

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРВЕДИЛОЛ-ЗЕНТИВА**  
**(CARVEDILOL-ZENTIVA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* карведилол;

1 таблетка містить карведилолу 6,25 мг, 12,5 мг або 25 мг;

*допоміжні речовини:*

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 6,25 мг:* сахароза, повідон, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172);

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 12,5 мг:* сахароза, повідон, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172);

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 25 мг:* сахароза, повідон, лактози моногідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 6,25 мг:* жовті, злегка плямисті таблетки з розподільчою рисою типу «карате» з одного боку та гравіюванням «6» з іншого боку;

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 12,5 мг:* коричнювато-жовті, злегка плямисті таблетки з розподільчою рисою типу «карате» з одного боку та гравіюванням «12» з іншого боку;

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 25 мг:* коричнювато-жовті, злегка плямисті таблетки з розподільчою рисою типу «карате» з одного боку та гравіюванням «25» з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Сполучені блокатори альфа- і бета-адренорецепторів.

Код АТХ C07A G02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

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

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

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

Антиоксидантні властивості карведилолу та його метаболітів були продемонстровані у ході досліджень на тваринах *in vitro* та *in vivo* і на різних видах людських клітин *in vitro*.

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

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

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

У пацієнтів із порушенням функції лівого шлуночка або хронічною серцевою недостатністю препарат сприятливо впливає на гемодинамічні показники та поліпшує показники фракції викиду лівого шлуночка. Під час лікування карведилолом співвідношення ліпопротеїнів високої щільності до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПВЩ/ЛПНЩ) залишається нормальним. Електролітний баланс не порушується.

#### *Фармакокінетика.*

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

Середній біологічний період напіввиведення карведилолу становить від 6 до 10 год. Плазмовий кліренс становить близько 590 мл/хв. Виведення відбувається переважно з жовчю та калом. Невелика частина дози виводиться нирками у вигляді різних метаболітів.

Карведилол інтенсивно метаболізується з утворенням цілої низки метаболітів, які виводяться переважно з жовчю. Карведилол метаболізується головним чином у печінці, в першу чергу шляхом зв'язування з глюкуроноювою кислотою. Деметилування і гідроксилювання фенольного кільця призводять до утворення 3 активних метаболітів, які мають бета-адреноблокуючу активність. Згідно з даними доклінічних досліджень, 4-гідроксифенольний метаболіт як бета-адреноблокатор майже у 13 разів активніший, ніж карведилол. Порівняно з карведилолом ці три активні метаболіти мають слабку судинорозширювальну дію. У людини їх концентрації в 10 разів нижчі, ніж концентрації вихідної сполуки. Крім цього, два гідроксикарбазольні метаболіти карведилолу є винятково потужними антиоксидантами, антиоксидантна активність яких у 30-80 разів перевищує таку у карведилолу.

Вік не впливає на фармакокінетику препарату: у пацієнтів літнього віку рівні карведилолу в плазмі крові приблизно на 50 % вищі порівняно із такими у молодих пацієнтів. У одному із досліджень серед пацієнтів, які страждають на цироз печінки, біологічна доступність карведилолу була у 4 рази вищою, а максимальна концентрація у плазмі була у 5 разів вищою, ніж у здорових осіб.

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

- Есенціальна гіпертензія.
- Хронічна стабільна стенокардія.
- Як додаткове лікування при хронічній серцевій недостатності від помірного до важкого ступеня.

#### ***Протипоказання.***

- Декомпенсована серцева недостатність – серцева недостатність IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA IV), яка вимагає внутрішньовенного введення інотропних засобів;
- дисфункція печінки, яка супроводжується клінічними проявами;
- підвищена чутливість до діючої речовини або допоміжних речовин, що входять до складу препарату;

- бронхоспазм або бронхіальна астма в анамнезі;
- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор;
- тяжка брадикардія (ЧСС < 50 ударів на хвилину);
- кардіогенний шок;
- синдром слабкості синусного вузла (в тому числі синоатріальна блокада);
- тяжка артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менше 85 мм рт. ст.)
- феохромоцитома (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів);
- стенокардія Принцметала;
- супутнє застосування інгібіторів MAO (за винятком інгібіторів MAO-B);
- тяжке порушення периферичного кровообігу, легеневе серце, легенева гіпертензія;
- супутнє внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему або інших антиаритмічних засобів (особливо антиаритмічних засобів класу I);
- метаболічний ацидоз.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Фармакокінетичні взаємодії

Карведилол є субстратом, а також інгібітором Р-глікопротеїну. У зв'язку з цим при одночасному застосуванні з карведилолом лікарських засобів, які переносяться Р-глікопротеїном, їхня біодоступність може збільшуватися. Крім того, біодоступність карведилолу може змінюватися при застосуванні індукторів або інгібіторів Р-глікопротеїну.

Інгібітори, а також індуктори ізоферментів CYP2D6 та CYP2C9 можуть змінювати системний та/або пресистемний метаболізм карведилолу зі стереоселективністю, що призводить до збільшення або зменшення плазмових концентрацій R- та S-енантіомерів карведилолу. Деякі приклади цього, які спостерігалися у пацієнтів та здорових осіб, зазначені нижче, але цей перелік не є вичерпним.

#### *Дигоксин*

При одночасному застосуванні дигоксину та карведилолу концентрація дигоксину у плазмі крові збільшувалася приблизно на 15 %. І дигоксин, і карведилол уповільнюють атріовентрикулярну провідність. Тому рекомендується посилений контроль рівнів дигоксину в плазмі крові на початку лікування, під час коригування дози або при відміні карведилолу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Рифампіцин*

У ході дослідження з участю 12 здорових осіб у результаті застосування рифампіцину плазмові рівні карведилолу зменшувалися приблизно на 70 %, найбільш імовірно, через індукування Р-глікопротеїну, в результаті якого абсорбція карведилолу в кишечнику зменшувалася.

#### *Циклоспорин*

У ході двох досліджень із пероральним застосуванням циклоспорину з участю пацієнтів, які перенесли трансплантацію серця і нирок, було показано, що після початку терапії карведилолом плазмові концентрації циклоспорину у таких пацієнтів збільшувалися. Приблизно у 30 % цих пацієнтів була необхідна корекція дози циклоспорину для того, щоб утримати його плазмову концентрацію у межах терапевтичного діапазону, тоді як у решти популяції потреби в корекції дози не було. В середньому дозу циклоспорину для таких пацієнтів доводилося зменшувати приблизно на 20 %. Надати точні рекомендації щодо того, на яку величину слід зменшувати дозу, неможливо через велику міжіндивідуальну варіабельність. Рекомендується ретельно контролювати концентрації циклоспорину у плазмі крові після початку терапії карведилолом та відкоригувати дозу циклоспорину належним чином.

#### *Аміодарон*

У пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі застосування аміодарону кліренс S-енантіомерів карведилолу знижувався, імовірно, через інгібування ізоферменту CYP2C9. Середні концентрації R-енантіомерів карведилолу в плазмі крові не змінювалися. Таким чином, існує потенційний ризик збільшення блокади бета-адренорецепторів, спричинений збільшенням концентрації S-енантіомерів карведилолу в плазмі крові.

#### *Флуоксетин*

У ході рандомізованого перехресного дослідження з участю 10 пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі одночасного застосування флуоксетину, який є потужним інгібітором CYP2D6, спостерігалось стереоселективне інгібування метаболізму карведилолу, при цьому середнє значення AUC для R(+) енантіомерів збільшувалося на 77 %. Однак будь-якої різниці в профілі небажаних реакцій, значеннях артеріального тиску або ЧСС у різних групах лікування не спостерігалось.

#### *Циметидин*

При одночасному застосуванні циметидину сироваткові рівні карведилолу можуть збільшуватися.

#### Фармакодинамічні взаємодії

##### *Інсулін та пероральні протидіабетичні засоби*

Бета-блокатори можуть посилювати цукрознижуючий ефект інсуліну та пероральних протидіабетичних препаратів. Ознаки гіпоглікемії можуть бути замасковані або ослаблені (особливо це стосується тахікардії). У зв'язку з цим у пацієнтів, які отримують інсулін чи пероральні протидіабетичні препарати, рекомендується регулярно контролювати рівень глюкози в крові.

##### *Препарати, які зменшують рівні катехоламінів*

У пацієнтів, які отримують одночасно і препарат з бета-блокуючими властивостями, і препарат, здатний зменшувати рівні катехоламінів (наприклад, резерпін, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин та інгібітори моноаміноксидази), може спостерігатися додаткове зниження ЧСС. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення ознак артеріальної гіпотензії та/або важкої брадикардії. Рекомендується виконувати контроль основних показників життєдіяльності.

#### *Дигоксин*

Одночасне застосування бета-блокаторів та дигоксину може призводити до адитивного ефекту у вигляді подовження часу атріовентрикулярної провідності.

##### *Верапаміл, дилтіазем, аміодарон або інші протиаритмічні засоби*

Одночасне застосування цих засобів одночасно з карведилолом підвищує ризик розладів з боку атріовентрикулярної провідності та може провокувати виражену артеріальну гіпотензію і серцеву недостатність. Внутрішньовенне введення цих препаратів сумісно з прийомом карведилолу протипоказане (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Клонідин*

Клонідин при одночасному застосуванні з препаратами з бета-блокуючими властивостями може потенціювати ефекти зниження артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. При відміні одночасної терапії препаратами з бета-блокуючими властивостями та клонідином першим слід відмінити бета-блокатор. Через декілька днів після цього можна відмінити терапію клонідином, поступово зменшуючи його дозу.

##### *Блокатори кальцієвих каналів (див. розділ «Особливості застосування»)*

При одночасному застосуванні карведилолу та дилтіазему спостерігалися окремі випадки розладів провідності (рідко — з гемодинамічними наслідками). Як і у випадку з іншими бета-блокаторами, при пероральному застосуванні карведилолу одночасно з блокаторами кальцієвих каналів типу верапамілу або дилтіазему рекомендується ретельний контроль даних ЕКГ та показників артеріального тиску. Не слід застосовувати ці засоби внутрішньовенно в один і той самий час.

### *Антигіпертензивні засоби*

Як і інші бета-блокатори, карведилол може потенціювати ефект інших одночасно застосованих препаратів, які мають антигіпертензивну дію (наприклад, антагоністів альфа-1-адренорецепторів) або профіль небажаних реакцій яких включає артеріальну гіпотензію.

### *Засоби для анестезії*

При проведенні анестезії слід ретельно контролювати основні показники життєдіяльності, беручи до уваги можливість синергізму негативного інотропного або гіпотензивного ефектів карведилолу та засобів для анестезії (див. розділ «Протипоказання»).

### *НПЗП*

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та бета-адреноблокаторів може призводити до підвищення артеріального тиску і послаблення його контролю.

### *Бронходилататори – бета-агоністи*

Некардіоселективні бета-блокатори перешкоджають прояву ефектів бронходилататорів – бета-агоністів. Рекомендується ретельний контроль стану пацієнтів.

### *Дигідропіридини*

Одночасне застосування дигідропіридинів та карведилолу потребує ретельного медичного спостереження, оскільки при застосуванні такої комбінації спостерігалися випадки розвитку серцевої недостатності та важкої артеріальної гіпотензії.

### *Естрогени і кортикостероїди*

Антигіпертензивний ефект карведилолу зменшується внаслідок затримки рідини та натрію в організмі.

### *Ерготамін*

Посилюється судинозвужувальний ефект.

### *Нервово-м'язові блокатори*

Посилюється блокада нервово-м'язової провідності.

Слід з обережністю застосовувати карведилол одночасно з такими лікарськими засобами:

- з нітратами та антигіпертензивними засобами (клонідин, гуанетидин, резерпін, альфа-метилдопа, гуанфацин) через посилення гіпотензивної дії і зменшення ЧСС;
- із засобами, що впливають на ЦНС (снодійні, транквілізатори, трициклічні антидепресанти та етиловий спирт) – через можливість взаємного посилення ефектів;
- з альфа- і бета-симпатоміметиками (через можливий розвиток артеріальної гіпертензії, вираженої рефлекторної брадикардії та асистолії, а також зменшення бета-адреноблокуючої дії карведилолу);
- з похідними ксантину (амінофілін, теофілін) – через зменшення бета-адреноблокуючої дії;
- з інгібіторами моноамінооксидази (за винятком інгібіторів MAO-B)), слід встановити ретельний контроль щодо проявів гіпотензії та/або тяжкої брадикардії.

### ***Особливості застосування.***

Слід з особливою обережністю застосовувати препарат при наступних станах: блокада правої ніжки пучка Гіса, гострий кардит, порушення функції клапанів серця та гемодинамічні порушення.

### Педіатрична популяція

Безпечність та ефективність карведилолу у пацієнтів віком до 18 років не встановлені.

Карведилол слід з обережністю призначати пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю, які отримують дигоксин, діуретики та/або інгібітори АПФ, оскільки дигоксин та карведилол уповільнюють атріовентрикулярну провідність.

Терапію необхідно розпочинати під спостереженням лікаря в умовах стаціонару. Терапію слід розпочинати лише тоді, коли стан пацієнта залишається стабільним у результаті застосування стандартної базисної терапії протягом щонайменше 4 тижнів. У пацієнтів з декомпенсацією необхідно відновити компенсацію стану. За станом пацієнтів з важкою серцевою недостатністю, дефіцитом солей в організмі та гіповолемією, пацієнтів літнього віку або пацієнтів з низьким базовим артеріальним тиском на слід ретельно спостерігати протягом приблизно 2 годин після прийому першої дози препарату або після підвищення його дози через можливість виникнення артеріальної гіпотензії. При артеріальній гіпотензії, спричиненій надмірною вазодилатацією, спочатку зменшують дозу діуретика. Якщо, незважаючи на це, симптоми зберігаються, можна зменшити дозу будь-якого із призначених інгібіторів АПФ. На початку терапії або при підвищенні дози карведилолу шляхом титрування може спостерігатися посилення симптомів серцевої недостатності або затримки рідини в організмі. У цих випадках дозу діуретика слід збільшити. Однак іноді може виникнути необхідність зменшити дозу карведилолу або відмінити його зовсім. Дозу карведилолу не можна підвищувати до того часу, поки не будуть усунуті симптоми, спричинені посиленням серцевої недостатності, або артеріальна гіпотензія, спричинена вазодилатацією.

### Хронічна застійна серцева недостатність

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю під час збільшення дози карведилолу шляхом титрування можуть посилюватися симптоми серцевої недостатності або затримки рідини в організмі. При виникненні таких симптомів дозу діуретика слід збільшити, а дозу карведилолу рекомендується не збільшувати, поки не буде досягнуто клінічної стабільності стану пацієнта. У деяких випадках може знадобитися зменшення дози карведилолу або, в рідкісних випадках, тимчасово припинити його застосування. Однак подібні епізоди не виключають можливості подальшого успішного титрування карведилолу. В комбінації з глікозидами наперстянки карведилол слід застосовувати з обережністю, оскільки і глікозиди наперстянки, і карведилол уповільнюють атріовентрикулярну провідність.

### Функція нирок при застійній серцевій недостатності

Під час терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і низьким артеріальним тиском (систоличний артеріальний тиск < 100 мм рт. ст.), з ішемічною хворобою серця та дифузним захворюванням судин та/або у пацієнтів, які вже мають ниркову недостатність, може виникати оборотне зниження функції нирок.

У пацієнтів, які мають хронічну серцеву недостатність і фактори ризику її розвитку, при збільшенні дози слід ретельно контролювати функцію нирок. Як тільки буде діагностовано погіршення функції нирок, лікування карведилолом необхідно одразу припинити або зменшити його дозу.

### Дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда

Перед початком терапії карведилолом стан пацієнта має бути клінічно стабільним. Застосування інгібіторів АПФ слід розпочати не менше ніж за 48 годин до першого прийому карведилолу, при цьому доза інгібітора АПФ має бути стабільною не менш ніж за 24 години до першого прийому карведилолу.

### Хронічне обструктивне захворювання легень

Пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) із бронхоспастичним компонентом, які не отримують пероральних або інгаляційних протиастматичних препаратів, карведилол слід застосовувати з обережністю і лише в тому випадку, коли потенційна користь від його застосування перевищує потенційний ризик.

У пацієнтів, схильних до виникнення бронхоспазму, в результаті можливого підвищення опору дихальних шляхів може розвинути респіраторний дистрес-синдром. За станом таких пацієнтів потрібно ретельно спостерігати на початку лікування і при збільшенні дози карведилолу. При появі перших ознак бронхоспазму дозу карведилолу необхідно зменшити.

### Цукровий діабет

Застосовувати карведилол пацієнтам із цукровим діабетом слід з обережністю, оскільки ранні ознаки та симптоми гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані або послаблені. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та цукровим діабетом застосування карведилолу може супроводжуватися погіршенням контролю рівня глюкози в крові.

У зв'язку з цим на початку терапії карведилолом або при збільшенні його дози необхідно регулярно контролювати рівень глюкози в крові та бути готовими вжити відповідні заходи при можливому розвитку гіпоглікемії.

#### Захворювання периферичних судин

Пацієнтам із захворюванням периферичних судин карведилол слід застосовувати з обережністю, оскільки бета-блокатори можуть провокувати або загострювати симптоми артеріальної недостатності.

#### Феномен Рейно

У пацієнтів із розладами периферичного кровообігу (наприклад, із феноменом Рейно) карведилол слід застосовувати з обережністю через можливе загострення симптомів цих розладів.

#### Тиреотоксикоз

При раптовій відміні препарату можливе посилення тиреотоксикозу і розвиток тиреотоксичного кризу.

#### Анестезія та серйозні хірургічні операції

Рекомендується виявляти обережність пацієнтам, у яких планується загальне хірургічне втручання, у зв'язку з наявністю синергізму між негативними інотропними ефектами карведилолу та засобами для анестезії.

#### Брадикардія

Карведилол може спричинити брадикардію. Якщо ЧСС пацієнта менше 55 ударів на хвилину, дозу карведилолу необхідно зменшити.

#### Гіперчутливість

Слід з обережністю застосовувати карведилол пацієнтам із серйозними реакціями гіперчутливості в анамнезі, а також пацієнтам, які проходять курс десенсибілізації, оскільки бета-блокатори можуть підвищувати чутливість до алергенів та ступінь серйозності анафілактичних реакцій.

#### Псоріаз

Пацієнтам, які мають в анамнезі псоріаз, асоційований із застосуванням бета-блокаторів, карведилол слід призначати лише після ретельної оцінки співвідношення «користь/ризик» такого лікування.

#### Одночасне застосування блокаторів кальцієвих каналів

Для пацієнтів, які одночасно з карведилолом отримують блокатори кальцієвих каналів типу верапамілу або дилтіазему чи інші протиаритмічні засоби, необхідний ретельний контроль даних ЕКГ та показників артеріального тиску.

Карведилол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із лабільною або вторинною артеріальною гіпертензією.

#### Феохромоцитома

Лікування карведилолом хворих зі встановленою феохромоцитомою не слід розпочинати до відповідної терапевтичної блокади альфа-адренорецепторів.

#### Стенокардія Принцметала

У хворих на стенокардію Принцметала неселективні бета-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (альфа-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але немає достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).



### Контактні лінзи

Пацієнтів, які користуються контактними лінзами, необхідно попередити про можливість зменшення сльозовиділення.

### Синдром відміни препарату

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

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, які страждають на депресію, метаболічний ацидоз та міастенію гравіс.

### Сахароза

Цей лікарський засіб містить сахарозу. Не слід застосовувати цей препарат пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість фруктози, синдром мальабсорбції глюкози-галактози або сахарозо-ізомальтазна недостатність.

### Лактози моногідрат

Цей лікарський засіб містить лактозу. Не слід застосовувати цей засіб пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, лактазна недостатність саамів або синдром мальабсорбції глюкози-галактози.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

На даний час немає досвіду клінічного застосування карведилолу вагітним жінкам.

Дані досліджень на тваринах є недостатніми для того, щоб робити будь-які висновки про ефекти на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток потомства (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Потенційний ризик для людини не відомий.

Не слід застосовувати карведилол у період вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь від такої терапії перевищує потенційний ризик.

Препарат слід відмінити за 2-3 дні до дня, коли очікуються пологи. Якщо це неможливо, необхідно ретельно спостерігати за новонародженою дитиною протягом перших 2-3 днів життя.

Бета-блокатори зменшують плацентарний кровотік, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода, народження недоношеної дитини або передчасних пологів. Крім того, спостерігалися побічні ефекти (переважно гіпоглікемія та брадикардія) у плода та новонародженої дитини. Також може підвищуватися ризик розвитку серцевих та респіраторних ускладнень у новонародженої дитини у постнатальному періоді. Під час досліджень, проведених на тваринах, доказових даних існування тератогенних ефектів карведилолу виявлено не було.

Явища ембріотоксичності спостерігалися лише у кроликів при застосуванні високих доз препарату. Однак значущість цих даних для людини не відома.

Результати досліджень на тваринах вказують на те, що карведилол чи його метаболіти екскретуються в материнське молоко. Здатність карведилолу проникати в грудне молоко людини не встановлена. У зв'язку з цим під час терапії карведилолом грудне годування дитини не рекомендується.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***



Жодних досліджень з вивчення впливу карведилолу на здатність пацієнта керувати транспортними засобами або працювати з механізмами не проводилися.

Реакції на карведилол мають велику міжіндивідуальну варіабельність (наприклад, запаморочення, втомлюваність), тому здатність пацієнта керувати транспортними засобами, працювати з механізмами або працювати самостійно може знижуватися. Особливо це стосується періодів початку терапії, збільшення дози, переведення пацієнта на інші препарати та випадків споживання алкоголю на тлі прийому препарату.

### ***Спосіб застосування та дози.***

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

#### ***Есенціальна гіпертензія.***

Рекомендована частота прийому препарату - 1 раз на добу.

Рекомендована початкова доза становить 12,5 мг 1 раз на добу протягом перших двох днів лікування.

Потім рекомендована доза препарату становить 25 мг на добу. У разі необхідності дозу можна поступово підвищувати не менше ніж з двотижневим інтервалом до досягнення максимальної рекомендованої дози 50 мг на добу, яку приймають за один раз або розподіляють на два прийоми.

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

#### **Пацієнти літнього віку**

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

#### ***Хронічна стабільна стенокардія.***

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

#### **Пацієнти літнього віку**

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

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

#### ***Хронічна серцева недостатність.***

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

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

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

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

Максимальна рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на добу для всіх пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів з легкою та помірно тяжкою застійною серцевою недостатністю, маса тіла яких не перевищує 85 кг. Для пацієнтів з легкою та помірно тяжкою застійною серцевою недостатністю та масою тіла більше 85 кг максимальна рекомендована доза становить 50 мг 2 рази на добу.

На початку терапії або при підвищенні дози можливе тимчасове посилення симптомів серцевої недостатності, особливо у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю та/або у тих пацієнтів, які застосовують великі дози діуретиків. Хоча у такому випадку припиняти лікування, як правило, не потрібно, дозу препарату підвищувати не слід. Протягом перших двох годин після початку лікування карведилолом або підвищення його дози пацієнт повинен перебувати під наглядом кардіолога або іншого лікаря. Перед кожним підвищенням дози препарату пацієнта необхідно обстежувати на наявність можливих симптомів посилення серцевої недостатності або симптомів надмірної вазодилатації (наприклад дослідити функцію

нирок, визначити масу тіла, артеріальний тиск, ЧСС та серцевий ритм). Симптоми посилення серцевої недостатності або затримки рідини в організмі усувають шляхом підвищення дози діуретиків, проте дозу карведилолу не слід підвищувати до стабілізації стану пацієнта. При виникненні брадикардії або у випадку подовження передсердно-шлуночкової провідності перш за все слід перевірити рівень дигоксину у плазмі крові. В деяких випадках може виникнути необхідність знизити дозу карведилолу або взагалі тимчасово відмінити препарат. Навіть у таких випадках можна успішно продовжувати титрування дози карведилолу. При титруванні дози необхідно регулярно контролювати функцію нирок, кількість тромбоцитів та рівень глюкози у крові (у випадку інсуліннезалежного або інсулінозалежного цукрового діабету). Однак після завершення титрування дози частоту контролю можна зменшити.

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

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Діти

Безпечність та ефективність застосування препарату дітям (до 18 років) не встановлена.

#### Пацієнти з печінковою недостатністю

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

#### Пацієнти з нирковою недостатністю

Дозу потрібно встановлювати для кожного пацієнта індивідуально, однак під час дослідження фармакокінетичних параметрів не було отримано даних, які б свідчили про необхідність корегування дози карведилолу для пацієнтів із нирковою недостатністю.

#### Припинення лікування.

Лікування карведилолом не можна припиняти раптово, особливо це стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Припинення лікування слід проводити поступово, протягом 7-10 днів, наприклад, зменшуючи добову дозу вдвічі кожні три дні.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому препарат не призначений для застосування дітям.

#### ***Передозування.***

У випадку передозування може розвинути тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця. Також спостерігалися утруднення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоми.

Необхідно контролювати стан пацієнта і корегувати життєво важливі показники, у разі необхідності – в умовах відділення інтенсивної терапії.

#### Симптоми та ознаки

У випадку передозування можуть розвинути тяжка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок та зупинка серця. Також можуть виникати утруднення дихання, бронхоспазм, блювання, порушення свідомості та генералізовані судоми.

#### Лікування

Окрім проведення загальних підтримувальних заходів, необхідно контролювати і коригувати життєво важливі показники пацієнта, у разі необхідності – в умовах відділення інтенсивної терапії.

Для лікування вираженої брадикардії може бути застосований атропін (0,5-2,0 мг внутрішньовенно).

Для підтримання функції шлуночків серця слід застосовувати глюкагон внутрішньовенно: спочатку у дозі 1-10 мг внутрішньовенно, а потім у вигляді тривалої інфузії зі швидкістю

2-5 мг/год або призначати симпатоміметики (добутамін, ізопреналін, орципреналін або адреналін) з урахуванням маси тіла та ефекту.

Якщо необхідно досягти позитивного інотропного ефекту, доцільно застосувати інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ).

Якщо у клінічній картині передозування домінує периферична вазодилатація, тоді необхідно ввести норфенефрин або норадреналін під постійним контролем стану серцево-судинної системи пацієнта. У випадку брадикардії, резистентної до медикаментозного лікування, показане застосування штучного водія ритму серця.

При виникненні бронхоспазму показане введення бета-симпатоміметиків (у вигляді аерозолу або внутрішньовенно) або введення амінофіліну внутрішньовенно шляхом повільної ін'єкції або інфузії. При судомах рекомендоване введення діазепаму або клоназепаму шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції. У випадках важкого передозування, яке супроводжується симптомами шоку, підтримувальну терапію потрібно продовжувати протягом достатньо тривалого часу, поки стан пацієнта не стабілізується, оскільки не може бути виключене подовження періоду напіввиведення карведилолу і його перерозподілу з більш глибоких фармакокінетичних «камер».

### **Побічні реакції.**

#### *(a) Загальна характеристика профілю безпеки*

Частота виникнення побічних реакцій не є дозозалежною, за винятком таких реакцій як запаморочення, порушення зору та брадикардія.

#### *(b) Перелік побічних реакцій*

Ризик розвитку більшості побічних реакцій, асоційованих із терапією карведилолом, при застосуванні за різними показаннями є аналогічним. Винятки з цього правила описані в підпункті (c).

Побічні реакції на карведилол зведені у таблиці нижче, де вони класифіковані відповідно до термінології «Медичного словника для нормативно-правової діяльності» (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), із зазначенням частоти їхнього виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути оцінена на основі доступних даних).

<b>Система-Орган-Клас згідно з термінологією MedDRA</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічна реакція</b>
Інфекції та паразитарні захворювання	Часто	Бронхіт, пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Часто	Анемія
	Рідко	Тромбоцитопенія
	Дуже рідко	Лейкопенія
Розлади з боку імунної системи	Дуже рідко	Гіперчутливість (алергічні реакції)
	Частота невідома	Ангіоневротичний набряк
Метаболічні та аліментарні розлади	Часто	Збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія, погіршення контролю глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з існуючим цукровим діабетом
Розлади з боку психіки	Часто	Депресія, депресивний настрій
	Нечасто	Розлади сну
Розлади з боку нервової системи	Дуже часто	Запаморочення, головний біль
	Нечасто	Пресинкопе, синкопе, парестезія
	Частота невідома	Гіпестезія, вертиго
Розлади з боку органів зору	Часто	Порушення зору, зменшення сльозовиділення (сухість очей), подразнення очей
Розлади з боку серця	Дуже часто	Серцева недостатність

Розлади з боку судин	Часто	Брадикардія, набряк, гіперволемія, збільшення об'єму рідини
	Нечасто	Атріовентрикулярна блокада, стенокардія
	Частота невідома	Прискорене серцебиття, дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда
	Дуже часто	Артеріальна гіпотензія
	Часто	Ортостатична артеріальна гіпотензія, розлади периферичного кровообігу (холодні кінцівки, периферичне захворювання судин, загострення інтермітуючих епізодів накульгування та феномену Рейно)
	Частота невідома	Артеріальна гіпертензія, периферичні набряки
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	Часто	Задишка, набряк легень, бронхіальна астма у схильних до цього пацієнтів
	Рідко	Закладеність носа
	Частота невідома	Бронхоспазм, нежить.
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі
	Нечасто	Запор, сухість у роті
	Частота невідома	Підвищення тонуусу і моторики кишечника, періодонтит, мелена
Гепатобіліарні розлади	Дуже рідко	Підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Шкірні реакції (наприклад, алергічна екзантема, дерматит, кропив'янка, свербіж, ураження шкіри, подібні до псоріатичних уражень або до уражень при червоному пласкатоному лишая), алопеція
	Дуже рідко	Тяжкі шкірні реакції (наприклад, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)
	Частота невідома	Гіперемія
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Часто	Біль у кінцівках
	Частота невідома	Атрофія м'язів, судоми
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Ниркова недостатність та порушення функції нирок у пацієнтів з дифузним судинним захворюванням та/або наявною нирковою недостатністю, розлади сечовиведення
	Дуже рідко	Нетримання сечі у жінок
	Частота невідома	Гематурія, альбумінурія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Еректильна дисфункція

Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Загальна слабкість (підвищена втомлюваність)
	Часто	Біль

*(с) Опис окремих побічних реакцій*

Запаморочення, синкопе, головний біль та загальна слабкість зазвичай мають легкий ступінь і з більшою імовірністю виникають на початку терапії.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю під час збільшення дози карведилолу шляхом титрування можуть посилюватися симптоми серцевої недостатності та затримки рідини в організмі (див. розділ «Протипоказання»).

Серцева недостатність є небажаною реакцією, яка часто виникала у пацієнтів як у групі плацебо, так і в групі карведилолу (14,5 % та 15,4 % відповідно у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка серця після перенесеного гострого інфаркту міокарда).

Під час терапії карведилолом у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і низьким артеріальним тиском, з ішемічною хворобою серця та дифузним захворюванням судин та/або у пацієнтів, які вже мали ниркову недостатність на початковому рівні, спостерігалось оборотне зниження функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Клас-специфічним ефектом блокаторів бета-адренорецепторів є те, що вони можуть спричинити перехід латентної форми цукрового діабету в маніфестну, призвести до погіршення перебігу маніфестного цукрового діабету та порушення регулювання рівня глюкози в крові.

Карведилол може спричинити нетримання сечі у жінок, яке зникає після відміни препарату.

*Лабораторні показники:* підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, гіперглікемія у хворих на цукровий діабет, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівня лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище +30 °С.

**Упаковка.**

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 6,25 мг або по 12,5 мг:*

№ 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

*Карведилол-Зентіва, таблетки по 25 мг:*

№ 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Зентіва».

**Місце знаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.