

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Карведилол Сандоз®

наименование лекарственного препарата

таблетки 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг, 50 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 10

Дата внесения Изменения « ____ » _____ 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000),	Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000),

Старая редакция	Новая редакция
частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением карведилола при хронической сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка после острого инфаркта миокарда, гипертонической болезни и стабильной стенокардии напряжения. <u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> часто: бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> часто: анемия; редко: тромбоцитопения; очень редко: лейкопения. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> очень редко: аллергические реакции.	частота неизвестна — по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось в связи с применением карведилола при хронической сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка после острого инфаркта миокарда, гипертонической болезни и стабильной стенокардии напряжения. <u>Инфекционные и паразитарные заболевания</u> часто: бронхит, пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей. <u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u> часто: анемия; редко: тромбоцитопения; очень редко: лейкопения. <u>Нарушения со стороны иммунной системы</u> очень редко: аллергические реакции.

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 3

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом – гипергликемия или гипогликемия, латентно протекающий сахарный диабет.	<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</u> часто: увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом – гипергликемия или гипогликемия, латентно протекающий сахарный диабет.
<u>Нарушения психики</u> часто: депрессия, подавленное настроение; нечасто: нарушения сна.	<u>Нарушения психики</u> часто: депрессия, подавленное настроение; нечасто: нарушения сна, кошмарные сновидения, галлюцинации, спутанность сознания;
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> очень часто: головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения); часто: синкопальные состояния, пресинкопальные состояния; нечасто: потеря сознания, парестезия.	<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> очень редко: психозы.
<u>Нарушения со стороны органа зрения</u> часто: нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз.	<u>Нарушения со стороны нервной системы</u> очень часто: головокружение, головная боль (обычно легкие и возникающие чаще в начале лечения); часто: синкопальные состояния, пресинкопальные состояния; нечасто: парестезия.
	<u>Нарушения со стороны органа зрения</u>

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u> очень часто: развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности, выраженное снижение АД; часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемия, задержка жидкости), нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты, синдром Рейно), повышение АД; нечасто: атриовентрикулярная блокада, стенокардия, боль в грудной клетке.	часто: нарушение зрения, уменьшение слезоотделения, раздражение глаз. <u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u> очень часто: развитие или усугубление симптомов сердечной недостаточности, выраженное снижение АД; часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия, отеки (в том числе генерализованные, периферические, зависящие от положения тела, отеки промежности, отеки нижних конечностей, гиперволемия, задержка жидкости), нарушение периферического кровообращения (похолодание конечностей, обострение синдрома «перемежающейся» хромоты, синдром Рейно), повышение АД; нечасто: атриовентрикулярная блокада, стенокардия, боль в грудной клетке.
<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u>	

Старая редакция	Новая редакция
часто: одышка, отек легких, бронхоспазм (у предрасположенных пациентов); редко: заложенность носа. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> часто: диспепсические расстройства (в т.ч. тошнота, диарея, рвота, боль в животе); нечасто: запор; редко: сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> часто: нарушение мочеиспускания, нарушение функции почек у пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек; очень редко: недержание мочи у женщин.	<u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</u> часто: одышка, отек легких, бронхоспазм (у предрасположенных пациентов); редко: заложенность носа. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u> часто: диспепсические расстройства (в т. ч. тошнота, диарея, рвота, боль в животе); нечасто: запор; редко: сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы). <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</u> часто: нарушение мочеиспускания, почечная недостаточность и нарушение функции почек у

Старая редакция	Новая редакция
<u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> нечасто: эректильная дисфункция.	пациентов с диффузным васкулитом и/или нарушением функции почек; очень редко: недержание мочи у женщин.
<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> часто: боль в конечностях.	<u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</u> нечасто: эректильная дисфункция.
<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> нечасто: кожные реакции (крапивница, дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, появление поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая); алопеция; очень редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, в т. ч. злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).	<u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</u> часто: боль в конечностях.
<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u> очень часто: астения (в том числе повышенная утомляемость), общая слабость; часто: болевой синдром;	<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u> нечасто: кожные реакции (крапивница, дерматит, кожный зуд, кожная сыпь, появление поражения кожи по типу псориаза и красного плоского лишая); алопеция; очень редко: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), полиморфная эритема, в т. ч. злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).
	<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения</u>

Старая редакция	Новая редакция
<i>частота неизвестна:</i> чихание, гриппоподобный синдром. <i>Описание отдельных нежелательных явлений</i> Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальное состояние, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще возникают в начале лечения. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в период увеличения дозы возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»). Сердечная недостаточность является распространенным нежелательным явлением у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, как получающих плацебо,	<i>очень часто:</i> астения (в том числе повышенная утомляемость), общая слабость; <i>часто:</i> болевой синдром. <i>частота неизвестна:</i> чихание, гриппоподобный синдром. <i>Описание отдельных нежелательных явлений</i> Частота возникновения нежелательных реакций не является дозозависимой, за исключением явлений головокружения, нарушения зрения и брадикардии. Головокружение, синкопальное состояние, головная боль и астения, как правило, протекают в легкой форме и чаще возникают в начале лечения. У пациентов с застойной хронической сердечной недостаточностью в период увеличения дозы возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности и задержка жидкости (см. раздел «Особые указания»).

Старая редакция	Новая редакция
так и у принимающих карведилол. (14,5 % и 15,4 % соответственно). При применении карведилола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов и/или почечной недостаточностью наблюдается обратимое нарушение функции почек. При применении блокаторов бета-адренергических рецепторов возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета, ухудшение течения впервые выявленного сахарного диабета и снижение эффективности мер, направленных на снижение уровня глюкозы в плазме крови. Карведилол может приводить к недержанию мочи у женщин, которое прекращалось после отмены препарата.	Сердечная недостаточность является распространенным нежелательным явлением у пациентов с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда, как получающих плацебо, так и принимающих карведилол (14,5 % и 15,4 % соответственно). При применении карведилола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низким артериальным давлением, ишемической болезнью сердца и заболеваниями сосудов и/или почечной недостаточностью наблюдается обратимое нарушение функции почек. <i>Нарушения метаболизма и питания</i> При применении блокаторов бета-адренергических рецепторов возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета, ухудшение течения впервые выявленного сахарного диабета и снижение эффективности мер, направленных на снижение уровня

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 9

Старая редакция	Новая редакция
	глюкозы в плазме крови. <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i> Карведилол может приводить к недержанию мочи у женщин, которое прекращалось после отмены препарата. <i>Нарушения со стороны сердца</i> Синус-арест у предрасположенных пациентов (пациентов пожилого возраста, с брадикардией в анамнезе, дисфункцией синусового узла или атриовентрикулярной блокадой. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> Гипергидроз.
Передозировка <u>Симптомы:</u> рвота, нарушение сознания, выраженное снижение АД (систолическое давление < 80 мм.рт.ст.), выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин), нарушение дыхательной функции (бронхоспазм и др.), генерализованные судороги, развитие	Передозировка <u>Симптомы:</u> рвота, нарушение сознания, выраженное снижение АД (систолическое давление < 80 мм.рт.ст.), выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин), нарушение дыхательной функции (бронхоспазм и др.), генерализованные судороги, развитие

Старая редакция	Новая редакция
или усугубление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок, остановка сердца. <u>Лечение:</u> в течение первых двух часов вызвать рвоту и промыть желудок. Передозировка требует интенсивного лечения. Пациент должен находиться в положении с приподнятыми ногами, (положение Тренделенбурга). Антидотом бета- адреноблокирующего действия является орципреналин или изопреналин 0,5–1 мг внутривенно и/или глюкагон в дозе 1–5 мг (максимальная доза 10 мг). Тяжелая гипотензия лечится парентеральным введением жидкости и повторным введением адреналина в дозе 5–10 мг (или его внутривенная инфузия со скоростью 5 мкг/мин). При выраженной брадикардии назначают внутривенно атропин в дозе 0,5–2 мг. Если преобладает периферическое сосудорасширяющее действие (теплые конечности, помимо	или усугубление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок, синус-арест и остановка сердца. <u>Лечение:</u> в течение первых двух часов вызвать рвоту и промыть желудок. Передозировка требует интенсивного лечения. Пациент должен находиться в положении с приподнятыми ногами (положение Тренделенбурга). Антидотом бета- адреноблокирующего действия является орципреналин или изопреналин 0,5–1 мг внутривенно и/или глюкагон в дозе 1–5 мг (максимальная доза 10 мг). Тяжелая гипотензия лечится парентеральным введением жидкости и повторным введением адреналина в дозе 5–10 мг (или его внутривенная инфузия со скоростью 5 мкг/мин). При выраженной брадикардии назначают внутривенно атропин в дозе 0,5–2 мг. Если преобладает периферическое сосудорасширяющее

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 11

Старая редакция	Новая редакция
значительной артериальной гипотензии), необходимо назначить норадреналин в повторных дозах по 5–10 мкг или в виде инфузии - 5 мкг/мин. Для купирования бронхоспазма назначают бета-адреноблокаторы (в виде аэрозоля или внутривенно) или аминофиллин внутривенно. Если развиваются судороги, рекомендуется медленное введение диазепама или клоназепама. В случае тяжелой интоксикации, когда доминируют симптомы шока, симптоматическая терапия должна продолжаться до стабилизации состояния пациента, с учетом периода полувыведения карведилола 6–10 ч. В условиях реанимации проводить контроль за показателями жизненно важных органов.	действие (теплые конечности, помимо значительной артериальной гипотензии), необходимо назначить норадреналин в повторных дозах по 5–10 мкг или в виде инфузии – 5 мкг/мин. Для купирования бронхоспазма назначают бета-адреноблокаторы (в виде аэрозоля или внутривенно) или аминофиллин внутривенно. Если развиваются судороги, рекомендуется медленное введение диазепама или клоназепама. В случае тяжелой интоксикации, когда доминируют симптомы шока, симптоматическая терапия должна продолжаться до стабилизации состояния пациента с учетом периода полувыведения карведилола 6–10 ч. В условиях реанимации проводить контроль за показателями жизненно важных органов.
Особые указания	Особые указания

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с <i>хронической сердечной недостаточностью</i> возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности или задержка жидкости в организме во время титрования дозы карведилола. Если наблюдаются такие симптомы, рекомендуется увеличить дозу диуретиков и приостановить увеличение дозы карведилола до стабилизации состояния пациента. Иногда может потребоваться снижение дозы карведилола или, в редких случаях, временная его отмена. Такие эпизоды не исключают возможность последующего успешного титрования дозы карведилола. Обратимое <i>ухудшение функции почек</i> наблюдалось при терапии препаратом Карведилол Сандоз® <i>пациентов с хронической сердечной недостаточностью</i> и низкими цифрами артериального давления (систолическое АД < 100 мм рт. ст.),	У пациентов с <i>артериальной гипертензией</i> карведилол можно принимать в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, особенно вместе с тиазидными диуретиками. Если пациент ранее получал (предварительное) лечение диуретиками, рекомендуется по возможности прекратить прием диуретиков незадолго до начала терапии карведилолом, чтобы избежать потенциально чрезмерного снижения артериального давления. Поскольку имеющийся клинический опыт недостаточен, карведилол не следует применять при наличии лабильной или вторичной артериальной гипертензии, полной блокады ножек пучка Гиса, предрасположенности к снижению артериального давления в связи с изменением положения тела (ортостаз), острых воспалительных заболеваний сердца,

Старая редакция	Новая редакция
ишемической болезнью сердца и диффузным поражением сосудов, и/или почечной недостаточностью. <i>Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда</i> До начала применения препарата пациент должен быть клинически стабильным и принимать ингибиторы АПФ по крайней мере в течение 48 ч, а доза ингибитора АПФ должна быть стабильна по крайней мере последние 24 ч. Препарат Карведилол Сандоз® следует применять с осторожностью у пациентов с <i>хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)</i> с бронхоспастическим компонентом, которые не получают бронходилататоры (внутри или ингаляционно), и только тогда, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. У пациентов с предрасположенностью к бронхоспазму в результате	гемодинамически значимых изменений сердечных клапанов или выносящего тракта сердца или терминальных стадий нарушений периферического артериального кровообращения, а также при сопутствующей терапии антагонистами $\alpha 1$-рецепторов или агонистами $\alpha 2$-рецепторов. У пациентов с <i>застойной хронической сердечной недостаточностью</i> возможно усугубление симптомов сердечной недостаточности или задержка жидкости в организме во время титрования дозы карведилола. Если наблюдаются такие симптомы, рекомендуется увеличить дозу диуретиков и приостановить увеличение дозы карведилола до стабилизации состояния пациента. Иногда может потребоваться снижение дозы карведилола или, в редких случаях, временная его отмена. Такие эпизоды не

Старая редакция	Новая редакция
возможного увеличения сопротивления дыхательных путей может возникнуть респираторный дистресс-синдром на фоне приема препарата Карведилол Сандоз®. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в начале терапии и во время титрования дозы препарата. Дозу препарата следует уменьшить при возникновении бронхоспазма во время лечения. Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, так как ранние признаки и симптомы острой гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены. Применение препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом может сопровождаться ухудшением контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат Карведилол Сандоз® следует применять с осторожностью	исключают возможность последующего успешного титрования дозы карведилола. Обратимое ухудшение функции почек наблюдалось при терапии препаратом Карведилол Сандоз® пациентов с хронической сердечной недостаточностью и низкими цифрами артериального давления (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), ишемической болезнью сердца и диффузным поражением сосудов и/или почечной недостаточностью. <i>Дисфункция левого желудочка после острого инфаркта миокарда</i> До начала применения препарата пациент должен быть клинически стабильным и принимать ингибиторы АПФ по крайней мере в течение 48 ч, а доза ингибитора АПФ должна быть стабильна по крайней мере последние 24 ч. Препарат Карведилол Сандоз® следует применять с осторожностью у пациентов с хронической

Старая редакция	Новая редакция
у пациентов с заболеваниями периферических сосудов (например, синдром Рейно), так как бета-адреноблокаторы могут спровоцировать или усугубить симптомы артериальной недостаточности. Карведилол может маскировать симптомы тиреотоксикоза. Карведилол может вызвать брадикардию. Если ЧСС пациента снижается менее 55 ударов в минуту, дозу карведилола следует уменьшить или отменить препарат. Следует проявлять осторожность при применении препарата Карведилол Сандоз® у пациентов с серьезными реакциями повышенной чувствительности в анамнезе и при прохождении десенсибилизирующей терапии, так как бета-адреноблокаторы могут увеличить чувствительность к аллергенам и утяжелить симптоматику анафилактических реакций.	обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с бронхоспастическим компонентом, которые не получают бронходилататоры (внутри или ингаляционно), и только тогда, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. У пациентов с предрасположенностью к бронхоспазму в результате возможного увеличения сопротивления дыхательных путей может возникнуть респираторный дистресс-синдром на фоне приема препарата Карведилол Сандоз®. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в начале терапии и во время титрования дозы препарата. Дозу препарата следует уменьшить при возникновении бронхоспазма во время лечения. Следует проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом, так как ранние признаки и симптомы

Старая редакция	Новая редакция
При применении карведилола очень редко сообщалось о <i>тяжелых кожных реакциях</i>, таких как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона. У пациентов с тяжелыми кожными реакциями, вызванными применением карведилола, применение препарата следует прекратить. Пациентам с <i>псориазом</i> в анамнезе, связанным с применением бета-адреноблокаторов, следует принимать препарат Карведилол Сандоз® только после рассмотрения соотношения риск/польза. Необходимо проводить тщательный контроль ЭКГ и АД у пациентов с <i>сопутствующей терапией недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем) или других антиаритмических препаратов.</i>	острой гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены. Применение препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом может сопровождаться ухудшением контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат Карведилол Сандоз® следует применять с осторожностью у пациентов с <i>заболеваниями периферических сосудов</i> (например, синдром Рейно), так как бета-адреноблокаторы могут спровоцировать или усугубить симптомы артериальной недостаточности. Карведилол может маскировать симптомы <i>тиреотоксикоза</i>. Карведилол может вызвать <i>брадикардию</i>. Если ЧСС пациента снижается до 55 и менее ударов в минуту, дозу карведилола следует уменьшить или отменить препарат.

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с феохромоцитомой альфа-адреноблокатор должен быть назначен до присоединения к терапии бета-адреноблокатора (начала терапии карведилолом). Хотя карведилол является и альфа- и бета-адреноблокатором, нет опыта его применения у таких пациентов. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с подозрением на феохромоцитому. Применение неселективных бета-адреноблокаторов может спровоцировать боль в груди у пациентов со стенокардией Принцметала. Нет опыта клинического применения карведилола у таких пациентов, хотя альфа-адреноблокирующее свойство препарата может предотвратить указанные симптомы. Пациентов, пользующихся контактными линзами, следует предупредить о том, что препарат	Следует проявлять осторожность при применении препарата Карведилол Сандоз® у пациентов с серьезными реакциями повышенной чувствительности в анамнезе и при прохождении десенсибилизирующей терапии, так как бета-адреноблокаторы могут увеличить чувствительность к аллергенам и утяжелить симптоматику анафилактических реакций. При применении карведилола очень редко сообщалось о тяжелых кожных реакциях, таких как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона. У пациентов с тяжелыми кожными реакциями, вызванными применением карведилола, применение препарата следует прекратить. Пациентам с псориазом в анамнезе, связанным с применением бета-адреноблокаторов, следует принимать препарат Карведилол

Старая редакция	Новая редакция
снижает слезоотделение. В период лечения следует исключить прием <i>алкоголя</i>. Отмена препарата должна производиться постепенно (в течение 1–2 недель) во избежание развития <i>синдрома «отмены»</i>, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.	Сандоз® только после рассмотрения соотношения риск/польза. Необходимо проводить тщательный контроль ЭКГ и АД у пациентов с <i>сопутствующей терапией недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем) или других антиаритмических препаратов.</i> У пациентов с феохромоцитомой альфа-адреноблокатор должен быть назначен до присоединения к терапии бета-адреноблокатора (до начала терапии карведилолом). Хотя карведилол является и альфа- и бета-адреноблокатором, нет опыта его применения у таких пациентов. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с подозрением на феохромоцитому. Применение неселективных бета-адреноблокаторов может спровоцировать боль в груди у

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 19

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов со стенокардией <i>Приниметала.</i> Нет опыта клинического применения карведилола у таких пациентов, хотя альфа-адреноблокирующее свойство препарата может предотвратить указанные симптомы. Пациентов, пользующихся контактными линзами, следует предупредить о том, что препарат снижает слезоотделение. В период лечения следует исключить прием <i>алкоголя</i>. Отмена препарата должна производиться постепенно (в течение 1–2 недель) во избежание развития <i>синдрома «отмены»</i>, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Фармакокинетическое</u> <u>взаимодействие</u>	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Фармакокинетическое</u> <u>взаимодействие</u>

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 20

Старая редакция	Новая редакция
<u>Влияние карведилола на фармакокинетику других лекарственных средств</u> Карведилол является субстратом, а также ингибитором Р-гликопротеина, поэтому биодоступность препаратов, связывающихся с Р-гликопротеином может быть увеличена при их одновременном применении с карведилолом. Кроме того, биодоступность карведилола может быть изменена при одновременном применении с индукторами или ингибиторами Р-гликопротеина. <u>Дигоксин</u> Концентрация дигоксина увеличивается приблизительно на 20 % при одновременном применении с карведилолом у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов мужского пола данный эффект наблюдался в значительно большей степени, чем у пациентов женского пола. Так как оба препарата	<u>Влияние карведилола на фармакокинетику других лекарственных средств</u> Карведилол является субстратом, а также ингибитором Р-гликопротеина, поэтому биодоступность препаратов, связывающихся с Р-гликопротеином может быть увеличена при их одновременном применении с карведилолом. Кроме того, биодоступность карведилола может быть изменена при одновременном применении с индукторами или ингибиторами Р-гликопротеина. <u>Дигоксин</u> Концентрация дигоксина увеличивается приблизительно на 20 % при одновременном применении с карведилолом у здоровых добровольцев и пациентов с сердечной недостаточностью. У пациентов мужского пола данный эффект наблюдался в значительно большей степени, чем у пациентов женского пола. Так как оба препарата

Старая редакция	Новая редакция
замедляют АВ проводимость, рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови при начале/отмене лечения и при коррекции дозы карведилола. Карведилол не оказывал влияния на уровень дигоксина применяемого внутривенно. <i>Циклоспорин</i> В двух исследованиях при применении карведилола у пациентов, перенесших пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение плазменной концентрации циклоспорина в плазме крови после начала лечения карведилолом. Карведилол усиливает действие циклоспорина на 10 – 20 % при его пероральном применении. С целью сохранения терапевтического уровня циклоспорина, у таких пациентов требовалось снижение дозы циклоспорина в среднем на 10 – 20 %. Механизм взаимодействия	замедляют АВ проводимость, рекомендуется контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови при начале/отмене лечения и при коррекции дозы карведилола. Карведилол не оказывал влияния на уровень дигоксина, применяемого внутривенно. <i>Циклоспорин</i> В двух исследованиях при применении карведилола у пациентов, перенесших пересадку почки и сердца и получавших циклоспорин перорально, отмечалось повышение плазменной концентрации циклоспорина в плазме крови после начала лечения карведилолом. Карведилол усиливает действие циклоспорина на 10 – 20 % при его пероральном применении. С целью сохранения терапевтического уровня циклоспорина, у таких пациентов требовалось снижение дозы циклоспорина в среднем на 10 – 20 %. Механизм взаимодействия

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 22

Старая редакция	Новая редакция
неизвестен, однако может играть роль ингибирование карведилолом Р-гликопротеина в кишечнике. Рекомендуется тщательно контролировать плазменную концентрацию циклоспорина после начала терапии карведилолом, так как возможны ее колебания в широких пределах, и в случае необходимости решить вопрос о коррекции дозы циклоспорина. В случае внутривенного применения циклоспорина взаимодействия с карведилолом не ожидается.	неизвестен, однако может играть роль ингибирование карведилолом Р-гликопротеина в кишечнике. Рекомендуется тщательно контролировать плазменную концентрацию циклоспорина после начала терапии карведилолом, так как возможны ее колебания в широких пределах, и в случае необходимости решить вопрос о коррекции дозы циклоспорина. В случае внутривенного применения циклоспорина взаимодействия с карведилолом не ожидается.
<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику карведилола</u>	<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику карведилола</u>
Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6 и CYP2C9 могут селективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, что приводит к увеличению или уменьшению плазменной	Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6 и CYP2C9 могут селективно изменять системный и/или пресистемный метаболизм карведилола, что приводит к увеличению или уменьшению плазменной

Старая редакция	Новая редакция
концентрации $R(+)$ и $S(-)$ стереоизомеров карведилола.	концентрации $R(+)$ и $S(-)$ стереоизомеров карведилола.
<i>Рифампицин</i>	<i>Рифампицин</i>
В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменную концентрацию карведилола приблизительно на 60 %, при этом наблюдалось уменьшение эффекта карведилола на систолическое давление. Механизм взаимодействия неизвестен, однако возможно влияние индукции Р-гликопротеина, что приводит к уменьшению всасывания карведилола в кишечнике. Следует тщательно наблюдать за бета-блокирующей активностью при совместном применении карведилола и рифампицина.	В исследовании с участием 12 здоровых добровольцев рифампицин снижал плазменную концентрацию карведилола приблизительно на 60 %, при этом наблюдалось уменьшение эффекта карведилола на систолическое давление. Механизм взаимодействия неизвестен, однако возможно влияние индукции Р-гликопротеина, что приводит к уменьшению всасывания карведилола в кишечнике. Следует тщательно наблюдать за бета-блокирующей активностью при совместном применении карведилола и рифампицина.
<i>Амиодарон</i>	<i>Амиодарон</i>
У пациентов с сердечной недостаточностью амиодарон снижает клиренс $S(-)$ стереоизомера карведилола, вероятно, путем ингибирования изофермента CYP2C9.	Исследования <i>in vitro</i> с использованием микросом печени человека показали, что амиодарон и дезэтиламиодарон ингибировали окисление R- и S-карведилола.

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 24

Старая редакция	Новая редакция
Средние плазменные концентрации <i>R</i>(+) стереоизомера карведилола не изменялись. Следовательно, существует потенциальный риск повышенной AV блокады бета-адренорецепторов, вызванной повышением плазменной концентрации <i>S</i>(-) стереоизомера карведилола. <i>Флуоксетин и пароксетин</i> В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина, сильного ингибитора изофермента CYP2D6, приводило к стереоселективному ингибированию метаболизма карведилола с увеличением в среднем на 77 % плазменной концентрации <i>R</i>(+) стереоизомера карведилола. Тем не менее, клиническое значение этого неизвестно. Влияние однократной дозы пароксетина, сильного ингибитора	Остаточная концентрация <i>R</i>- и <i>S</i>-карведилола была значительно снижена (в 2,2 раза) у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих одновременно карведилол и амиодарон, по сравнению с пациентами, получающими только карведилол. Эффект <i>S</i>-карведилола был обусловлен дезэтиламиодароном, метаболитом амиодарона, который является сильным ингибитором CYP2C9. Рекомендуется осуществлять контроль активности β-блокаторов, проходящих лечение одновременно карведилолом и амиодароном. <i>Флуоксетин и пароксетин</i> В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 10 пациентов с сердечной недостаточностью одновременное применение флуоксетина, сильного ингибитора изофермента CYP2D6, приводило к стереоселективному

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 25

Старая редакция	Новая редакция
изофермента CYP2D6, на фармакокинетику карведилола исследовалось у 12 здоровых добровольцев после однократного перорального применения. Несмотря на значительное увеличение концентрации $R(+)$ и $S(-)$ стереоизомеров карведилола в плазме крови, клинических эффектов у здоровых добровольцев не наблюдалось. <u>Фармакодинамическое взаимодействие</u> <i>Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь</i> Карведилол усиливает действие инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (одновременно маскируя или ослабляя выраженность симптомов гипогликемии, снижая расщепление гликогена печени до глюкозы). У пациентов, принимающих инсулин или гипогликемические средства внутрь, следует регулярно	ингибированию метаболизма карведилола с увеличением в среднем на 77 % плазменной концентрации $R(+)$ стереоизомера карведилола. Тем не менее, клиническое значение этого явления неизвестно. Влияние однократной дозы пароксетина, сильного ингибитора изофермента CYP2D6, на фармакокинетику карведилола исследовалось у 12 здоровых добровольцев после однократного перорального применения. Несмотря на значительное увеличение концентрации $R(+)$ и $S(-)$ стереоизомеров карведилола в плазме крови, клинических эффектов у здоровых добровольцев не наблюдалось. <u>Фармакодинамическое взаимодействие</u> <i>Инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь</i> Карведилол усиливает действие инсулина и гипогликемических

Старая редакция	Новая редакция
контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. <i>Средства, истощающие запасы катехоламинов (резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы) могут вызывать тяжелую брадикардию и артериальную гипотензию.</i> При совместном применении с антиаритмическими средствами (особенно I класса) и недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) увеличивается риск нарушений АВ-проводимости, а также повышается риск выраженной артериальной гипотензии и сердечной недостаточности (рекомендуется контроль ЭКГ и АД). Внутривенное введение этих препаратов на фоне приема карведилола противопоказано. <i>Клонидин</i>	средств для приема внутрь (одновременно маскируя или ослабляя выраженность симптомов гипогликемии, снижая расщепление гликогена печени до глюкозы). У пациентов, принимающих инсулин или гипогликемические средства внутрь, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. <i>Средства, истощающие запасы катехоламинов (резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы) могут вызывать тяжелую брадикардию и артериальную гипотензию.</i> При совместном применении с антиаритмическими средствами (особенно I класса) и недигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) увеличивается риск нарушений АВ-проводимости, а также повышается риск выраженной

Старая редакция	Новая редакция
Одновременное применение клонидина с бета-адреноблокаторами может снижать АД и частоту сердечных сокращений. В случае одновременного назначения клонидина и бета-адреноблокатора, во избежание развития «синдрома отмены» сначала следует отменять бета-адреноблокатор. Затем терапия клонидином может быть также прекращена через несколько дней с постепенным уменьшением дозы. <i>Другие гипотензивные препараты</i> Ингибиторы микросомального окисления (циметидин), диуретики (в т.ч. тиазидные), вазодилататоры и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) усиливают антигипертензивный эффект карведилола и могут привести к резкому падению АД. <i>Общие анестетики</i> Во время анестезии рекомендуется тщательно контролировать параметры	артериальной гипотензии и сердечной недостаточности (рекомендуется контроль ЭКГ и АД). Внутривенное введение этих препаратов на фоне приема карведилола противопоказано. <i>Клонидин</i> Одновременное применение клонидина с бета-адреноблокаторами может снижать АД и частоту сердечных сокращений. В случае одновременного назначения клонидина и бета-адреноблокатора, во избежание развития «синдрома отмены» сначала следует отменять бета-адреноблокатор. Затем терапия клонидином может быть также прекращена через несколько дней с постепенным уменьшением дозы. <i>Другие гипотензивные препараты</i> Ингибиторы микросомального окисления (циметидин), диуретики (в т.ч. тиазидные), вазодилататоры и ингибиторы ангиотензинпревращающего

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 28

Старая редакция	Новая редакция
жизненно важных функций вследствие взаимного усиления отрицательного инотропного и гипотензивного действия карведилола и общих анестетиков. <i>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</i> Одновременное применение НПВП и бета-адреноблокаторов может привести к повышению АД. <i>Бета-адреномиметики (бронходилататоры)</i> Кардионеселективные бета-адреноблокаторы снижают бронходилатационный эффект бета-адреномиметиков, поэтому рекомендуется тщательный контроль за пациентами.	фермента (АПФ) усиливают антигипертензивный эффект карведилола и могут привести к резкому падению АД. <i>Общие анестетики</i> Во время анестезии рекомендуется тщательно контролировать параметры жизненно важных функций вследствие взаимного усиления отрицательного инотропного и гипотензивного действия карведилола и общих анестетиков. <i>Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)</i> Одновременное применение НПВП и бета-адреноблокаторов может привести к повышению АД. <i>Бета-адреномиметики (бронходилататоры)</i> Кардионеселективные бета-адреноблокаторы снижают бронходилатационный эффект бета-адреномиметиков, поэтому

Изменение № 10 к Инструкции по применению С. 29

Старая редакция	Новая редакция
	рекомендуется тщательный контроль за пациентами.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
АО «Сандоз»



Припорова А. А.