у средств, блокирующих  $\beta$ -рецепторы. Доказано, что карведилол сохраняет систолический объем и уменьшает общее периферическое сопротивление. Карведилол не влияет на доставку крови отдаленным органам и кровеносным сосудам, также почкам, скелетным мышцам, предплечьям, ногам, коже, головному мозгу или сонным артериям. Уменьшается частота холодных конечностей и ранняя усталость во время физической нагрузки. Длительное влияние карведилола на гипертензию документировано во многих двойных слепых контролируемых исследованиях.

#### ***Нарушения деятельности почек***

Во многих открытых исследованиях доказано, что карведилол является эффективным средством у пациентов с ренальной гипертензией. Это относится также к пациентам с хронической почечной недостаточностью, пациентам, которым проводят гемодиализ и пациентам после пересадки почек. Карведилол оказывает постепенное понижение кровяного давления как в дни, когда проводится диализ, так и в дни, когда диализ не проводится; влияние, понижающее кровяное давление, сравнимо с влиянием, которое наблюдают у пациентов с нормальной почечной деятельностью.

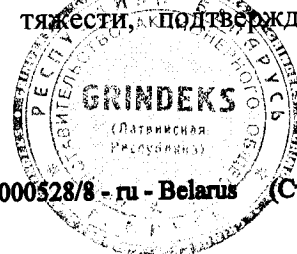
Основываясь на результатах, полученных в сравнительных клинических исследованиях с пациентами, которым проводят диализ, установлено, что карведилол более эффективен и лучше переносится, чем блокаторы кальциевых каналов.

#### ***Хроническая сердечная недостаточность***

Карведилол значительно уменьшает смертность и частоту госпитализации, а также уменьшает симптомы и улучшает деятельность левого желудочка у пациентов с ишемической и не ишемической хронической сердечной недостаточностью. Влияние карведилола зависит от величины дозы.

#### ***Нарушения деятельности почек***

У пациентов с дилатационной кардиомиопатией, которым проводят диализ, карведилол уменьшает заболеваемость и смертность. Метаанализ плацебо контролируемых клинических исследований, в которых участвовало большое число пациентов (>4000) с хронической почечной болезнью легкой и средней тяжести, подтверждает, что



применение карведилола у пациентов с дисфункцией левого желудочка с симптоматической сердечной недостаточностью или без нее, уменьшает смертность от всех причин, а также частоту появления осложнений, связанных с сердечной недостаточностью.

*Дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда*

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 1959 пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда и фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  или индексом подвижности стенки  $\leq 1,3$  (с симптоматической сердечной недостаточностью или без нее) карведилол статистически значительно не уменьшал дополнительную главную оценочную характеристику; смертность из-за всех причин или госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым нарушением (уменьшение на 8 % по сравнению с плацебо,  $p=0,297$ ), но значительно уменьшал всю смертность на 23 % ( $p=0,031$ ), всю смертность или частоту нелетального инфаркта миокарда на 29 % ( $p=0,002$ ), смертность от сердечно-сосудистых причин на 25 % ( $p=0,024$ ) и госпитализацию из-за не летального инфаркта миокарда на 41 % ( $p=0,014$ ). К тому же ретроспективные анализы свидетельствовали, что карведилол значительно уменьшает количество летальных исходов или частоту тяжелых сердечно-сосудистых госпитализаций на 17 % ( $p=0.019$ ).

Применение в особых группах пациентов

*Пожилые люди*

В исследовании пожилых пациентов с гипертензией было показано, что профиль нежелательных побочных действий не отличается по сравнению с молодыми пациентами. В другом исследовании, где участвовали пожилые люди с коронарной болезнью сердца, не наблюдали отличий в нежелательных побочных действиях по сравнению с молодыми людьми. Поэтому пожилым людям коррекция начальной дозы не требуется.

*Нарушения деятельности почек*

При длительном применении карведилола сохраняется саморегуляция кровоснабжения почек, и гломерулярная фильтрация не меняется. Пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями деятельности почек корреляция доз карведилола не требуется.

*Нарушения деятельности печени*

Применение карведилола противопоказано пациентам с клиническими проявлениями дисфункции печени. В фармакокинетическом исследовании, в котором участвовали пациенты с циррозом печени, было показано, что у пациентов с нарушениями деятельности печени общее действие карведилола (AUC) было в 6,8 раз больше, чем у клинически здоровых людей.

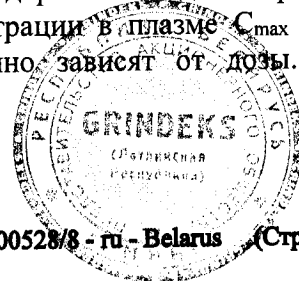
*Пациенты с сахарным диабетом*

Бета-блокаторы могут усилить инсулиновую резистентность и маскировать симптомы гипогликемии. Однако бета-блокаторы, вызывающие расширение кровеносных сосудов, например, карведилол, связаны с положительным влиянием на уровни глюкозы и липидов. Доказано, что у карведилола имеется умеренное инсулин сенсibiliзирующее влияние, и что это может уменьшать некоторые проявления метаболического синдрома.

**Фармакокинетика**

Всасывание

После применения внутрь капсул 25 мг клинически здоровым людям карведилол быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме  $C_{\text{max}}$  21 мг/л примерно через 1,5 часа ( $T_{\text{max}}$ ). Значения  $C_{\text{max}}$  линейно зависят от дозы. После



применения внутрь карведилол подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения, поэтому у клинически здоровых мужчин абсолютная биодоступность составляет примерно 25 %. Карведилол представляет собой рацемическую смесь, и S(-) энантиомер метаболизируется быстрее, чем R(+) энантиомер, поэтому его абсолютная пероральная биодоступность составляет 15 %, по сравнению с 31 % R(+) энантиомера. Максимальная концентрация R-карведилола в плазме примерно в 2 раза больше, чем концентрация S-карведилола.

В исследованиях *in vitro* доказано, что карведилол является субстратом высвобождения транспортного протеина Р-гликопротеина. Роль Р-гликопротеина в обращении карведилола доказана также *in vivo* у клинически здоровых людей.

#### Распределение

Карведилол является выражено липофильным соединением и около 95 % карведилола связываются с протеинами плазмы. Объем распределения находится в пределах от 1,5 до 2 л/кг.

#### Биотрансформация

У людей карведилол широко метаболизируется в печени путем окисления и конъюгации в разные метаболиты, которые главным образом выводятся с желчью. У животных доказана пролекарственная энтерогепатическая циркуляция.

Деметилирование и гидроксидация у фенольного кольца образует 3 метаболита с блокирующим действием на  $\beta$ -адренергические рецепторы. Основываясь на преклинических исследованиях, метаболит 4'-гидроксифенола приблизительно в 13 раз более сильный  $\beta$ -блокатор, чем карведилол. По сравнению с карведилолом у трех активных метаболитов имеется слабое вазодилатирующее действие. У людей концентрация трех активных метаболитов примерно в 10 раз ниже, чем у лекарства. Двое из гидроксикарбазольных метаболитов карведилола являются очень сильными антиоксидантами, которые в 30-80 раз сильнее карведилола.

Фармакокинетические исследования у людей свидетельствуют, что окислительный метаболизм карведилола является стереоселективным. Результаты исследования *in vitro* свидетельствуют, что в окислении и гидроксилировании могут участвовать разные изоферменты цитохрома P450, в том числе CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, а также CYP1A2.

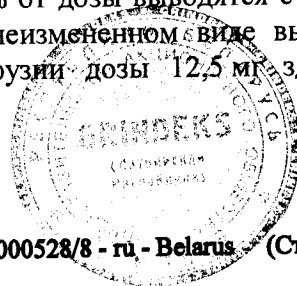
Исследования, в которых участвовали клинически здоровые добровольцы и пациенты, свидетельствуют, что R-энантиомер метаболизирует, главным образом, CYP2D6. В свою очередь S-энантиомер метаболизируют, главным образом, CYP2D6 и CYP2C9.

#### Генетический полиморфизм

Результаты клинического фармакокинетического исследования у людей свидетельствуют о том, что главная роль в метаболизме R- и S-карведилола принадлежит CYP2D6. Поэтому у медленных метаболизаторов CYP2D6 концентрация в плазме R- и S-карведилола повышена. Значение генотипа CYP2D6 в фармакокинетике R- и S-карведилола доказано в популяционных фармакокинетических исследованиях, в свою очередь, в других исследованиях это наблюдение не повторилось, из чего следует, что генетическому полиморфизму CYP2D6 может быть ограниченное клиническое значение.

#### Выведение

После однократного применения внутрь 50 мг карведилола примерно 60 % дозы выводится с желчью и в форме метаболитов с фекалиями в течение 11 дней. После однократного применения внутрь только примерно 16 % от дозы выводятся с мочой в виде карведилола или его метаболитов. С мочой в неизменном виде выводится меньше чем 2 % средства. После внутривенной инфузии дозы 12,5 мг здоровым



добровольцам плазменный клиренс карведилола достигает примерно 600 мл/мин, а полупериод выведения – примерно 2,5 часа. Полупериод выведения 50 мг капсул у этих же самых участников исследования был 6,5 часов, что действительно соответствует полупериоду всасывания из капсул. После применения внутрь общий клиренс тела S-карведилола был в два раза больше, чем у R-карведилола.

#### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

##### *Нарушения функции почек*

У пациентов с гипертензией и почечной недостаточностью площадь под кривой концентрации в плазме и временем, полупериод выведения и максимальная концентрация в плазме значительно не меняются. Выведение неизмененного лекарства через почки уменьшается у пациентов с почечной недостаточностью; однако, изменения фармакокинетических параметров умеренные.

Карведилол не выводится во время диализа, потому что он не проходит через диализную мембрану, возможно, потому, что сильно связывается с белками плазмы.

##### *Нарушения функции печени*

Смотреть *Противопоказания и Применение в особых группах пациентов*

##### *Сердечная недостаточность*

В исследовании, в котором участвовали 24 пациента с сердечной недостаточностью из Японии клиренс R- и S-карведилола был значительно меньше, чем у здоровых добровольцев. Эти результаты свидетельствуют, что сердечная недостаточность существенно влияет на фармакокинетику R- и S-карведилола.

##### *Пожилые люди*

Возраст статистически существенно не влиял на фармакокинетику карведилола у пациентов с гипертензией.

##### *Педиатрическая популяция*

Исследования в педиатрической популяции свидетельствуют, что клиренс у детей, стандартизованный по массе тела, существенно больше, чем у взрослых.

### **7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- Артериальная гипертензия – в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами;
- Хроническая стабильная стенокардия для профилактики приступов;
- Лечение стабильной симптомной легкой, умеренной и тяжелой хронической сердечной недостаточности (II-IV класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA)) ишемического или кардиомиопатического генеза дополнительно к стандартной терапии (диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ).

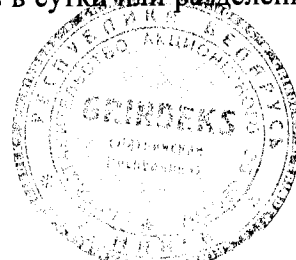
### **8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Внутри, запивая достаточным количеством жидкости, во время еды.

#### *Артериальная гипертензия*

##### *Взрослые*

Рекомендуемая начальная доза – 12,5 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 25 мг 1 раз в сутки, с возможным постепенным увеличением дозы с интервалом не менее 2 недель до максимальной рекомендуемой дозы 50 мг 1 раз в сутки или разделенной на 2 приема.



*Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов доза 12,5 мг в некоторых случаях обеспечивает достаточный терапевтический эффект. Если необходимый терапевтический эффект не развивается, дозу можно увеличить до максимальной рекомендуемой дозы 50 мг 1 раз в день или разделенной на 2 приема.

*Хроническая стабильная стенокардия*

Начальная доза составляет 12,5 мг два раза в день. Через 2 дня дозу повышают до 25 мг два раза в день. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать с интервалом не менее 2 недель. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 100 мг, разделенная на 2 приема.

*Пожилые люди*

Рекомендуемая начальная доза составляет 12,5 мг два раза в день в течение двух дней. Затем лечение продолжается в дозе 25 мг два раза в день, что является рекомендуемой максимальной суточной дозой.

*Хроническая сердечная недостаточность*

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача.

Рекомендуемая начальная доза составляет 3,125 мг (1/2 таблетки по 6,25 мг) 2 раза в сутки в течение 2 недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалами не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в сутки, затем – до 12,5-25 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, а также с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью при массе тела менее 85 кг максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в сутки. У пациентов с легкой и умеренной хронической сердечной недостаточностью при массе тела более 85 кг максимальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Дозу следует увеличивать до максимальной дозы, которая хорошо переносится пациентом. Перед каждым увеличением дозы врачу следует оценить функцию почек этих пациентов и проверить, не появились ли усиление сердечной недостаточности или симптомы вазодилатации. Кратковременное усиление сердечной недостаточности, вазодилатацию и задержку жидкости можно устранить, подбирая дозу диуретика или ингибитора АПФ, а также изменяя или кратковременно прекращая терапию карведилолом.

Если лечение прерывается более чем на 1 неделю, то его применение начинают с меньшей дозы, а затем увеличивают согласно рекомендациям. Если лечение прерывается более чем на 2 недели, то его применение начинают с дозы 3,125 мг 2 раза в сутки с последующим подбором доз согласно рекомендациям.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с систолическим артериальным давлением выше 100 мм рт. ст. коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени необходимо снижение дозы препарата. У пациентов с тяжелыми нарушениями деятельности печени карведилол противопоказан.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется.

*Пациенты детского возраста*

Безопасность и эффективность применения карведилола детям в возрасте до 18 лет не выяснена.



*Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.*

## **9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Частота побочных действий не зависит от величины дозы, за исключением головокружения, нарушений зрения и брадикардии.

Побочные действия упорядочены соответственно классификации систем и органов, а также частоты встречаемости MedDRA: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

### *Инфекции и инфестации*

Часто: бронхит, пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей

### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Часто: анемия.

Редко: тромбоцитопения.

Очень редко: лейкопения.

### *Нарушения со стороны иммунной системы*

Очень редко: повышенная чувствительность (аллергическая реакция).

### *Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, изменения уровня глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с сахарным диабетом.

### *Нарушения со стороны психики*

Часто: депрессия, подавленное настроение.

Нечасто: нарушения сна.

### *Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: головокружение, головная боль.

Часто: предобморочное состояние, обморок.

Нечасто: парестезия, потеря сознания.

### *Нарушения со стороны глаз*

Часто: нарушения зрения, уменьшенное слезотечение, раздражение в глазу.

### *Нарушения со стороны сердца*

Очень часто: сердечная недостаточность.

Часто: брадикардия, гиперволемиа, перегрузка жидкости, отек.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

### *Нарушения со стороны кровеносной системы*

Очень часто: гипотензия.

Часто: ортостатическая гипотензия, нарушения периферического кровообращения (холодные конечности, заболевание периферических кровеносных сосудов, усиление симптомов перемежающейся хромоты, синдром Рейно), гипертензия.

### *Нарушения со стороны дыхательной системы, болезнь груди и средостения*

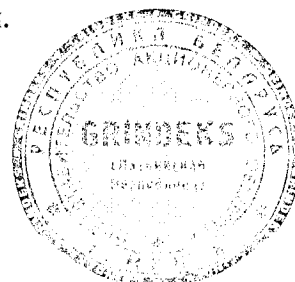
Часто: дыхательная недостаточность, отек легких, у предрасположенных пациентов – бронхиальная астма.

Редко: заложенный нос, чихание, гриппоподобные симптомы.

### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота, понос, рвота, диспепсия, боль в животе.

Нечасто: запор.



Редко: ощущение сухости во рту.

*Нарушения со стороны печени и/или желчевыводящей системы*

Очень редко: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: кожные реакции (например, аллергическая экзантема, дерматит, усиленная потливость, крапивница, зуд, повреждения кожи подобные псориазу и лишаю), выпадение волос. Может обостриться псориаз.

Очень редко: тяжелые кожные побочные действия (например, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и сопутствующих тканей*

Часто: боль в конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы*

Часто: почечная недостаточность и нарушения деятельности почек у пациентов с диффузной сосудистой болезнью и/или почечной недостаточностью, нарушения мочеиспускания.

Очень редко: нарушения деятельности почек, выявленные при проведении анализа крови, недержание мочи у женщин.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и болезни груди*

Нечасто: нарушение эректильной функции.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Очень часто: астения.

Часто: боль, отек.

*Исследования:* изменение функциональных показателей печени; у пациентов с сердечной недостаточностью может незначительно повыситься уровень холестерина в крови.

Описание отдельных побочных действий

Головокружение, потеря сознания, головная боль и астения обычно в легкой форме больше появляются в начале лечения.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью во время повышения дозы карведилола возможно ухудшение сердечной недостаточности и задержка жидкости.

У пациентов, применявших как плацебо, так и карведилол, часто сообщалось о сердечной недостаточности (соответственно 14,5 % и 15,4 % пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда).

Во время лечения карведилолом наблюдалось обратимое ухудшение деятельности почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким кровяным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузной сосудистой болезнью и/или почечной недостаточностью.

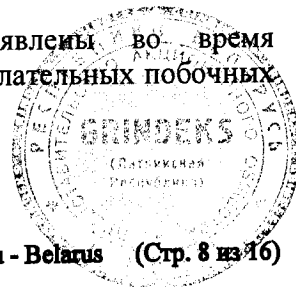
Блокаторы бета-адренорецепторов могут превратить латентный сахарный диабет в проявленный, обострить уже имеющийся сахарный диабет и подавить механизм регуляции уровня глюкозы в крови.

Тяжелые кожные побочные действия (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона).

Карведилол может вызвать недержание мочи у женщин, которое исчезает при прекращении применения лекарства.

Нежелательные побочные действия, наблюдаемые во время пострегистрационного наблюдения.

Далее указанные нежелательные побочные действия выявлены во время пострегистрационного надзора карведилола. Так как об этих нежелательных побочных





действия сообщается в популяции неопределенной численности, не всегда возможно с уверенностью определить частоту их появления и/или доказать причинную связь с действием лекарства.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Сообщается об отдельных случаях недержания мочи у женщин, которые исчезают при прекращении применения лекарства.

*Повреждения кожи и подкожных тканей*

Выпадение волос.

Тяжелые кожные нежелательные побочные действия (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона).

*Нарушения обмена веществ и питания*

Блокаторы бета-адренорецепторов могут вызвать развитие латентного диабета, обострение уже имеющегося сахарного диабета, а также подавление механизма регуляции уровня глюкозы в крови.

*При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочной реакции, не упомянутой в инструкции, необходимо обратиться к врачу.*

## 10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к карведилолу и/или к любому вспомогательному веществу препарата.
- Острая и хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Атриовентрикулярная блокада II и III степени (если не установлен постоянный кардиостимулятор).
- Выраженная брадикардия (менее 50 ударов в минуту).
- Синдром слабости синусового узла (в том числе синоатриальная блокада).
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт. ст.).
- Кардиогенный шок.
- Бронхиальная астма или бронхоспазм в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Пациенты с выраженной задержкой жидкости или перегрузкой, нуждающиеся во внутривенной инотропной поддерживающей терапии.
- Феохромоцитома (если только эффективно не контролируется альфа адреноблокаторами).
- Метаболический ацидоз.
- Детский возраст до 18 лет.

## 11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

*Лечение:* пациент должен находиться в лежачем положении на спине с приподнятыми ногами. Промывание желудка и вызывание рвоты эффективны только в первые часы после отравления.



Дополнительно к общим мероприятиям необходимо проводить наблюдение и корректировку жизненно важных функций при необходимости в условиях интенсивной терапии.

- *Выраженная брадикардия*: 0,5-2 мг атропина внутривенно.
- *Поддержание сердечно-сосудистой функции*: в течение 30 секунд ввести внутривенно струйно 1-10 мг глюкагона, продолжать его введение непрерывной инфузией 2-5 мг/час.
- *Назначение симпатомиметиков* (добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин) в различных дозах в зависимости от массы тела и ответа на лечение.
- *Применение электрокардиостимулятора* при резистентной к лечению брадикардии.
- *Бронхоспазм*: введение бета-адреномиметиков (внутривенно или ингаляции с помощью аэрозоля) или аминофиллина внутривенно.
- *Конвульсии*: рекомендуется медленно ввести внутривенно диазепам или клоназепам.
- При тяжелых случаях передозировки (с симптомами шока) поддерживающее лечение следует проводить достаточно долго с учетом ожидаемого периода полувыведения.
- *Гипотония*: если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводят норэпинефрин в условиях непрерывного контроля показателей кровообращения.

## 12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

### *Хроническая сердечная недостаточность*

Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходим контроль клинического состояния через 2-3 часа после начала лечения, а также каждый раз при увеличении дозы препарата (следует также контролировать функцию почек). В период подбора дозы может отмечаться нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности и задержка жидкости. При возникновении таких симптомов необходимо увеличить дозу диуретиков и не повышать дозу карведилола до стабилизации показаний гемодинамики. Иногда необходимо уменьшить дозу карведилола или, в редких случаях, временно отменить препарат. Подобные эпизоды не препятствуют дальнейшему правильному подбору дозы карведилола.

С осторожностью применять одновременно с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление атриовентрикулярной проводимости).

### *Функция почек при хронической сердечной недостаточности*

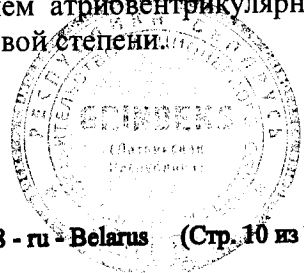
При применении карведилола у пациентов с ХСН, а также у пациентов с низким АД, ИБС и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью отмечалось обратимое ухудшение функции почек. Дозу препарата подбирают в зависимости от функционального состояния почек.

### *Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда*

Перед началом лечения карведилолом пациент должен быть клинически стабильным и должен принимать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), по крайней мере, в течение предыдущих 48 часов, и доза ингибитора АПФ должна быть постоянной, по крайней мере, в течение предыдущих 24 часов.

### *Нарушения атриовентрикулярной проводимости*

Следует назначать с осторожностью пациентам с нарушением атриовентрикулярной проводимости, особенно с атриовентрикулярной блокадой первой степени.



*Брадикардия*

Может вызвать брадикардию. Если пульс пациента замедляется до 55 ударов в минуту и меньше, необходимо уменьшить дозу карведилола.

*Бронхоспастические реакции*

Пациентам со склонностью к бронхоспастическим реакциям (например, хронический бронхит, эмфизема) не следует назначать бета-адреноблокаторы. Карведилол может назначаться с осторожностью в наименьшей эффективной дозе только в тех случаях, когда не получен эффект от применения других антигипертензивных средств. У пациентов с предрасположенностью к бронхоспастическим реакциям может возникнуть одышка вследствие увеличения сопротивления дыхательных путей. В начале лечения или при увеличении дозы таких пациентов следует тщательно наблюдать, снижая дозу при появлении начальных признаков бронхоспазма.

*Одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов*

У пациентов, одновременно применяющих блокаторы кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) или другие антиаритмические препараты, необходим тщательный контроль электрокардиограммы (ЭКГ) и кровяного давления (см. раздел *Взаимодействия*).

*Стенокардия Принцметала*

В этой группе пациентов препараты с неселективным бета блокирующим действием могут вызвать боли в груди. Пациентам с подозрением на стенокардию Принцметала карведилол следует применять с осторожностью.

*Заболевание периферических кровеносных сосудов*

Применять с осторожностью, т. к. бета-адреноблокаторы могут вызвать или усилить симптомы артериальной недостаточности.

*Синдром Рейно*

Карведилол следует с осторожностью применять пациентам с нарушением периферического кровообращения – синдромом Рейно, так как возможно обострение симптомов.

*Болезнь периферических кровеносных сосудов*

Карведилол следует применять с осторожностью пациентам с болезнью периферических кровеносных сосудов, так как бета-блокаторы могут ускорить развитие симптомов артериальной недостаточности или обострить их. Однако, в связи с наличием у лекарства также альфа-блокирующих свойств, это действие в большой мере уравновешено.

*Сахарный диабет*

Препарат может маскировать или ослаблять ранние проявления острой гипогликемии (особенно тахикардию). Поэтому для пациентов с сахарным диабетом в начале применения или при увеличении дозы карведилола необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови (см. раздел *Взаимодействия*).

*Феохромоцитомы*

Следует применять только после применения альфа-адреноблокатора.

*Тиреотоксикоз*

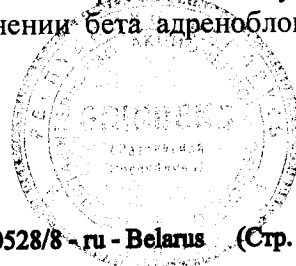
Может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

*Тяжелая миастения (myasthenia gravis)*

Может маскировать признаки миастении.

*Псориаз*

Следует применять с осторожностью пациентам, в анамнезе которых имеются указания на возникновение или обострение псориаза при применении бета адреноблокаторов (см. раздел *Побочные действия*).



*Тяжелые кожные нежелательные побочные действия*

Во время применения карведилола сообщается о случаях очень редких тяжелых кожных нежелательных побочных действий, например, токсическом эпидермальном некролизе и синдроме Стивенса-Джонсона. Пациентам, у которых появляются тяжелые кожные нежелательные побочные действия, возможно связанные с карведилолом, применение карведилола следует полностью прекратить.

*Анестезия и обширное хирургическое вмешательство*

При проведении общей анестезии следует учитывать, что могут суммироваться негативные инотропные и гипотензивные эффекты карведилола и анестетиков.

При необходимости продолжения применения карведилола во время обширного хирургического вмешательства особая осторожность требуется при применении анестетиков, угнетающих функции миокарда, например, эфира, циклопропана и трихлорэтилена. Поэтому перед проведением хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии карведилолом.

*Повышенная чувствительность*

С осторожностью следует применять карведилол у пациентов с тяжелыми реакциями повышенной чувствительности или болезнями аллергического происхождения в анамнезе, так как бета адреноблокаторы могут усиливать чувствительность к аллергенам, а также степень тяжести анафилактической реакции. Ответная реакция на введение адреналина может ослабнуть.

*Контактные линзы*

Пациентов, использующих контактные линзы, следует предупреждать о возможном уменьшении количества слезной жидкости.

*Интраоперационный синдром атоничной радужной оболочки (IFIS синдром)*

Получены сообщения о случаях развития интраоперационного синдрома атоничной радужной оболочки во время оперативных вмешательств по поводу катаракты у пациентов, получавших альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы (карведилол является альфа- и бета-адреноблокатором). Хирург-офтальмолог должен быть предупрежден о том, что пациент принимал карведилол, чтобы быть готовым к изменению техники хирургического вмешательства. Информация о необходимости и положительном эффекте отмены карведилола перед операцией по поводу катаракты отсутствует.

*Лактоза*

Таблетки содержат лактозу, поэтому не следует применять пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом *Lapp* лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

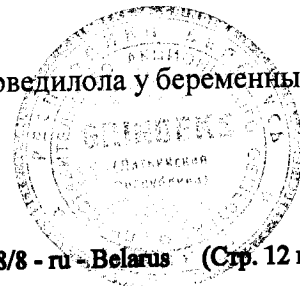
*Синдром прекращения применения (синдром «отмены»)*

Подобно применению других препаратов с бета-блокирующими свойствами применение карведилола нельзя прекращать внезапно. У больных ИБС сообщается о случаях обострения выраженной стенокардии и возникновении инфаркта миокарда и вентрикулярной аритмии. Сообщается также об усилении симптомов тиреотоксикоза у пациентов с тиреотоксикозом после внезапного прекращения терапии с блокаторами бета адренорецепторов. Применение карведилола следует прекращать по возможности постепенно в течение 1-2 недель. Если все-таки симптомы стенокардии усилились, рекомендуется незамедлительно возобновить терапию карведилолом (по крайней мере, временно). Дозу подбирают индивидуально в зависимости от потребности пациента.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

*Беременность и кормление грудью*

Отсутствует достаточный клинический опыт применения карведилола у беременных.



Для оценки влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, развитие послеродового периода исследования на животных недостаточны. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Применение карведилола в период беременности возможно только в случаях, когда потенциальная выгода оправдывает возможный риск. Бета адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может вызвать внутриматочную смерть плода и преждевременные роды. К тому же у плода и новорожденного могут появиться побочные эффекты (особенно гипогликемия и брадикардия). В послеродовом периоде у новорожденных может быть увеличен риск осложнений со стороны сердца и легких. В исследованиях на животных тератогенное влияние карведилола не доказано.

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

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать движущиеся механизмы*

Как и в случае других лекарственных средств, влияющих на артериальное давление, пациенты, получающие карведилол, должны быть предупреждены не садиться за руль и не работать с техникой в случае развития головокружения или других симптомов, влияющих на скорость психомоторных реакций.

### **13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Сообщается как о фармакодинамическом, так и о фармакокинетическом взаимодействии бета адреноблокаторов с другими препаратами.

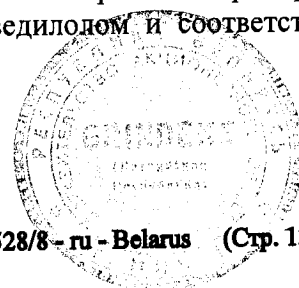
#### Фармакокинетическое взаимодействие

*Влияние карведилола на фармакокинетику других лекарств*

Карведилол является субстратом и ингибитором Р гликопротеина. Поэтому биодоступность лекарств, транспортируемых Р гликопротеином, может увеличиться при одновременном применении карведилола. К тому же индукторы и ингибиторы Р гликопротеина могут изменить биодоступность карведилола.

*Дигоксин:* применяя дигоксин и карведилол одновременно, концентрация дигоксина увеличивается приблизительно на 15 %. Как дигоксин, так и карведилол замедляют АВ проводимость. Рекомендуется усилить контроль уровня дигоксина, начиная, подбирая или прекращая терапию карведилолом (смотреть подпункт 4.4). Бета адреноблокаторы могут усилить брадикардию, вызванную дигоксином.

*Циклоспорин:* в двух исследованиях, в которых участвовали пациенты, у которых проведена трансплантация почек и сердца и которые получили внутрь циклоспорин, после начала терапии карведилола установлено увеличение концентрации циклоспорина в плазме. Примерно у 30 % пациентов следовало уменьшить дозу циклоспорина для поддержания терапевтической концентрации циклоспорина, но остальным пациентам дозу не следовало подбирать. Этим пациентам дозу циклоспорина уменьшили в среднем на 20 %. Принимая во внимание широкое отличие необходимости подбора индивидуальных доз, рекомендуется строго контролировать концентрацию циклоспорина после начала терапии карведилолом и соответственно



подбирать дозу циклоспорина. При в/в введении циклоспорина взаимодействие с карведилолом не ожидается.

#### *Влияние других лекарств на фармакокинетику карведилола*

Ингибиторы и индукторы CYP2D6 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, увеличивая или уменьшая концентрацию в плазме R- и S-карведилола (смотреть *Фармакокинетика; Биотрансформация*). Ниже упоминаются примеры, наблюдаемые у некоторых пациентов или здоровых людей, но перечень неполный.

*Рифампицин:* в исследовании, в котором участвовали 12 здоровых людей, действие карведилола уменьшилось примерно на 60 % при одновременном применении с рифампицином, и наблюдалось уменьшение влияния карведилола на систолическое кровяное давление. Механизм взаимодействия неизвестен, но может быть связан с индукцией Р гликопротеина в кишечнике, вызванной рифампицином. Пациентам, одновременно применяющим карведилол и рифампицин, необходим тщательный контроль действия  $\beta$ -блокады.

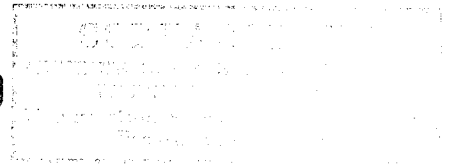
*Амиодарон:* исследования *in vitro* с микросомами человека свидетельствуют, что амиодарон и дезетиламиодарон замедляют окисление R- и S-карведилола. У пациентов с сердечной недостаточностью, получавших карведилол одновременно с амиодароном, минимальная концентрация R- и S-карведилола была увеличена в 2,2 раза по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию карведилола. Влияние на S-карведилол было связано с дезетиламиодароном, метаболитом амиодарона, который является сильным ингибитором CYP2C9. Пациентам, получавшим комбинированную терапию карведилола и амиодарона, рекомендуется мониторинг действия  $\beta$ -блокады.

*Флуоксетин и Пароксетин:* в рандомизированном перекрестном исследовании, в котором участвовали 10 пациентов с сердечной недостаточностью, применение флуоксетина – сильного ингибитора CYP2D6 – вызывало стереоселективное угнетение метаболизма карведилола, на 77 % увеличивая среднее AUC R(+) энантиомера. Однако в терапевтических группах не отмечены различия побочных действий, давления или скорости сердечной деятельности. Эффект одной дозы пароксетина, сильного ингибитора CYP2D6, на фармакокинетику карведилола исследовали у 12 здоровых индивидов после разового применения внутрь. Несмотря на значимое увеличение действия R- и S-карведилола, клинических симптомов у этих здоровых индивидов не наблюдали.

#### Фармакодинамическое взаимодействие

*Инсулин или пероральные гипогликемизирующие лекарства:* лекарства с бета-блокирующими свойствами могут усилить понижающее уровень сахара в крови действие инсулина и пероральных гипогликемизирующих лекарств. Признаки гипогликемии могут маскироваться или уменьшаться (особенно тахикардия). Поэтому пациентам, применяющим инсулин или пероральные гипогликемизирующие средства, рекомендуется регулярно контролировать уровень глюкозы в крови.

*Препараты, снижающие уровень катехоламинов:* пациенты, которые применяют лекарства с бета-блокирующими свойствами, и лекарства, которые могут уменьшить



уровень катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы), должны тщательно наблюдать, не появляются ли признаки гипотензии и/или тяжелой брадикардии.

*Дигоксин:* в результате одновременного применения бета-блокаторов и дигоксина может увеличиться время атриовентрикулярной (AV) проводимости.

*Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, амиодарон и другие антиаритмические средства:* при одновременном применении с карведилолом увеличивается риск нарушения AV проводимости. Отдельные случаи нарушения проводимости (редко с нарушениями гемодинамики) наблюдаются при одновременном применении карведилола с дилтиаземом. Также как при применении других лекарств с бета-блокирующими свойствами, при применении карведилола внутрь с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов типа верапамила или дилтиазема, амиодароном или другими антиаритмическими средствами рекомендуется контролировать ЭКГ и кровяное давление.

*Клонидин:* одновременное применение клонидина и лекарств с бета-блокирующими свойствами может усилить уменьшающее действие на кровяное давление и скорость сердечной деятельности. Если лекарство применяют одновременно с клонидином, следует контролировать кровяное давление. В случаях, когда необходимо прекратить одновременную терапию лекарствами с бета-блокирующими свойствами и клонидином, сначала следует прекратить применение бета-блокатора. Лечение клонидином можно прекратить несколько дней позже, постепенно снижая дозу.

*Антигипертензивные лекарства:* также как другие средства с бета-блокирующим действием, карведилол может усилить действие других одновременно применяемых антигипертензивных лекарств (например, антагонисты альфа<sub>1</sub>-рецепторов) или действие таких лекарств, у которых одним из побочных действий является гипотензия.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПС):* одновременное применение нестероидных противовоспалительных средств (НПС) и бета-адреноблокаторов может повысить кровяное давление и ослабить контроль кровяного давления.

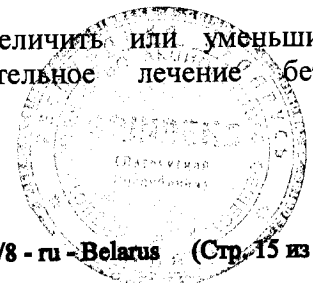
*Кортикостероиды:* кортикостероиды уменьшают гипотензивное действие карведилола.

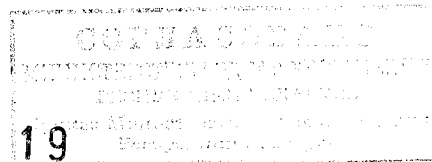
*Бета-агонисты, расширяющие бронхи:* некардиоселективные бета-блокаторы действуют против бронхорасширяющего действия бета-агонистов. Рекомендуется тщательный контроль пациентов.

*Эрготамин или эргометрин:* одновременное применение карведилола и эрготамина или эргометрина усиливает сокращение периферических кровеносных сосудов.

*Противомалярийные средства:* противомалярийные средства увеличивают риск брадикардии.

*Симпатомиметические средства:* карведилол может увеличить или уменьшить прессорный эффект адреналина (эпинефрина). Длительное лечение бета-





адреноблокаторами может уменьшить эффект адреналина в случае десенсибилизационной терапии.

*Хлорпромазин*: одновременное применение бета-адреноблокаторов и хлорпромазина может вызвать увеличение концентрации обоих лекарств в плазме.

*Средства для анестезии*: во время анестезии рекомендуется тщательно контролировать жизненно важные показатели в связи с синергическим негативным инотропным и гипотензивным эффектами карведилола и средств для анестезии (см. раздел *Меры предосторожности*).

*Ингибиторы АПФ, диуретические средства, и алпростадил*: необходим периодический контроль кровяного давления из-за возможного увеличенного гипотензивного эффекта.

#### 14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения – 5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### 15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

#### 16. УПАКОВКА

По 14 таблеток помещают в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

#### 17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205, факс: +371 67083505

Электронная почта: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

Дата последнего пересмотра текста: август 2018 г.

