

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

### КАРДІОСТАД (CARDIOSTAD)

#### Загальна характеристика:

**міжнародна та хімічна назви:** *Carvedilol; (±)-1-(9H-Карбазол-4-ілоки)-3-{[2-(2-метоксифенокси)етил]аміно}пропаном;*

**основні фізико-хімічні властивості:** білі, овальні, двоопуклі таблетки, з рискою на одному боці та написом «S2» на другому (для таблеток по 6,25 мг); білі, овальні, двоопуклі таблетки, з рискою на одному боці та написом «S3» на другому (для таблеток по 12,5 мг); білі, круглі, двоопуклі таблетки зі скошеними краями та рискою на одному боці (для таблеток по 25 мг);

**склад:** 1 таблетка містить карведілолу 6,25мг або 12,5 мг або 25 мг;

**допоміжні речовини:** лактози моногідрат, цукроза, повідон К 25, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

**Форма випуску.** Таблетки.

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

КОД АТС C07AG02

#### Фармакологічні властивості.

**Фармакодинаміка.** Карведілол є неселективним бета-блокатором з антиоксидантними властивостями. Його незначний вазодилатуючий ефект головним чином проявляється через селективну блокаду  $\alpha_1$ -рецепторів. Завдяки вазодилатації карведілол дещо знижує периферичний судинний опір. Крім того, він пригнічує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за допомогою блокади бета-адренорецепторів. Карведілол не має власної симпатоміметичної активності і подібно до пропранололу має мембраностабілізуючу властивість. Карведілол є двустеріоізомерним рацематом. Блокування адренергічних рецепторів бета-1 і бета-2 відбувається в основному завдяки енантіомеру S(-). Карведілол є потужним антиоксидантом і поглиначем вільних радикалів.

Карведілол поліпшує фракцію викиду і розміри лівого шлуночка в пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка. Карведілол практично не має несприятливого впливу на склад ліпідів сироватки або електроліти.

**Фармакокінетика.** Абсолютна біодоступність близько 25%. Пік концентрації в сироватці досягається приблизно через одну годину. Співвідношення між дозою і концентрацією в сироватці є лінійним. Прийом їжі не впливає на біодоступність, хоча збільшує час до досягнення максимальної концентрації в плазмі. Карведілол є високоліпофільною сполукою. Приблизно 98-99% карведілолу зв'язуються з білками плазми. Його об'єм розподілу приблизно 2 л/кг, у пацієнтів з цирозом печінки він вище. Ефект пресистемного метаболізму при прийомі усередину дорівнює приблизно 60-75%.

Період напіввиведення карведілолу становить 6-10 годин. Плазмовий кліренс близько 590 мл/хв. Виведення відбувається головним чином з жовчю і калом. Невелика частина дози виводиться через нирки у вигляді різних метаболітів. Карведілол метаболізується в печінці, в основному за рахунок оксидації ароматичного кільця і глюкуронидації. Деметилування і гідроксилювання у феноловому кільці приводить до утворення трьох активних метаболітів, що впливають на бета-рецептори. 4-гідроксифенол-метаболіт як бета-адреноблокатор у 13 разів активніше карведілолу. Порівняно з карведілолом ці три метаболіти мають слабку судинорозширювальну дію. У людини їх концентрації в 10 разів нижче, ніж концентрації карведілолу. Два з гідроксикарбозольних метаболітів карведілолу є винятково потужними антиоксидантами, причому їхня активність у цьому відношенні в 30-80 разів перевищує таку для карведілолу.

**Показання для застосування.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність.

### **Спосіб застосування та дози.**

Таблетки Кардіостаду треба приймати, запиваючи достатньою кількістю рідини. Однак пацієнти із серцевою недостатністю повинні приймати Кардіостад з їжею, щоб сповільнити його абсорбцію й, таким чином, зменшити ризик ортостатичної гіпотензії.

#### *Артеріальна гіпертензія*

Кардіостад може застосовуватись самостійно або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами, особливо тіазидовими діуретиками. Рекомендується прийом однієї дози один раз на день, однак разова рекомендована доза 25 мг, максимальна добова доза 50 мг.

#### Дорослі:

Початкова рекомендована доза становить 12,5 мг один раз на день протягом перших двох днів, потім по 25 мг один раз на день. При необхідності дозу можна збільшувати поступово з інтервалами у 2 тижні.

#### Літні пацієнти:

Початкова рекомендована доза при гіпертензії становить 12,5 мг один раз на день, що також може бути достатнім і для тривалого лікування. При необхідності дозу можна збільшувати поступово з інтервалами у 2 тижні.

#### *Ішемічна хвороба серця*

#### Дорослі:

Початкова доза становить 12,5 мг два рази на добу в перші два дні, після цього по 25 мг два рази на добу. Якщо необхідно, дозу можна збільшувати поступово з інтервалами збільшення в 2 тижні або ще рідше до рекомендованої максимальної дози 100 мг на день, розділеної на два прийоми.

#### Літні пацієнти:

Початкова доза становить 12,5 мг два рази на добу в перші два дні. Після цього лікування триває дозами 25 мг два рази на день, що є рекомендованою максимальною добовою дозою.

#### *Серцева недостатність*

Початкова доза становить 3,125 мг два рази на день протягом двох тижнів. При добрій переносимості дозу збільшують із інтервалами не менш двох тижнів, до 6,25 мг два рази на добу, потім до 12,5 мг два рази на добу, потім до 25 мг два рази на добу. Дозу варто збільшувати до максимальної, переносимої хворим. У пацієнтів з масою тіла менш 85 кг максимальна рекомендована доза становить 25 мг два рази на добу, а в пацієнтів при масі тіла понад 85 кг 50 мг два рази на добу, з урахуванням індивідуальної чутливості. Підвищення дози до 50 мг двічі на добу повинно проводитися обережно під суворим наглядом лікаря.

Якщо Кардіостад був відмінений, лікування повинне знову починатися з дози 3,125 мг двічі на добу з поступовим підвищенням як рекомендовано вище.

### **Побічна дія.**

Можливі нижченаведені побічні ефекти.

#### *З боку серцево-судинної системи*

Поширені: периферичні набряки, брадикардія (ці симптоми як правило виникають на початку лікування);

Поодинокі: повна передсердно-шлуночкова блокада, погіршення перебігу серцевої недостатності.

#### *З боку системи сечовиділення*

Поодинокі: порушення функції нирок;

Дуже поодинокі: порушення сечовипускання.

#### *Судинні порушення*

Дуже поширені: ортостатична гіпотензія;

Поодинокі: недостатність периферичного кровообігу.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Поширені: нудота, пронос, біль у животі;

Не поширені: запор;

Поодинокі: блювання;

Дуже поодинокі: сухість у роті.

*З боку респіраторної системи*

Поодинокі: закладання носа.

*При розладах репродуктивних органів і молочних залоз*

Поширені: генігальний набряк;

Дуже поодинокі: імпотенція.

*З боку опорно-рухового апарату*

Дуже поширені: біль у суглобах.

*Загальні розлади*

Поширені: набряки, стомлюваність (ці симптоми як правило виникають на початку лікування);

Дуже поодинокі: стенокардія, порушення провідності імпульсу від верхньої до нижньої камери серця (атріовентрикулярна блокада) і погіршення симптомів певних судинних захворювань (перемежована кульгавість, синдром Рейно).

*З боку дихальної системи*

Поширені: астматична задишка у схильних пацієнтів.

*З боку шкірних покривів*

Алергійна реакція шкіри (псоріаз, кропивниця, свербіж й висипання за типом плоского лишая, поява або загострення вже наявних псоріатичних елементів).

Бета-блокатори неселективної дії можуть призвести до загострення і прояву цукрового діабету і порушення балансу глюкози в крові. Легкі порушення балансу глюкози можливі, але не часті, особливо під час лікування Кардіостадом.

*З боку органів кровотворення*

Поширені: зниження числа тромбоцитів (тромбоцитопенія);

Поодинокі: зниження числа білих кров'яних тілець (лейкопенія).

*При порушенні метаболізму й харчування*

Поширені: підвищення рівня ліпідів у крові (гіперхолестеринемія);

Дуже поширені: підвищення рівня глюкози в крові (гіперглікемія) у пацієнтів хворих на цукровий діабет, гіперволемія, затримка рідини;

Рідкі: периферичні набряки.

*Психіатричні розлади*

Рідкі: порушення сну, депресії.

*З боку центральної нервової системи*

Поширені: запаморочення, головний біль;

Поодинокі: парестезія, непритомність.

Ці симптоми як правило виникають на початку лікування.

*З боку органів зору*

Поширені: порушення зору, зниження сльозовиділення;

Поодинокі: подразнення слизової оболонки очей.

### **Протипоказання.**

Серцева недостатність (IV класу за NYHA), що вимагає внутрішньовенного інотропного лікування.

Клінічно значуща дисфункція печінки.

Бронхіальна астма.

Хронічне обструктивне легеневе захворювання з бронхіальною обструкцією.

Атріовентрикулярна блокада II й III ступеня.

Важка брадикардія (< 50 ударів на хвилину).

Синдром слабкості синусного вузла.

Кардіогенний шок.

Виражена артеріальна гіпотензія (систолический артеріальний тиск менше 85 мм рт. ст.).

Стенокардія Принцметала.

Підвищена чутливість до карведілолу та інших допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Метаболічний ацидоз.

Важкі порушення периферичного артеріального кровообігу.

Сполучене внутрішньовенне лікування верапамілом або ділтіаземом.

Вагітність та лактація (Кардіостад можна призначати під час вагітності тільки в тому випадку, якщо можливі переваги його застосування перевищують потенційний ризик).

Дитячий вік до 18 років.

### **Передозування.**

*Симптоми:* різка артеріальна гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця; можливі порушення дихання, бронхоспазм, блювання, сплутаність свідомості, кома, судоми.

*Лікування:* необхідно проводити моніторинг і корекцію життєво важливих показників, при необхідності у відділенні інтенсивної терапії. Можна використовувати такі заходи: а) атропіну по 0,5-2 мг внутрішньовенно при вираженій брадикардії; б) глюкагон по 1-10 мг внутрішньовенно струйно, потім по 2-5 мг на годину у вигляді інфузії для підтримки серцево-судинної діяльності; в) симпатоміметики (добутамін, ізопреналін або адреналін) у різних дозах, залежно від маси тіла й ефективності.

Якщо в клінічній картині передозування домінує вазодилатація, вводять норадреналін або етілефрин. При резистентній до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму. При бронхоспазмі вводять бета-симпатоміметики у вигляді аерозолу (при неефективності внутрішньовенно) або теofilін внутрішньовенно. У випадку судомів внутрішньовенно повільно вводять діазепам.

При важкому передозуванні із симптоматикою шоку підтримуючу терапію потрібно продовжувати досить довго, оскільки можна чекати подовження періоду напіввиведення карведілолу і його перерозподілу із глибокого компартменту. Підтримуючі заходи варто продовжувати поки стан пацієнта не стабілізується.

Кардіостад активно зв'язується з білком, тому його неможливо видалити за допомогою діалізу.

### **Особливості застосування.**

Тимчасове погіршення симптомів серцевої недостатності може спостерігатися на початку лікування або при підвищенні дози, особливо в пацієнтів з важкою формою серцевої недостатності і/або тих, які приймають великі дози діуретиків. Хоча це, звичайно, не вимагає припинення лікування, дозу не слід збільшувати. Пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря/кардіолога протягом мінімум двох годин після прийому початкової дози або підвищення дози. Перед кожним підвищенням дози варто здійснювати перевірку щодо можливості погіршення серцевої недостатності або симптомів надлишкової вазодилатації (ниркова функція, вага тіла, кров'яний тиск, пульс і ритм). Погіршення серцевої недостатності або затримка рідини лікуються підвищенням дози діуретика, а дозу карведілолу не підвищують або знижують до стабілізації клінічного стану хворого. Якщо з'являється брадикардія або у випадку подовження передсердно-шлуночкової провідності, іноді може виникнути необхідність знизити дозу карведілолу або тимчасово припинити лікування. Навіть у цих випадках можна успішно проводити титрацію доз карведілолу.

Ниркова функція, тромбоцити і глюкоза повинні регулярно контролюватися при титрації дози. Однак після закінчення титрації частота контролю може бути знижена.

#### *Ниркова недостатність*

У пацієнтів із серцевою недостатністю і низьким тиском крові (систолический тиск нижче 100 мм рт. ст.) може тимчасово погіршитися функція нирок під час лікування Кардіостадом.

Це стосується особливо пацієнтів, у яких є такі порушення, як, наприклад, коронарна хвороба серця,

атеросклероз і/або раніше існуюче порушення функції нирок. Варто ретельно контролювати функцію нирок під час титрації доз у таких пацієнтів. Якщо функція нирок значно погіршується, доза карведілолу повинна бути зменшена або лікування необхідно припинити.

#### *Помірна дисфункція печінки*

Може знадобитися підбір дози.

У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, що не одержують пероральних або інгаляційних препаратів, карведілол призначають тільки в тому випадку, якщо можливі переваги його застосування перевищують потенційний ризик. При наявності тенденції до бронхоспазму в результаті підвищення опору дихальних шляхів при прийомі карведілолу може розвинути респіраторний дистрес-синдром. На початку прийому і при збільшенні дози Кардіостаду цих хворих потрібно ретельно спостерігати, знижуючи дозу препарату з появою початкових ознак бронхоспазму.

З обережністю препарат призначають хворим на цукровий діабет. Оскільки він може маскувати симптоми гіпоглікемії. На початку терапії карведілолом або при зміні його дози рекомендується частий самоконтроль глікемії і при необхідності корекція дози цукрознижуючих препаратів.

Кардіостад може зменшувати виразність симптомів тиреотоксикозу.

Кардіостад може приховувати або зменшувати симптоми підвищеної активності щитовидної залози.

Кардіостад може спричинити брадикардію. При зниженні пульсу до рівня менш 55 ударів на хвилину і симптомів, пов'язаних з брадикардією, дозу карведілолу варто зменшити.

Особа, що користуються контактними лінзами, повинні бути поінформовані про можливе зменшення сльозовиділення.

Варто бути обережним при призначенні Кардіостаду пацієнтам, що страждають на алергічні реакції, і тим, що проходять курс десенсибілізації, тому що бета-блокатори можуть збільшувати чутливість до алергенів і посилювати анафілактичні реакції.

Варто бути обережним при призначенні бета-блокаторів пацієнтам із псоріазом, тому що шкірні реакції можуть збільшуватися.

Обережність необхідна при призначенні Кардіостаду пацієнтам із захворюваннями периферичних судин, оскільки бета-блокатори можуть посилювати симптоми артеріальної недостатності і синдрому Рейно.

Пацієнти з поганим метаболізмом дебризохіну повинні перебувати під ретельним спостереженням лікаря на початку лікування.

Необхідна обережність при призначенні Кардіостаду хворим на лабільну і вторинну артеріальну гіпертензію, оскільки досвід його застосування у цих категорій пацієнтів недостатній.

Хворим на феохромоцитому до початку застосування будь-яких бета-блокаторів необхідно призначити альфа-адреноблокатор. Хоча карведілол має як бета-, так і альфа-блокуючі властивості, досвіду його застосування в таких хворих немає, тому його призначення хворим з підозрою на феохромоцитому повинно бути обережним.

У зв'язку з негативною дромотропною дією, Кардіостад повинен призначатися з обережністю пацієнтам із АВ-блокадою серця першого ступеня.

Бета-блокатори знижують ризик аритмій при анестезії, однак ризик гіпотензій може збільшитися. Тому слід дотримуватися обережності при використанні певних анестетиків.

Як й інші бета-блокатори, лікування карведілолом не повинне припинятися різко раптово, у зв'язку з ризиком розвитку синдрому відміни. Лікування Кардіостадом повинне припинятися поступово протягом двох тижнів, тобто зменшенням добової дози наполовину кожні три дні. Якщо необхідно, може бути одночасно розпочата замісна терапія для запобігання загострення захворювання.

#### *Літні пацієнти*

Літні пацієнти можуть бути більш чутливі до дії Кардіостаду і тому повинні перебувати під спостереженням лікаря.

Препарат містить лактозу і сахарозу. Пацієнти з проблемами спадкової чутливості до галактози і фруктози, дефіцитом лактази, цукрози-ізомальтази чи мальабсорбцією глюкози-галактози, що виникають рідко, не повинні приймати ці ліки.

### *Вплив на здатність керувати автотранспортом і складними механізмами*

Індивідуальна реакція на препарат може змінити здатність реагування, тобто знизити здатність активної участі в дорожньому русі, керуванні автомобілем та іншими механізмами. Це особливо стосується початку лікування, зміни дозування, переходу на інші ліки або одночасному прийому алкоголю. Лікування Кардіостадом вимагає регулярного лікарського спостереження.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

#### *Антиаритмічні засоби*

При одночасному призначенні карведілолу, як й інших бета-блокаторів, з антагоністами кальцію типу верапамілу або дилтіазему, а також антиаритміками, у тому числі аміодароном, через ризик виникнення порушення передсердно-шлуночкової провідності і ризик серцевої недостатності (синергічний ефект) необхідно ретельно відстежувати ЕКГ і артеріальний тиск. Під час лікування карведіолом ці препарати не слід призначати внутрішньовенно.

*Циметидин* повинен призначатися з обережністю, тому що дія Кардіостадом може підсилюватися.

Одночасне призначення резерпіну, гуанетидину, метилдопи, гуанфацину й інгібіторів моноаміноксидази (виключення MAO-B інгібіторів) може приводити до додаткового зменшення серцевого ритму.

#### *Дигідропіридин*

Призначення дигідропіридинів та Кардіостадом повинне проводитися під ретельним спостереженням лікаря, тому що є повідомлення про серцеву недостатність і тяжку гіпотензію.

#### *Нітрати*

Супутнє застосування з Кардіостадом приводить до збільшення гіпотензивного ефекту.

#### *Серцеві глікозиди*

Прийом карведілолу і дигоксину може збільшити час атривентрикулярного проведення. Крім того, рівноважні мінімальні концентрації дигоксину у хворих на артеріальну гіпертензію зростають приблизно на 16% і дигітоксину - на 13%. Рекомендується контроль концентрації дигоксину в плазмі крові при початку, закінченні або регулюванні лікування карведіолом.

#### *Інші антигіпертензивні засоби*

Кардіостадом може потенціювати дію антигіпертензивних засобів, що призначаються одночасно з ним (наприклад, антагоністи  $\alpha 1$ -рецепторів) і ліків з антигіпертензивним додатковим ефектом, таких як барбітурати, фенотіазини, трициклічні антидепресанти, вазодилататори й алкоголь.

#### *Циклоспорин*

Рівень циклоспорину в плазмі збільшується, коли одночасно призначається Кардіостадом. Рекомендується ретельно стежити за концентраціями циклоспорину.

#### *Антидіабетичні лікарські засоби, включаючи інсулін*

Кардіостадом може підсилювати зниження рівня цукру в крові. Симптоми гіпоглікемії при цьому можуть бути замасковані. Тому необхідно регулярно здійснювати контроль рівня глюкози в крові у пацієнтів хворих на цукровий діабет.

#### *Клонідин*

У випадку припинення прийому Кардіостадом й клонідину приймання Кардіостадом повинно бути припинено за кілька днів до поступової відміни клонідину.

#### *Анестезуючі засоби*

Рекомендується обережність при застосуванні анестезії через синергічний, інотропний й гіпотензивний ефект Кардіостадом й деяких анестетиків.

#### *Нестероїдні протизапальні засоби, естрагени й кортикостероїди*

Антигіпертензивний ефект Кардіостадом зменшується через затримку води й натрію.

#### *Ліки, що стимулюють й інгібують цитохромні P450 ензими*

Пацієнти, що одержують ліки, які стимулюють (наприклад, рифампіцин й барбітурати) або пригнічують (наприклад, циметидин, кетоконазол, флуоксетин, галоперидол, верапаміл, еритроміцин) цитохромні P450 ензими, повинні ретельно спостерігатися під час одночасного лікування Кардіостадом, тому що концентрації карведілолу в сироватці можуть знижуватися першими

із зазначених ліків і підвищуватися інгібіторами ензимів.

*Симпатоіметики з альфа-іметичним і бета-іметичним ефектом*

Ризик гіпертензії й вираженої брадикардії.

*Ерготамін*

Посилюється вазоконстрикція.

*Міорелаксанти*

Кардіостад підсилює дію міорелаксантів.

**Умови та термін зберіганья.**

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності – 2 роки.

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 7 або 14 таблеток у блістері; по 4 або 2 блістери у картонній коробці.

**Виробник.**

„СТАДА Арцнайміттель АГ”, Німеччина.

**Адреса.**

Німеччина, D-61118 Бад Фільбель, Стадаштрассе 2-18.