

ХАС НАА от 29.11.2016

## ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ

### Карведилол-МИК (Carvedilolum-MIC)

**Торговое название:** Карведилол-МИК

**Международное непатентованное наименование:** Карведилол, Carvedilol.

**Форма выпуска:** капсулы 6,25 мг, 12,5 мг и 25 мг.

**Состав:** одна капсула содержит карведилола – 6,25 мг или 12,5 мг, или 25 мг.

**Вспомогательные вещества:** кальция стеарат, крахмал картофельный, лактоза.

**Состав оболочки капсулы для дозировки 6,25 мг:** желатин, глицерин, натрия лаурилсульфат, вода очищенная, титана диоксид E-171, красители бриллиантовый голубой E-133 и хинолиновый желтый E-104.

**Состав оболочки капсулы для дозировки 12,5 мг:** желатин, глицерин, натрия лаурилсульфат, вода очищенная, титана диоксид E-171.

**Состав оболочки капсулы для дозировки 25 мг:** желатин, глицерин, натрия лаурилсульфат, вода очищенная, титана диоксид E-171, краситель красный очаровательный E-129.

**Описание.** Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами с крышечкой зеленого цвета и корпусом белого цвета (капсулы с дозировкой 6,25 мг).

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами белого цвета (капсулы с дозировкой 12,5 мг).

Капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами с крышечкой красного цвета и корпусом белого цвета (капсулы с дозировкой 25 мг).

**Фармакотерапевтическая группа:** Альфа - и бета - адреноблокаторы.  
Код АТХ C07AG02.

#### **Показания к применению**

Эссенциальная гипертензия (от легкой до средней), а также хроническая стенокардия для профилактики приступов.

Лечение стабильной симптомной легкой, умеренной и тяжелой хронической 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**

Внутрь, с достаточным количеством жидкости. Дозу подбирают индивидуально.

Не обязательно принимать во время еды, однако пациенты с сердечной недостаточностью должны принимать капсулы вместе с едой для того, чтобы замедлить всасывание и снизить частоту ортостатических реакций.

**Артериальная гипертензия:** рекомендуемая доза в течение первых дней лечения – 6,25 мг 2 раза в день, при необходимости в последующие 7-14 дней лечения увеличивать до 12,5 мг 2 раза в сутки. Рекомендуемая поддерживающая доза – 25 мг карведилола.

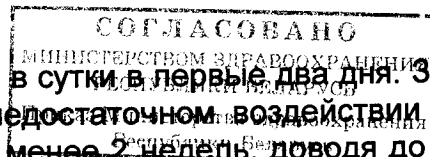
При недостаточном клиническом эффекте, но не ранее 14 дня лечения, дозу можно увеличить до максимальной – 50 мг в день. Максимальная разовая доза – 25 мг, суточная доза не должна превышать 50 мг.

*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 интервалом как минимум в 2 недели до максимальной дозы 50 мг в сутки.

*Хроническая стенокардия*

Начальная доза составляет 12,5 мг два раза в сутки в первые два дня. Затем рекомендуется доза 25 мг 2 раза в сутки. При недостаточном воздействии дозу можно постепенно увеличивать с интервалами не менее 2 недель, доводя до высшей суточной дозы, равной 100 мг, разделенной на 2 приема.



*Пациенты пожилого возраста*

Как правило, дозу в 25 мг 2 раза в день превышать нельзя.

**Хроническая сердечная недостаточность:** дозу подбирают индивидуально, во время титрования дозы требуется тщательное наблюдение за пациентом. У пациентов, получающих препараты наперстянки, диуретики и ингибиторы АПФ, их дозы должны быть стабилизированы до начала лечения карведилолом. Рекомендуемая доза для начала терапии составляет 3,125 мг 2 раза в день в течение 2-х недель. При хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом не менее 2 недель до 6,25 мг 2 раза в день, затем - до 12,5 - 25 мг 2 раза в день (при массе тела менее 85 кг – максимальная доза составляет 25 мг 2 раза в день, при массе более 85 кг - 50 мг 2 раза в день). 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 день с последующим подбором доз согласно рекомендациям.

Лечение следует начинать с малых доз, постепенно увеличивая до адекватной клинической дозы. При пропуске дозы препарат следует применять как можно скорее, однако если приближается время приема следующей дозы, то принимают только ее, без удвоения. Отмену препарата необходимо производить постепенно в течение 1-2 недель (особенно у пациентов со стенокардией).

Если препарат не принимался более 2 недель, лечение необходимо возобновлять, начиная с наименьших доз.

*Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушением функции почек*

Необходимая доза должна быть определена индивидуально для каждого пациента. На основании фармакокинетических параметров карведилола у пациентов с сердечной недостаточностью, а также умеренной и тяжелой почечной недостаточностью не требуется коррекция дозы карведилола (см. раздел «Фармакокинетика»).

### *Пациенты с нарушением функции печени*

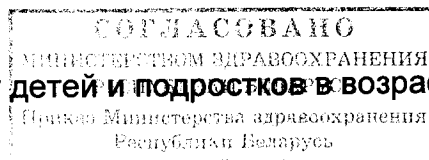
Карведилол-МИК противопоказан пациентам с клиническими проявлениями печеночной недостаточности (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания»).

### *Пожилые пациенты*

Пациенты пожилого возраста могут быть вполне восприимчивы к воздействию карведилола и должны контролироваться более тщательно. Как в отношении других бета-блокаторов, отмена карведилола осуществляется постепенно, особенно у пациентов с ишемической болезнью.

### *Дети*

Безопасность и эффективность карведилола у детей и подростков в возрасте до 18 лет не была установлена.



### **Побочное действие**

#### *Обобщенный профиль безопасности*

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

#### *Перечень побочных эффектов*

Риск побочных реакций, связанных с карведилолом, аналогичен для всех показаний.

Исключения представлены в конце данного раздела.

Побочные эффекты в зависимости от частоты делятся на следующие группы:

- Очень частые ( $\geq 1/10$ );
- Частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ );
- Нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ );
- Редкие: ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ );
- Очень редкие: ( $< 1/10000$ );
- Частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

В пределах каждой группы побочные эффекты препарата представлены в порядке уменьшения значимости.

#### *Инфекции и инвазии*

- частые: бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

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

- частые: анемия;
- редкие: тромбоцитопения;
- очень редкие: лейкопения.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

- очень редкие: гиперчувствительность (аллергические реакции), тяжелые кожные реакции (например, эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

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

- частые: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, нарушение контроля уровня глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с сахарным диабетом;

- нечастые: гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

- очень частые: головокружение, головная боль;
- частые: обморок, предобморочное состояние;
- нечастые: парестезии, гипокинезия, повышенное потоотделение.

#### *Нарушения психики*

- частые: депрессия, подавленное настроение;

- нечастые: бессонница, ночные кошмары, галлюцинации, спутанность сознания;

- очень редкие: психоз, нарушение концентрации внимания, патологическое мышление, эмоциональная лабильность.

*Нарушения со стороны органа зрения*

- частые: нечеткость зрения, снижение слезоотделения (сухость глаз), раздражение глаз.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

- нечастые: шум в ушах.

*Нарушения со стороны сердца*

- очень частые: сердечная недостаточность;

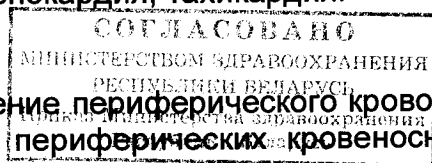
- частые: брадикардия, отеки, задержка жидкости, задержка жидкости;

- нечастые: атриовентрикулярная блокада, стенокардия, тахикардия.

*Нарушения со стороны сосудов*

- очень частые: артериальная гипотензия;

- частые: ортостатическая гипотензия, нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, заболевание периферических кровеносных сосудов, перемежающая хромота, синдром Рейно).



*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

- частые: одышка, отек легких, астма (у предрасположенных пациентов);

- редкие: заложенность носа.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

- частые: тошнота, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль;

- нечастые: запор;

- редкие: сухость во рту.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

- редкие: увеличение содержания билирубина в крови;

- очень редкие: увеличение уровней аланинаминотрансферазы (ALT), аспаратаминотрансферазы (AST) и гамма-глутамилтрансферазы (GGT).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

- нечастые: кожные реакции (аллергическая экзантема, дерматит, крапивница, зуд, обострение псориазических высыпаний, реакция, подобная красному плоскому лишая), алопеция.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*

- частые: боль в конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

- частые: острая почечная недостаточность и нарушения функции почек у пациентов с диффузным поражением периферических сосудов и/или нарушением функции почек, учащенное мочеиспускание;

- очень редкие: непроизвольное мочеиспускание у женщин.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы*

- нечастые: эректильная дисфункция.

*Осложнения общего характера и реакции в месте введения*

- очень частые: астения (в т. ч. утомляемость);

- частые: болевые ощущения.

О следующих потенциально важных явлениях получены сообщения для  $\leq 0,1\%$  пациентов: полная AV блокада, блокада пучка Гиса, ишемия миокарда, нарушения мозгового кровообращения, судороги, мигрень, невралгия, парез, анафилактическая реакция, алопеция, эксфолиативный дерматит, амнезия, ЖК кровотечения, бронхоспазм, отек легких, снижение слуха, репираторный алкалоз, повы-

шенное содержание АМК, снижение ЛПВП, панцитопения и появление атипичных лимфоцитов.

Согласно постмаркетинговым исследованиям вследствие бета - блокирующих свойств карведилола не исключено появление латентного сахарного диабета или усугубление явного диабета, затормаживание регулирования глюкозы крови. Следует следить за случайным появлением гипогликемии.

#### Постмаркетинговые исследования

##### *Метаболизм, нарушения обмена веществ*

Основываясь на бета - адреноблокирующих свойствах, не исключено, что может проявиться латентный сахарный диабет или явный диабет может ухудшиться, либо может затормаживаться регулирование сахара в крови (см. «Меры предосторожности»). Следует следить за случайным проявлением гипогликемии.

##### *Нарушение функции кожи и подкожной жировой ткани*

Алопеция.

Тяжелые нежелательные кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивена-Джонсона (см. «Меры предосторожности»).

##### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Сообщалось об отдельных случаях недержания мочи у женщин, которое проходило после отмены препарата.

##### Описание отдельных побочных реакций

Головокружение, обмороки, головная боль и астения, как правило, характеризуются легкой и умеренной выраженностью и наиболее вероятны в начале лечения.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью усиление симптомов и задержка жидкости может произойти во время повышения дозы карведилола.

Сердечная недостаточность относится к очень частым побочным реакциям как для пациентов, принимавших плацебо (14,5%), так и для принимавших карведилол (15,4%) пациентов с дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда.

Во время лечения карведилолом обратимое ухудшение функции почек наблюдалось при хронической сердечной недостаточности у пациентов с низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и диффузными поражениями периферических сосудов и/или предшествующей почечной недостаточностью.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также реакций, не указанных в листке-вкладыше, необходимо обратиться к врачу.

#### **Меры предосторожности**

В связи с недостатком данных Карведилол-МИК не следует применять:

- у детей;
- при неустойчивой или вторичной гипертензии;
- 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 (ортостатических нарушениях);
- при одновременном лечении определенными медикаментами, снижающими давление (антагонисты альфа<sub>1</sub>-рецепторов).

### *Прекращение терапии*

Пациенты с ишемической болезнью сердца, которые проходят лечение карведилолом, должны быть осведомлены о недопустимости резкого прекращения терапии. После резкой отмены бета-блокаторов у пациентов со стенокардией регистрировались случаи прогрессирования стенокардии, возникновения инфаркта миокарда и желудочковых аритмий. Два последних осложнения могут возникнуть как после обострения стенокардии, так и на фоне ремиссии. Как и в случае с другими бета-блокаторами, при плановом прекращении приема карведилола должно быть проведено тщательное обследование пациента и даны рекомендации по сведению к минимуму физической активности. По возможности, следует прекращать прием карведилола в течение 1-2 недель. В случае усиления проявлений стенокардии или развития острой коронарной недостаточности рекомендуется возобновить прием карведилола, по крайней мере, временно. Поскольку заболевания коронарных артерий являются распространенными и могут протекать скрыто, рекомендуется избегать резкой отмены карведилола даже у пациентов, получающих его только для лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности.

### *Брадикардия*

Карведилол может вызывать брадикардию. При уменьшении частоты сердечных сокращений ниже 55 ударов в минуту следует снизить дозу карведилола.

### *Гипотензия*

У 9,7% пациентов с сердечной недостаточностью, получавших карведилол, возникала гипотензия и у 3,4% - обмороки по сравнению с 3,6%, и 2,5% пациентов, получавших плацебо, соответственно. Риск возникновения этих эффектов был наиболее высок в течение первых 30 дней лечения, этот период соответствует фазе титрования. Пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью, нарушенным электролитным балансом, пониженным артериальным давлением и/или в пожилом возрасте должны находиться под пристальным медицинским наблюдением в течение 2 ч после приема первой дозы или после приема первой увеличенной дозы в связи с риском развития внезапного падения АД и обмороков. Опасность этих осложнений может быть уменьшена при назначении препарата в малых начальных дозах и приема его во время еды. У пациентов, одновременно принимающих блокаторы кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), другие антиаритмические препараты, необходим тщательный контроль электрокардиограммы и артериального давления.

### *Хроническая сердечная недостаточность*

При повышении доз карведилола может наблюдаться усиление симптомов сердечной недостаточности или задержка жидкости. В указанных случаях рекомендуется увеличить дозу диуретиков, не увеличивая дозу карведилола до достижения стабильного состояния. Иногда может понадобиться снижение дозы карведилола или временное прекращение его приема. Подобные эпизоды не препятствуют успешному титрованию доз карведилола.

У пациентов с сердечной недостаточностью, если у них исходное САД менее 100 мм рт. ст. или имеются сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца, поражение периферических сосудов или нарушения функции почек, следует чаще проверять состояние мочевыделительной системы, т.к. лечение может повлиять на функцию почек (обычно временно). Если наблюдается угнетение функции почек, доза лекарственного средства должна быть снижена или лечение должно быть прекращено.

### *Феохромоцитома*

При феохромоцитоме перед началом приема любого  $\beta$ -блокатора рекомендовано начать применение  $\alpha$ -блокатора. И хотя карведилол обладает и альфа - и бета – блокирующими фармакологическими свойствами, нет данных относительно

его приема в указанном случае. Рекомендовано с осторожностью назначать карведилол пациентам, у которых имеется подозрение в отношении этого заболевания.

#### *Стенокардия Принцметала (вариантная стенокардия)*

Неселективные бета - адреноблокаторы могут вызывать боль в груди у пациентов со стенокардией Принцметала. Клинического опыта относительно приема карведилола у данных пациентов нет, хотя, возможно, что благодаря  $\alpha$ -блокирующему действию карведилол сможет предупреждать подобные симптомы. Несмотря на это, рекомендовано с осторожностью применять карведилол у пациентов с подозрением на стенокардию Принцметала.

#### *Заболевания периферических сосудов*

Карведилол рекомендовано принимать с осторожностью пациентам с заболеваниями периферических сосудов, так как  $\beta$ -блокаторы могут вызывать артериальную недостаточность или ухудшать ее симптомы.

#### *Синдром Рейно*

Карведилол рекомендовано принимать с осторожностью пациентам, страдающим нарушениями периферического кровотока, так как препарат может ухудшить симптомы заболевания.

#### *Реакция гиперчувствительности*

При терапии бета – адреноблокаторами у пациентов с тяжелой реакцией повышенной чувствительности или у тех, кто проходит курс десенсибилизации, существует риск повышения чувствительности к аллергенам и повышения тяжести анафилактических реакций. В данных случаях необходимо соблюдать осторожность.

#### *Тяжелые нежелательные кожные реакции (SCAR)*

В очень редких случаях во время лечения карведилолом сообщалось о таких тяжелых нежелательных кожных реакциях как токсический эпидермальный некролиз (TEN) и синдром Стивена-Джонсона (см. «Побочные действия: опыт после выведения препарата на рынок»). Карведилол не следует больше назначать пациентам, у которых наблюдались тяжелые кожные реакции (возможно, вызванные карведилолом).

#### *Псориаз*

Пациенты с псориазом (в том числе, в семейном анамнезе) должны получать карведилол, только после тщательной оценки риска и пользы.

#### *Сахарный диабет*

Рекомендовано с осторожностью назначать карведилол пациентам с сахарным диабетом из-за возможного маскирования или ослабления ранних признаков острой гипогликемии. У таких пациентов с сердечной недостаточностью прием карведилола может быть связан с ухудшением контроля глюкозы в крови.

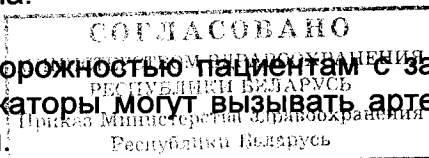
Следует проводить регулярный контроль глюкозы крови, в том числе для выявления случаев повышения глюкозы в крови, латентного сахарного диабета (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Тиреотоксикоз*

$\beta$  – адреноблокаторы могут маскировать симптомы тиреотоксикоза, например, тахикардию. Резкая отмена препаратов данного класса может привести к ухудшению симптомов гипертиреозидизма или вызвать тиреотоксический криз.

#### *Неаллергический бронхоспазм*

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 следу-



ет тщательно наблюдать, снижая дозу при появлении начальных признаков бронхоспазма.

#### *Контактные линзы*

Пациенты, которые носят контактные линзы, должны знать о возможности снижении слезоотделения.

#### *Интраоперационный синдром атонической радужки (IFIS)*

Интраоперационный синдром атонической радужки наблюдается во время хирургической операции по поводу катаракты у некоторых пациентов на фоне лечения альфа-1-блокаторами (карведилол является альфа-1-блокатором). Данный вариант синдрома узкого зрачка характеризуется сочетанием атонической 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 альфа-1-блокаторами перед операцией по поводу катаракты не представляется целесообразным.

#### *Анестезия и обширное оперативное вмешательство*

Из-за синергического негативного инотропного воздействия карведилола и средств для общей анестезии с отрицательным инотропным действием, рекомендуется тщательное наблюдение за жизненными показателями во время проведения операции.

#### *Поражение печени*

Сообщалось о случаях нарушения функции 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) следует провести лабораторные тесты. Если по результатам лабораторных анализов подтвердится повреждение печени или желтуха, следует отменить карведилол и больше никогда не назначать.

#### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, которые получают лечение сердечными гликозидами, диуретиками и/или ингибиторами АПФ, карведилол следует назначать с осторожностью (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Данное лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственной непереносимостью лактозы, глюкозы-галактозы, синдромом мальабсорбции или недостаточностью сахарозы-изомальтазы, не должны принимать это средство.

#### **Беременность и период грудного вскармливания**

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном приеме лекарственного средства Карведилол-МИК с другими лекарственными средствами следует учитывать следующие взаимодействия:



### Фармакокинетические взаимодействия:

Карведилол является как субстратом, так и ингибитором гликопротеина Р. Вследствие этого при его одновременном приеме с препаратами, транспортируемыми гликопротеином Р, биодоступность последних может увеличиться. Кроме того, биодоступность карведилола может изменяться под действием индукторов или ингибиторов гликопротеина Р. Ингибиторы, как и индукторы, CYP2D6, CYP1A2 и CYP2C9 могут стереоселективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, что приводит к увеличению или снижению концентраций R и S стереоизомеров карведилола в плазме крови (см. «Фармакокинетика» и «Метаболизм»). Некоторые примеры подобных взаимодействий, наблюдавших у пациентов или здоровых добровольцев, перечислены ниже, однако данный список не является полным.

**Дигоксин:** При комбинированной терапии лекарственным средством Карведилол-МИК и дигоксином может возникнуть повышение уровня концентрации дигоксина. Лекарственное средство Карведилол-МИК может вызвать клинически значимое повышение максимальной концентрации дигоксина в плазме крови (60%). AUC дигитоксина немного увеличивается (+13%). Рекомендуется при начале и завершении лечения лекарственным средством Карведилол-МИК, а также при подборе его дозы контролировать концентрацию дигоксина и дигитоксина (см. «Меры предосторожности»).

**Циклоспорин:** Два исследования на пациентах, перенесших пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, показали повышение концентрации циклоспорина в плазме крови после начала лечения карведилолом. Оказалось, что карведилол повышает всасывание циклоспорина при его пероральном приеме посредством ингибирования активности гликопротеина Р в кишечнике. При попытке поддержать концентрацию циклоспорина в терапевтическом диапазоне, потребовалось уменьшение дозы циклоспорина на 10-20%. В связи с выраженными индивидуальными колебаниями концентрации циклоспорина рекомендуется тщательный мониторинг его концентрации после начала терапии карведилолом и соответствующая коррекция суточной дозы циклоспорина (см. «Меры предосторожности»).

**Рифампицин:** В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменные концентрации карведилола, вероятнее всего, путем индукции гликопротеина Р, что приводило к снижению всасывания карведилола и снижению его антигипертензивного действия.

**Амиодарон:** У пациентов с сердечной недостаточностью амиодарон снижал клиренс S стереоизомера карведилола, возможно за счет ингибиции CYP2C9. Средняя концентрация R стереоизомера карведилола в плазме крови не изменялась. Следовательно, в связи с повышением концентрации S стереоизомера карведилола, возможен риск увеличения бета – адреноблокирующего действия.

**Флуоксетин:** В рандомизированном перекрестном исследовании у 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременный прием флуоксетина, сильнейшего ингибитора CYP2D6, приводил к стереоселективному подавлению метаболизма карведилола с 77% повышением среднего показателя AUC<sub>0-12</sub> для энантиомера R(+). Однако, различия в побочных действиях, величине АД или ЧСС между двумя группами не отмечалось.

### Фармакодинамические взаимодействия

**Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь:** Эффективность инсулина либо пероральных гипогликемических средств может быть усилена. Симптомы гипогликемии могут маскироваться либо ослабевать (особенно тахикардия). Поэтому у диабетиков следует регулярно контролировать содержание сахара в крови (см. «Меры предосторожности»).

**Дигоксин:** Комбинированное применение бета – адреноблокаторов и дигоксина может приводить к дополнительному замедлению атриовентрикулярной проводимости (AV) (см. «Меры предосторожности»).

**Верапамил, дилтиазем, амиодарон или другие антиаритмические средства:** Как и иные бета – адреноблокаторы пероральные антагонисты кальция типа верапамила и дилтиазема, амиодарон и иные антиаритмические средства должны приниматься с особой осторожностью, так как существует риск нарушения атриовентрикулярной проводимости за счет одновременного приема. Антагонисты кальция и антиаритмические средства во время лечения лекарственным средством Карведилол-МИК не должны вводиться внутривенно.

**Препараты, снижающие содержание катехоламинов:** Пациенты, принимающие одновременно средства с бета – адреноблокирующими свойствами и средства, снижающие содержание катехоламинов (например, резерпин и ингибиторы моноаминоксидазы (MAO)), должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития артериальной гипотензии и /или выраженной брадикардии.

Как и иные бета – адреноблокаторы лекарственное средство Карведилол-МИК может усилить эффект снижения давления лекарственных препаратов, которые в своем профиле воздействия либо вторичного воздействия имеют эффект снижения давления.

**Нифедипин:** Одновременный прием нифедипина и лекарственного средства Карведилол-МИК может привести к сильному понижению давления.

**Блокаторы кальциевых каналов** (см. «Меры предосторожности»). При одновременном назначении карведилола и дилтиазема отмечались отдельные случаи нарушений проводимости (редко – с нарушениями показателей гемодинамики). Как и в случае с другими препаратами с бета – адреноблокирующими свойствами, при одновременном пероральном приеме карведилола вместе с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила или дилтиазема рекомендуется проводить контроль ЭКГ и артериального давления.

**Клонидин:** Одновременное назначение клонидина и препаратов с бета – адреноблокирующими свойствами может усилить антигипертензивный и брадикардический эффект. Если планируется прекратить комбинированную терапию лекарственным средством с бета – адреноблокирующими свойствами и клонидином, первым следует отменить бета – адреноблокатор. Клонидин можно постепенно отменять, через несколько дней после того как лечение лекарственным средством Карведилол-МИК было окончено (см. «Меры предосторожности»).

Одновременный прием лекарственного средства Карведилол-МИК и сердечных гликозидов может замедлять предсердно-желудочную проводимость.

Ингибиторы оксидативного метаболизма (например, циметидин) повышают концентрацию лекарственного средства Карведилол-МИК в плазме крови (AUC карведилола повышается на 30%).

**Анестетики:** Рекомендуется проводить тщательное наблюдение за основными показателями жизнедеятельности организма при проведении наркоза в связи с синергетическим отрицательным инотропным действием (см. «Меры предосторожности»).

**НПВС:** Одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и бета – адреноблокаторов может привести к повышению артериального давления и к снижению контроля за АД.

**Бета-агонисты бронходилататоров:** некардиоселективные бета – адреноблокаторы препятствуют бронхолитическому эффекту бронходилататоров. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами (см. «Меры предосторожности»).

### Анестезия и обширные хирургические вмешательства

Если лечение при помощи лекарственного средства Карведилол-МИК следует продолжить в периоперационный период, то при применении средств для наркоза, которые подавляют миокардиальную функцию, - например, эфир, циклопропан и трихлорэтилен, - рекомендуется соблюдать особую осторожность. См. «Передозировка» для получения информации о лечении брадикардии и гипотонии.

### **Передозировка**

**Симптомы:** выраженная артериальная гипотензия, брадикардия, нарушение дыхания (в т.ч. бронхоспазм), сердечная недостаточность, в тяжелых случаях – кардиогенный шок, нарушения проводимости вплоть до остановки сердца; нарушение сознания, вплоть до комы; генерализованные судороги.

**Лечение:** промывание желудка или назначение рвотных средств, если они проводятся в течение нескольких часов после приема препарата. Если пациент в сознании, необходимо положить его на спину со слегка приподнятыми ногами и опущенной головой, пациента без сознания следует уложить на бок.

Бета-адреноблокирующий эффект устраняется орципреналином или изопреналином 0,5-1 мг в/в и/или глюкагоном в дозе 1-5 мг (максимальная доза 10 мг).

Тяжелая гипотензия лечится парентеральным введением жидкости и введением адреналина в дозе 5-10 мкг (или его в/в инфузия со скоростью 5 мкг/мин).

Для лечения чрезмерной брадикардии назначают в/в атропин в дозе 0,5 - 2 мг. Для поддержания сердечной недостаточности: глюкагон – 1-10 мг в/в быстро за 30 с, после чего проводится постоянная инфузия из расчета 2-5 мг/ час.

Если преобладает периферическое сосудорасширяющее действие (теплые конечности, помимо значительной гипотензии), необходимо назначить норадреналин в повторных дозах по 5-10 мкг или в виде инфузии – 5 мкг/мин.

Для купирования бронхоспазма назначают бета-адреномиметики (в виде аэрозоля или в/в) или аминофиллин в/в.

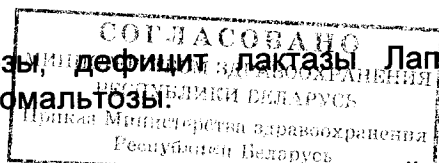
Если развиваются судороги, рекомендуется медленное введение диазепама или клоназепама.

В тяжелых случаях интоксикации, когда доминируют симптомы шока, лечение антидотами должно продолжаться, пока не стабилизируется состояние больного, с учетом  $T_{1/2}$  карведилола (6-10 ч).

### **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 50 уд/мин в состоянии покоя);
- кардиогенный шок;
- инфаркт миокарда с осложнениями;

- клинические проявления печеночной недостаточности;
- метаболический ацидоз;
- одновременное применение ингибиторов MAO (за исключением ингибиторов MAO-B);
- медленные метаболиты дебризохина и мефенитоина;
- беременность и кормление грудью;
- возраст до 18 лет;
- непереносимость фруктозы или галактозы, дефицит лактазы Лапла, мальабсорбция глюкозы-галактозы или сахарозы-изомальтозы.



***Влияние на возможность вождения автомобиля, работу с техникой***

В период применения препарата следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

***Упаковка***

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке, по 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке.

***Условия хранения***

Хранят в защищенном от влаги и света месте при температуре от 15°C до 25°C.

***Срок годности***

2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

***Условия отпуска***

Отпуск производится по рецепту врача.

Название и адрес изготовителя  
 УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь,  
 220075, г. Минск, а/я 112, ул. Инженерная, д. 26  
 тел./факс (+ 37517) 344-18-66  
 e-mail: [info@mic.by](mailto:info@mic.by). [www.mic.by](http://www.mic.by)