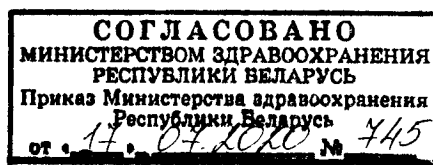


Министерство здравоохранения Республики Беларусь



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалиста)
по применению лекарственного средства

КАРВЕЛЭНД, таблетки 6,25 мг, 12,5 мг

Регистрационное удостоверение Республики Беларусь:

Торговое непатентованное название: Карвелэнд.

Международное непатентованное название: Карведилол

Описание

Таблетки 6,25 мг: белого или почти белого цвета, плоские, круглые, с фаской и риской на одной стороне, допускается мраморность. Риски на таблетке предназначена для разделения её на равные дозы.

Таблетки 12,5 мг: светло-желтого цвета со светлыми вкраплениями, плоские, круглые, с фаской и риской на одной стороне, допускается мраморность.

Состав:

Действующее вещество: карведилол – 6,25 мг, 12,5 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, сахароза, повидон К-30, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, оксид железа (желтый) Е172 (дозировка 12,5 мг).

Форма выпуска: таблетки 6,25 мг, 12,5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Альфа- и бета-адреноблокатор. Код АТС: С07АG02.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Карведилол оказывает сочетанное неселективное α -1-, β -1-, β -2-блокирующее действие и органопротективный эффект. Его вазодилатирующий эффект опосредуется, главным образом, через селективную блокаду α -1 - рецепторов. Карведилол - мощный антиоксидант, устраняющий свободные кислородные радикалы. Карведилол представляет собой рацемическую смесь, и оба энантиомера (R(+)) и S(-)) обладают одинаковыми альфа-блокирующими и антиоксидантными свойствами. Карведилол обладает антипролиферативным действием в отношении гладкомышечных клеток стенок сосудов. Бета-блокирующее действие не является селективным для β -1- и β -2- адренорецепторов и обусловлено левовращающим S(-) энантиомером.

Карведилол не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Карведилол снижает активность ренина. У пациентов с гипертонической болезнью снижение артериального давления не связано с сопутствующим увеличением периферического сопротивления, как это наблюдается при использовании чистыми бета-блокирующими препаратами. Частота сердечных сокращений слегка снижается. Ударный объем остается неизменным. Почечный кровоток и почечная функция остаются нормальными, как и периферический кровоток. У пациентов с гипертонической болезнью карведилол повышает концентрацию норэпинефрина в плазме.

Карведилол не оказывает отрицательного влияния на липидный профиль сыворотки или содержание электролитов. Соотношение ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) остается нормальным.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема карведилол быстро всасывается. Карведилол является субстратом лекарственного транспортера гликопротеина Р, который играет главную роль в биодоступности некоторых лекарственных средств.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1-2 часа. Пресистемный метаболизм составляет 25% абсолютной биодоступности (12 – 49%). Пресистемная экстракция является стереоспецифической: биодоступность R-энантиомера (1-блокирующая активность альфа адренорецепторов) примерно в 2,5 раза больше чем S-энантиомера (1-блокирующая активность бета и альфа адренорецепторов).

Одновременный приём пищи не влияет на биодоступность, однако время достижения максимальной концентрации снижается.

Карведилол является высоко липофильным.

При надлежащем применении кумуляция карведилола при длительной терапии маловероятна.

Распределение

Объем распределения (VDss) составляет приблизительно 2 л/кг. Лекарственное средство до 98% связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Карведилол во всех исследованиях на животных и также на людях практически полностью метаболизируется в печени посредством окисления и конъюгации с образованием ряда метаболитов.

Метаболизм карведилола путем окисления является стереоселективным. R энантиомер метаболизируется в основном с помощью CYP2D6 и CYP1A2, а S стереоизомер – в основном с помощью CYP2D9 и в меньшей степени с помощью CYP2D6. К другим изоферментам CYP 450, участвующим в метаболизме карведилола, относятся CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19.

Максимальная концентрация R карведилола в плазме приблизительно в 2 раза превышает таковую для S карведилола. R энантиомер метаболизируется, главным образом, путем гидроксилирования. При медленной CYP2D6 метаболизации (тип спартеин и дебрисохин) может привести к возрастанию плазменной концентрации карведилола, в первую очередь, R стереоизомера, что приводит к увеличению альфа – адреноблокирующей активности.

В результате деметилирования фенольного кольца образуются 3 метаболита с бета-адреноблокирующей активностью. 4- гидроксифенольный метаболит у животных примерно в 13 раз сильнее, чем карведилол относительно бета - адреноблокирующей активности. По сравнению с карведилолом 3 активных метаболита обладают менее выраженной вазодилатирующей активностью. Уровень лекарственного препарата в плазме крови $C_{\max}$ активных метаболитов по истечении часа составляет следующее: M2 3,9 нг/мл, M4 4,1 нг/мл, M5 3,3 нг/мл (примерно 20% карведилола, $C_{\max}$ 49 нг/мл). Дополнительно 2 гидроксикарбазольных метаболита являются мощными антиоксидантами, чья активность в этом отношении в 30 – 80 раз превышает таковую у карведилола.

Выведение

После перорального приема период полувыведения карведилола составляет примерно 6 – 10 часов. Плазменный клиренс составляет 590 мл/мин. Элиминация осуществляется в основном с желчью и калом. Менее 2% неизмененного лекарственного средства выводится с мочой, примерно 15% в виде метаболитов.

Кинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При длительной терапии карведилолом ауторегуляция почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации не изменяется.

У пациентов с артериальной гипертензией и имеющейся сопутствующей почечной недостаточностью значительное изменение периода полувыведения и максимальной плазменной концентрации не наблюдается. AUC у пациентов с нарушением функции почек повышена на 40 – 50 %. Почеч-

ное выведение неизмененного лекарственного средства у пациентов с почечной недостаточностью уменьшается; изменение фармакокинетических параметров незначительное.

Во многих открытых исследованиях было показано, что карведилол у пациентов с почечной гипертензией является эффективным средством. То же самое относится к пациентам с хронической почечной недостаточностью, у пациентов, находящихся на гемодиализе или перенесших пересадку почки. После назначения 10 мг карведилола перорально концентрация в плазме крови будет достигнута через 1 – 5 часов, как в день проведения диализа, так и в дни без диализа. После 24 часов лекарственное средство не обнаруживается в плазме крови. Карведилол вызывает постепенное снижение АД как в день проведения диализа, так и в дни без диализа. Гипотензивный эффект сопоставим с таковым у пациентов с нормальной функцией почек. В ходе проведения диализа карведилол не выводится, так как, вероятно, сильно связывается с белками плазмы крови и не проходит через диализную мембрану. Знания, полученные в сравнительных исследованиях у пациентов, находящихся на гемодиализе, показывают, что с точки зрения эффективности карведилол лучше при скрытой ишемии, чем дилтиазем.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени системная доступность лекарственных средств увеличивается на 80% вследствие низкого «первого прохождения». Следовательно, карведилол противопоказан пациентам с клинически манифестным нарушением функций печени (см. «Противопоказания»).

Пациенты с сердечной недостаточностью

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

Пожилые пациенты

Возраст оказывает влияние на фармакокинетику карведилола. Концентрация лекарственного средства в плазме крови у пожилых пациентов примерно на 50% выше, чем у молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста C_{max} и AUC могут быть повышены, в данном случае следует провести подбор дозы.

Дети и подростки

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

Пациенты с сахарным диабетом

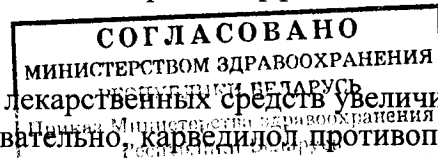
У пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим инсулиннезависимым сахарным диабетом карведилол не оказывает влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды, уровень гликозилированного гемоглобина A_{1c}. Изменение дозы сахароснижающих средств не требуется. У пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом карведилол не вызывает снижения толерантности к глюкозе. У пациентов с артериальной гипертензией, имевших инсулинрезистентность (синдром X), но без сопутствующего сахарного диабета, карведилол улучшает чувствительность к инсулину. Аналогичные результаты были получены у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Показания для применения

- Эссенциальная гипертензия (от легкой до средней),
- Хроническая 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).

Способ применения и дозы

Таблетки Карвелэнд следует глотать, запивая достаточным количеством жидкости. Связывать прием лекарственного средства с приемом пищи не обязательно, однако, пациентам с недостаточностью кровообращения предпочтительно назначать его во время еды (для замедления скорости всасывания и снижения риска возникновения ортостатических реакций).



Лечение начинают с малых доз, постепенно увеличивая дозу до достижения оптимального клинического эффекта.

После первой дозы и после каждого ее изменения рекомендовано измерять артериальное давление пациента в положении «стоя» через 1 час после приема лекарственного средства с целью исключить возможную гипотензию.

Отмену терапии проводят постепенно, снижая дозы в течение 1-2 недель.

Если пациент не принимал лекарственное средство более 2 недель, то возобновлять лечение необходимо с наименьшей дозы.

Эссенциальная гипертензия

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг один раз в сутки. Через 7-14 дней лечения (при необходимости – через 2 дня) по 25 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличивать с интервалами не более двух недель, доходя до высшей рекомендованной дозы 50 мг один раз в сутки (или разделенной на два приема).

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза: 12,5 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов данной дозы достаточно для контроля артериального давления. При недостаточной эффективности дозу можно постепенно увеличивать с интервалами как минимум в 2 недели до максимальной дозы 50 мг в сутки.

Хроническая стенокардия

Рекомендованная начальная доза составляет 12,5 мг два раза в сутки. При необходимости впоследствии дозу можно увеличивать с интервалами не менее двух недель, доводя до высшей суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на два приема. Для пациентов пожилого возраста высшая суточная доза составляет 50 мг, разделенных на 2 приема.

Хроническая сердечная недостаточность

Дозу подбирают индивидуально, необходимо тщательное наблюдение врача. У пациентов, получающих сердечные гликозиды, диуретики и ингибиторы АПФ, их дозы нужно скорректировать до начала лечения лекарственным средством Карвелэнд. Карвелэнд также можно назначать лицам с непереносимостью ингибиторов АПФ.

Начальная доза составляет 3,125 мг два раза в день. При хорошей переносимости дозу постепенно (с интервалом в 2 недели) увеличивают до оптимальной величины: затем – 12,5 мг два раза в день и наконец – 25 мг два раза в день. Пациенту рекомендовано назначать наивысшие переносимые дозы.

Максимальная рекомендуемая доза – 25 мг (по 1 таблетке по 25 мг) два раза в день. Если масса тела пациента превышает 85 кг, то доза с осторожностью может быть увеличена до 50 мг (по 2 таблетки по 25 мг) два раза в день.

Пациент должен находиться под наблюдением врача кардиолога в течение двух часов после начала лечения или увеличения дозы. Перед увеличением дозы лечащий врач должен осмотреть пациента для выявления возможных симптомов ухудшения сердечной недостаточности, вазодилатации (падение артериального давления, головокружение) или брадикардии. При транзиторном ухудшении симптомов хронической сердечной недостаточности или задержке жидкости в организме следует увеличить дозу диуретиков, хотя иногда приходится уменьшить дозу лекарственного средства Карвелэнд или временно его отменить.

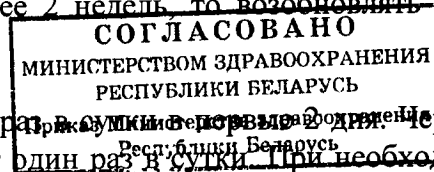
Если лечение лекарственным средством Карвелэнд прерывают более чем на 2 недели, то терапию следует возобновлять в дозе 3,125 мг, как это было указано ранее, дозу следует повышать с двухнедельными интервалами.

Симптомы вазодилатации следует устранять уменьшением дозы диуретиков. Если симптомы устраняются, можно снизить дозу ингибитора АПФ, а затем снизить дозу лекарственного средства Карвелэнд. В такой ситуации дозу лекарственного средства Карвелэнд не следует повышать пока симптомы ухудшающейся сердечной недостаточности или вазодилатации не улучшатся.

Дозирование у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Существующие данные по фармакокинетике у пациентов с различной степенью нарушения функции почек (включая почечную недостаточность) позволяют полагать, что пациенты с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью коррекции дозы лекарственного средства Карвелэнд не тре-



буется.

Нарушение функции печени

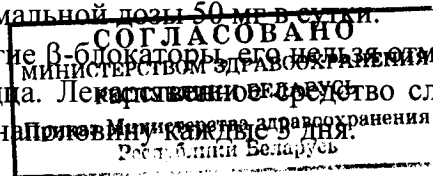
Карвелэнд противопоказан пациентам с клиническими проявлениями нарушения функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Если лечение Карвелэнд прерывают более чем на 1 неделю, то его назначение возобновляют в меньшей дозе, а затем увеличивают в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Если лечение Карвелэнд прерывают более чем на 2 недели, то его следует возобновлять в дозе 3,125 мг два раза в сутки, затем подбирают дозу в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Пациенты пожилого возраста

Начальная доза: 12,5 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов данной дозы достаточно для контроля артериального давления. При недостаточной эффективности дозу можно постепенно увеличивать с интервалами как минимум в 2 недели до максимальной дозы 50 мг в сутки.

Лечение Карвелэнд обычно проводится длительно. Как и другие β -блокаторы, его нельзя отменять резко, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. Лекарственное средство следует отменять постепенно (в течение 1-2 недель), снижая его дозу наполовину каждые 3 дня.



Побочное действие

Обобщенный профиль безопасности

Частота побочных эффектов не зависит от дозы, за исключением вертиго или головокружения, нарушений зрения, брадикардии.

Риск побочных реакций, связанных с применением карведилола, аналогичен для всех показаний, исключения представлены в конце данного раздела.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно ВОЗ: **очень часто** ($\geq 1/10$), **часто** ($\geq 1/100$ до $1/1000$), **нечасто** ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), **редко** ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), **очень редко** ($< 1/10000$), **не известны** (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: **часто:** бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: **часто:** анемия; **редко:** тромбоцитопения, снижение протромбина, пурпура; **очень редко:** лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: **очень редко:** гиперчувствительность (аллергические реакции).

Нарушения метаболизма и питания: **часто:** увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, нарушение уровня глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с диабетом в анамнезе, гиперурикемия, гипонатриемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, гликозурия, гиперволемиа, сахарный диабет, снижение массы тела, гиперкалиемия, повышенный креатинин.

Психиатрические нарушения: **часто:** нервозность, депрессия, подавленное настроение, снижение концентрации, патологическое мышление, ночные кошмары, эмоциональная неустойчивость; **нечасто:** расстройство сна, сонливость.

Нарушения со стороны нервной системы: **очень часто:** головокружение, головная боль; **нечасто:** предобморочные состояния, синкопе, вертиго, гипестезия, парестезия, гипокинезия, повышенное потоотделение.

Нарушения со стороны органа зрения: **часто:** нарушение зрения, снижение слезоотделения (сухость глаз), раздражение слизистой оболочки глаз, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны уха и ушного лабиринта: **часто:** тиннитус.

Нарушения со стороны сердца: **очень часто:** прогрессирование сердечной недостаточности; **часто:** брадикардия, отека, гиперволемиа, задержка жидкости; **нечасто:** атриовентрикулярная блокада, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов: **очень часто:** артериальная гипотензия; **часто:** ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических кровеносных сосудов, перемежающаяся хромота, синдром Рейно).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: **часто:** диспноэ, отек легких, астма (у предрасположенных пациентов); **редко:** заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: **часто:** тошнота, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль, мелена, периодонтит; **редко:** запор; **очень редко:** сухость во рту.

Гепатобилиарные нарушения: **очень редко:** билирубинемия, увеличение уровней аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST) и гамма-глутамилтрансферазы (GGT).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: **нечасто:** кожные реакции (аллергическая экзантема, дерматит, крапивница, зуд, обострение псориатических высыпаний, реакция, подобная красному плоскому лишая), алопеция.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: **часто:** боль в конечностях, мышечные судороги.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: **часто:** острая почечная недостаточность и нарушения функции почек у пациентов с диффузным поражением периферических сосудов и/или нарушением функции почек, альбуминурия, гематурия, учащенное мочеиспускание, непроизвольное мочеиспускание у женщин.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: **нечасто:** эректильная дисфункция.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: **очень часто:** астения (в т.ч. утомляемость); **часто:** болевые ощущения.

О следующих потенциально важных явлениях получены сообщения для 0,1% пациентов: полная АВ блокада, блокада пучка Гиса, ишемия миокарда, нарушение мозгового кровообращения, конвульсии, мигрень, невралгия, парез, анафилактоидная реакция, алопеция, эксфолиативный дерматит, амнезия, желудочно-кишечное кровотечение, бронхоспазм, отек легких, снижение слуха, респираторный алкалоз, повышенное содержание АМК, снижение ЛПВП, панцитопения и атипичный лимфоцитоз.

Описание единичных побочных эффектов

Головокружение, обморок, головная боль и астения обычно носят мягкий характер и более вероятны в начале лечения.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью при титровании (увеличении) дозы карведилола могут наблюдаться усугубление сердечной недостаточности и задержка жидкости в организме.

Сердечная недостаточность относится к часто сообщаемым побочным эффектам, как для пациентов, принимающих плацебо, так и для таковых, принимающих карведилол (14,5% и 15,4% соответственно, у пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда).

Обратимое ухудшение почечной функции наблюдалось во время терапии карведилолом при хронической сердечной недостаточности у пациентов с низким АД, ишемической болезнью сердца и диффузными поражениями периферических сосудов и/или предшествующей почечной недостаточностью.

Прием бета-адреноблокаторов может приводить к манифестации сахарного диабета и ингибированию механизма регуляции содержания глюкозы в крови.

Карведилол может вызывать непроизвольное мочеиспускание у женщин, обратимое после его отмены.

В *пострегистрационный период* были выявлены перечисленные ниже побочные реакции. Ввиду того, что сообщения о таких явлениях поступают спонтанно от популяции неопределенного размера, то не всегда представляется возможным достоверно оценить частоту их возникновения или установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного средства.

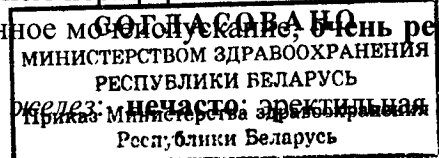
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы - апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы - гиперчувствительность (например, анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей - недержание мочи.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - интерстициальный пневмонит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный



Противопоказания

- Повышенная чувствительность к карведилолу или любому вспомогательному веществу.
- Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации II-IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), у пациентов, которые нуждаются во внутривенном введении инотропных агентов.
- Хронические обструктивные респираторные заболевания.
- Бронхиальная астма (сообщалось о 2 смертельных случаях с астматическим статусом после приема одной дозы).
- Аллергический ринит.
- Отек гортани.
- Легочное сердце.
- Синдром слабости синусового узла (включая синоаурикулярную блокаду).
- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление < 85 мм. рт. ст.).
- Выраженная брадикардия (менее 45- 50 ударов/мин в состоянии покоя).
- Кардиогенный шок.
- Инфаркт миокарда с осложнениями.
- Клиническое проявление печёночной недостаточности.
- Метаболический ацидоз.
- Одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО-B).
- Медленные метаболизаторы дебризохина и мефенитоина.
- Кормление грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Непереносимость фруктозы или галактозы, дефицит лактазы Лаппа, мальабсорбция глюкозы - галактозы или сахарозы – изомальтозы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Передозировка

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

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

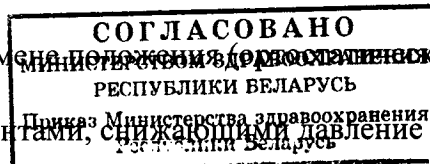
- а) уложить пациента на спину;
- б) при выраженной брадикардии - атропин по 0,5-2 мг внутривенно;
- в) для поддержания сердечно-сосудистой деятельности - глюкагон по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии;
- г) симпатомиметики (добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин) в различных дозах, в зависимости от массы тела и терапевтической эффективности. При необходимости введения лекарственных средств с положительным инотропным действием, назначают ингибиторы фосфодиэстеразы. Если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводят норадреналин; его назначают в условиях непрерывного мониторинга показателей кровообращения.

При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма. При бронхоспазме вводят бета-адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности - внутривенно) или аминофиллин внутривенно. При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам или клоназепам. Поскольку при тяжелой передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения карведилола и выведение лекарственного средства из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей/деинтоксикационной терапии зависит от тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации состояния пациента.

Меры предосторожности

В связи с недостатком данных Карвелэнд не следует применять:

- у детей;
- при неустойчивой или вторичной гипертонии;
- при нестабильной стенокардии;
- при полной межжелудочковой блокаде;
- при конечной стадии периферических артериальных нарушений кровоснабжения, так как у данных пациентов блокаторы бета-адренорецепторов вызывают симптомы артериальной недостаточности либо могут их ухудшить;
- при свежем инфаркте миокарда;
- при склонности к снижению кровяного давления при смене положения тела (ортостатических нарушениях);
- при одновременном лечении определенными медикаментами, снижающими давление (антагонисты альфа₁-рецепторов).



Прекращение терапии. Пациенты с заболеваниями коронарных артерий, получающие Карвелэнд, должны быть предупреждены о недопустимости резкого прекращения терапии.

После резкой отмены β-блокаторов регистрировались случаи стенокардии, инфаркта миокарда и желудочковой аритмии у пациентов со стенокардией. Два последних осложнения могут возникнуть как после обострения стенокардии, так и на фоне ремиссии. Как и в случае с другими β-блокаторами, при плановой отмене Карвелэнд следует провести тщательное обследование пациента; также должны быть рекомендации по сведению к минимуму физической активности. При возможности, следует прекращать прием Карвелэнд в течение 1-2 недель. При обострении стенокардии или развитии острой коронарной недостаточности рекомендуется временное возобновление приема Карвелэнд. Ввиду распространенности заболевания коронарных артерий и скрытом характере его протекания, рекомендуется избегать резкой отмены Карвелэнд даже у пациентов, получающих лечение только от гипертензии или сердечной недостаточности.

Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период подбора дозы карведилола может отмечаться нарастание симптомов хронической сердечной недостаточности или задержка жидкости. При возникновении таких симптомов необходимо увеличить дозу диуретиков и не повышать дозу карведилола до стабилизации показателей гемодинамики. Иногда необходимо уменьшить дозу карведилола, или, в редких случаях, временно отменить лекарственное средство.

Карведилол с осторожностью используют в комбинации с сердечными гликозидами (возможно чрезмерное замедление АВ проводимости).

При назначении Карвелэнд пациентам с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением (систолическое АД менее 100 мм. рт.), ишемической болезнью сердца и диффузными изменениями сосудов и/или почечной недостаточностью отмечалось обратимое ухудшение функции почек. Дозу лекарственного средства регулируют в зависимости от функционального состояния почек.

Бронхоспастические заболевания. Пациентам со склонностью к бронхоспастическим реакциям (например, хронический бронхит, эмфизема) не следует назначать бета-адреноблокаторы. Карвелэнд 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 первых признаков бронхоспазма.

Сахарный диабет. С осторожностью лекарственное средство назначают пациентам с сахарным диабетом, поскольку он может маскировать или ослаблять симптомы гипогликемии (особенно тахикардию). У пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом применение Карвелэнд может сопровождаться декомпенсацией углеводного обмена. Следует проводить регулярный контроль глюкозы крови, в том числе для выявления случаев повышения глюкозы в крови, латентного сахарного диабета, особенно при изменении дозы или прекращении приема карведилола.

Заболевания периферических сосудов. Необходимо с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями периферических сосудов (в том числе синдром Рейно), поскольку бета-адреноблокаторы могут усиливать симптомы артериальной недостаточности.

Тиреотоксикоз. Как и другие бета-адреноблокаторы, Карвелэнд может уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза.

Общая анестезия и крупные хирургические вмешательства. Осторожность требуется у пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство под общей анестезией, из-за возможности суммации отрицательных эффектов Карвелэнда и анестетиков. В случае необходимости проведения хирургического вмешательства с использованием общей анестезии необходимо предупредить врача-анестезиолога о предшествующей терапии Карвелэндом.

Брадикардия. Карвелэнд может вызывать брадикардию, при урежении ЧСС менее 55 уд./мин. Дозу лекарственного средства Карвелэнд следует снизить.

Гипотензия. При проведении клинических испытаний у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести гипотензия и постуральная гипотензия возникали у 9,7% пациентов, принимавших карведилол, синкопе у 3,4% таковых, по сравнению с 3,8% и 2,5% пациентов, получавших плацебо, соответственно. Риск возникновения данных явлений был наибольшим в течение первых 30 дней, соответствующих периоду повышения доз, именно это было причиной прекращения терапии у 0,7% пациентов, получавших карведилол, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. При проведении долгосрочного плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, гипотензия и постуральная гипотензия возникали у 15,1% пациентов, принимавших карведилол, синкопе – у 2,9% таковых, по сравнению с 8,7% и 2,3% пациентов, получавших плацебо, соответственно. Данные явления были причиной прекращения терапии у 1,1% пациентов, получавших карведилол, по сравнению с 0,8% пациентов, получавших плацебо.

Постуральная гипотензия возникла у 1,8% пациентов с гипертензией, синкопе – у 0,1% таковых, преимущественно сразу после приема первой дозы или во время повышения доз, и явились причиной прекращения терапии у 1% пациентов.

Исследование пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, показало, что гипотензия или постуральная гипотензия возникали у 20,2% пациентов, получавших карведилол, по сравнению с 12,6% пациентов, получавших плацебо. В отчетности имеются данные о синкопе у 3,9 и 1,9% пациентов, соответственно. Такие явления стали причиной прекращения терапии у 2,5% пациентов, получавших карведилол, по сравнению с 0,2% пациентов, получавших плацебо.

Назначение низких доз на начальном этапе терапии, прием лекарственного средства во время еды и постепенное повышение доз должно снизить вероятность синкопе и чрезмерной гипотензии.

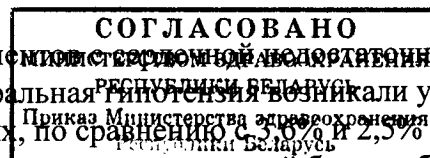
На начальном этапе лечения пациенты должны быть предупреждены о необходимости избегать вождения автотранспорта или выполнения заданий, требующих повышенного внимания, в связи с возможным получением травм в следствие синкопе.

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

Тяжелые нежелательные кожные реакции (SCAR). В очень редких случаях сообщалось о таких тяжелых нежелательных кожных реакциях как токсический эпидермальный некролиз (TEN) и синдром Стивенса-Джонсона (см. раздел «Побочные реакции»). Карвелэнд не следует больше назначать пациентам, которые перенесли тяжелые нежелательные кожные реакции, возможно, вызванные карведилолом.

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

Одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК). У пациентов, одновременно принимающих БМКК типа верапамила или дилтиазема, а также другие антиаритмические средства, необходимо регулярно измерять ЭКГ и АД.



Феохромоцитома. Пациентам с феохромоцитомой до начала применения любого бета-адреноблокатора необходимо назначить альфа-адреноблокатор. Хотя карведилол обладает как бета-, так и альфа-адреноблокирующими свойствами, опыта его применения у таких пациентов нет, поэтому его с осторожностью следует назначать пациентам с подозрением на феохромоцитому.

Стенокардия Принцметала. Неселективные бета-адреноблокаторы могут провоцировать появление болей у пациентов со стенокардией Принцметала. Опыта назначения карведилола этим пациентам нет. Хотя его альфа-адреноблокирующие свойства могут предотвратить подобную симптоматику, назначать Карвелэнд в таких случаях следует с осторожностью.

Интраоперационный синдром атоничной радужки (IFIS). Интраоперационный синдром атоничной радужки наблюдался во время хирургической операции по удалению катаракты у некоторых пациентов на фоне лечения α -1-блокаторами (Карвелэнд является альфа- и бета-адреноблокатором). Данный вариант синдрома узкого зрачка характеризуется сочетанием атоничной радужки, которая деформируется во время промывания в ходе хирургического вмешательства, прогрессирующим сужением зрачка во время операции, несмотря на предоперационную дилатацию с применением стандартных мидриатических средств, и возможным пролапсом радужки во время факоэмульсификации. Офтальмолог должен быть готов к возможным изменениям техники проведения операции, например, к использованию крючков для радужной оболочки, расширительных колец или вязкоупругих веществ. Прекращение терапии α -1-блокаторами перед операцией по поводу катаракты не представляется целесообразным.

Контактные линзы. Лица, пользующиеся контактными линзами, должны помнить о возможности уменьшения количества слезной жидкости.

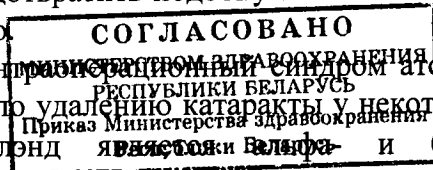
Поражения печени. Сообщалось о случаях нарушения печени во время контролируемых клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, принимавших карведилол, что подтверждалось возобновлением экспозиции. Было установлено, что повреждение печени было обратимым и проявлялось после короткого и/или длительного лечения незначительной клинической симптоматикой. Не сообщалось о смертельных случаях из-за нарушений функции печени. При появлении первых симптомов/признаков дисфункции печени (таких как зуд, темная моча, постоянно сниженный аппетит, желтуха, давящие боли в правом верхнем квадранте живота или необъяснимые гриппоподобные симптомы) нужно провести лабораторные тесты. Если по результатам лабораторных анализов подтвердится повреждение печени или желтуха, следует отменить карведилол и больше никогда не назначать.

В период лечения исключается употребление алкоголя.

Лекарственное средство содержит лактозу и сахарозу, поэтому его не следует применять пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость фруктозы или галактозы, дефицит лактазы Лаппа, мальабсорбция глюкозы-галактозы или сахарозы-изомальтозы.

Пациенту необходимо дать следующие рекомендации:

- Вы не должны прерывать лечение лекарственным средством Карвелэнд либо прерывать его без согласования с Вашим лечащим врачом;
- Пациенты с сердечной недостаточностью должны обратиться к своему врачу, если возникнут признаки или симптомы ухудшения их сердечной недостаточности (набор веса или одышка);
- Вы можете страдать от понижения давления в положении стоя, данные понижения кровяного давления могут привести к головокружению и в редких случаях к обмороку; если данные симптомы были обнаружены, то пациенту следует сесть либо лечь;
- Пациенты, которые страдают от головокружения либо усталости, не должны садиться за руль автомобиля или выполнять опасные задания. Это относится ко всем пациентам на момент лечения и во время повышения дозы;
- В случае, если Вы во время фазы титрования страдаете от головокружения или обмороков, Вы должны обратиться к Вашему врачу;
- Лекарственное средство Карвелэнд следует принимать во время еды;
- Пациенты с диабетом должны сообщать своему врачу о каждом изменении их показателя глюкозы в крови;



- У пациентов, которые носят контактные линзы, может возникнуть уменьшение слезной жидкости.

Беременность и период лактации. Бета-адреноблокаторы уменьшают перфузию плаценты, что может привести к внутриутробной гибели плода и преждевременным родам. Кроме того, у плода и новорожденного могут возникать нежелательные явления (в частности, гипогликемия и брадикардия, осложнения со стороны сердца и легких).

Карвелэнд не следует применять во время беременности, его использование возможно только в случае крайней необходимости, если возможные преимущества превышают потенциальный риск для женщины и плода.

Карведилол и его метаболиты выделяются с грудным молоком, поэтому его применение противопоказано в период кормления грудью. При необходимости приема Карвелэнда кормление грудью должно быть прекращено.

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

Учитывая возможные побочные действия лекарственного средства Карвелэнд (например, головокружение, утомляемость), рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с машинами и механизмами. Особую осторожность необходимо соблюдать при начале лечения, после повышения дозы, при смене лекарственного средства или при одновременном приеме лекарственного средства с алкоголем.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Фармакокинетическое взаимодействие

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

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

Дигоксин. При одновременном приеме концентрации дигоксина повышаются примерно на 15%. Оба лекарственных средства замедляют AV-проводимость. Рекомендован более частый мониторинг уровня дигоксина в крови в начале лечения, при титровании доз Карвелэнд и при прекращении лечения.

Стимуляторы и ингибиторы печеночного метаболизма

Рифампицин снижает концентрацию карведилола в плазме примерно на 70%.

Циметидин увеличивает AUC примерно на 30%, но не изменяет C_{max} .

Пациенты, принимающие стимуляторы (рифампицин) или ингибиторы (циметидин) оксидаз смешанной функции одновременно с Карвелэнд, должны находиться под тщательным наблюдением врача. Однако, учитывая относительно небольшое воздействие циметидина на уровни карведилола, вероятность возникновения любого клинически значимого взаимодействия минимальна.

Лекарственные средства, снижающие уровень катехоламинов. Пациенты, одновременно принимающие и β -блокаторы, и лекарственные средства, понижающие уровень катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы MAO), должны находиться под наблюдением по поводу проявлений гипотензии /или тяжелой брадикардии.

Циклоспорин. Наблюдалось незначительное повышение средних концентраций циклоспорина после начала лечения карведилолом у 21 пациента с трансплантацией почки, страдающих хроническим васкулярным отторжением. Приблизительно у 30% лиц дозу циклоспорина необходимо было снизить с целью поддержания концентраций в терапевтическом диапазоне, тогда как у остальных коррективка не требовалась. В среднем, доза циклоспорина должна быть снижена примерно на 20%. Ввиду широкой внутривидовой вариабельности рекомендуется тщательный мониторинг

концентрации циклоспорина после начала приема Карвелэнд, а также, если необходимо, коррек-
тировка дозы циклоспорина.

Амиодарон и его метаболит дезэтил-амиодарон, ингибиторы CYP2C9 и Р-гликопротеин, повы-
шают концентрацию S(-)-энантиомера карведилола как минимум в 2 раза. Одновременное приме-
нение Карвелэнд и амиодарона или других ингибиторов CYP2C9, например, флуконазола, может
усиливать β -блокирующие свойства карведилола, что приводит к снижению частоты сердечных
сокращений или сердечной проводимости. Следует наблюдать за пациентами с целью выявления
признаков брадикардии или блокады сердца, особенно в случае введения лекарственных средств дополнительно к текущей терапии другим.

Верапамил, дилтиазем или другие антиаритмические лекарственные средства. Сопутствующий прием с Карвелэнд может повышать риск нарушений AV-проводимости.

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

Фармакодинамические взаимодействия

Инсулин и пероральные гипогликемические средства. Лекарственные средства с бета-
адреноблокирующими свойствами могут усиливать гипогликемическое действие инсулина или
пероральных гипогликемических средств. Симптомы гипогликемии, особенно тахикардия, могут
маскироваться или ослабевать. Пациентам, получающим инсулин или гипогликемические сред-
ства для приема внутрь, рекомендуется регулярный контроль содержания глюкозы в крови.

Ингибиторы CYP2D6 и медленные метаболизаторы. Взаимодействия карведилола с сильно-
действующими ингибиторами изоферментов CYP2D6 (хинидин, флуоксетин, пароксетин и про-
пафенон) исследованы не были, однако ожидается, что данные лекарственные средства будут по-
вышать уровни R(+)-энантиомера карведилола в крови.

Клонидин. Одновременное назначение клонидина с лекарственными средствами, обладающими
бета-адреноблокирующими свойствами, может потенцировать антигипертензивный и брадикарди-
тический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию бета-адреноблокатора
и клонидина, первым следует отменять бета-адреноблокатор, а через несколько дней можно отме-
нить клонидин, постепенно уменьшая его дозу.

Блокаторы «медленных» кальцевых каналов (БМКК). При одновременном назначении
Карвелэнд и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нару-
шениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими лекарственными средствами с бе-
та-адреноблокирующими свойствами, назначение Карвелэнд вместе с БМКК типа верапамила или
дилтиазема рекомендуется проводить под контролем ЭКГ и АД.

Антигипертензивные средства. Как и другие лекарственные средства с бета-
адреноблокирующей активностью, Карвелэнд может усиливать действие других одновременно
принимаемых антигипертензивных средств (например, альфа₁-адреноблокаторов) или лекарствен-
ных средств, которые оказывают гипотензивный эффект в качестве побочного действия.

Средства для общей анестезии. Следует проводить тщательное наблюдение за основными пока-
зателями жизнедеятельности организма при проведении общей анестезии в связи с возможностью
синергичного отрицательного инотропного действия Карведилола и средств для общей анестезии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Совместный прием НПВС и бета-
адреноблокаторов может приводить к повышению АД и снижению контроля за АД.

Антагонисты бета-адренорецепторов. Поскольку некардиоселективные бета-адреноблокаторы
препятствуют бронхолитирующему эффекту бронходилататоров, являющихся стимуляторами бе-
та-адренорецепторов, необходим тщательный контроль за пациентами, получающими данные ле-
карственные средства.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

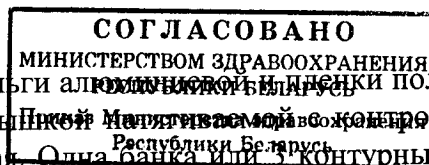
Срок годности.

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек. По рецепту врача.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной или по 30 таблеток в банке полимерной с крышкой, обеспечивающей контроль первого вскрытия, уплотнительное средство – вата медицинская. Одна банка или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке.

**Производитель.**

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «Фармлэнд», Республика Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская 124 – 3, тел/факс +(37517) 293-31-90.