

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Коріол[®]

(Coryol[®])

Склад:

діюча речовина: карведилол;

1 таблетка містить карведилолу 12,5 або 25 мг;

допоміжні речовини: сахароза, лактози моногідрат, повідон K25, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 12,5 мг: овальні, дещо двоопуклі білого кольору таблетки з насічкою з одного боку із позначкою «S3» з другого боку;

таблетки по 25 мг: круглі, дещо двоопуклі білого кольору таблетки, зі скошеними краями з насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Блокатори α - і β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Карведилол є неселективним бета-блокатором із судинорозширювальною дією. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості.

Фармакодинамічні ефекти.

Активний інгредієнт карведилол є рацематом; енантиомери розрізняються за своїми ефектами та метаболізмом. S(-)-енантиомер має активність, спрямовану на блокування альфа₁- і бета-

адренорецепторів, тоді як R()-енантіомер проявляє лише активність, спрямовану на блокування альфа₁-адренорецепторів. Завдяки кардіонеселективній блокаді бета-адренорецепторів він знижує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневій артерії та тиск у правому передсерді. Шляхом блокади альфа₁-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам зменшується навантаження на серцевий м'яз і попереджається розвиток стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до збільшення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. Схожі ефекти відзначалися у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.

Карведилол не проявляє внутрішньої симпатоміметичної активності, і він, так само, як і пропранолол, має мембраностабілізуючі властивості. Активність реніну у плазмі крові зменшується, а затримка рідини в організмі відбувається рідко. Певні властивості традиційних бета-блокаторів, схоже, не притаманні деяким судинорозширювальним бета-блокаторам, таким як карведилол.

Клінічна ефективність та безпека.

Клінічні дослідження показали, що баланс вазодилатації і бета-блокади, який забезпечує карведилол, обумовлює нижчезазначені ефекти.

Гіпертензія. Вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень є найвираженішим через 1–2 години після введення.

У хворих з артеріальною гіпертензією на тлі здорових нирок карведилол зменшує нирковий судинний опір. При цьому не виникає істотних змін клубочкової фільтрації, ниркового кровотоку та екскреції електролітів.

Показано, що карведилол підтримує ударний об'єм і зменшує загальний периферичний опір, не порушуючи кровопостачання окремих органів та судинних русел, наприклад нирок, скелетних м'язів, передпліч, ніг, шкіри, мозку або сонної артерії. Знижується частота випадків відчуття холодних кінцівок і ранньої втоми під час фізичної активності.

Гіпертонічні пацієнти з нирковою недостатністю. Кілька відкритих досліджень показали, що карведилол ефективний для пацієнтів із нирковою гіпертензією, хронічною нирковою недостатністю, пацієнтів на гемодіалізі або після трансплантації нирок. Карведилол спричиняє поступове зниження артеріального тиску при діалізі та у недіалізні дні, а ефекти зниження артеріального тиску порівнянні з тими, що спостерігаються у пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Стабільна стенокардія. У пацієнтів зі стабільною стенокардією карведилол продемонстрував антиішемічні (покращений загальний час фізичного навантаження, час до 1 мм депресії сегмента ST і час до стенокардії) та антиангінальні властивості, які зберігалися під час тривалого лікування. Гострі гемодинамічні дослідження продемонстрували, що карведилол значно зменшує потребу міокарда в кисні та надмірну симпатичну активність, а також зменшує переднавантаження (тиск у легеневій артерії та тиск легеневого клина) і післянавантаження (загальний периферичний опір) міокарда з подальшим покращенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка без істотних змін серцевого викиду.

Карведилол не має негативного впливу на метаболічні фактори ризику ішемічної хвороби серця. Це не впливає на нормальний рівень ліпідів у сироватці крові, а у пацієнтів із гіпертонічною хворобою з дисліпідемією спостерігається сприятливий вплив на ліпіди в

сироватці крові після 6 місяців пероральної терапії.

У двох дослідженнях карведилол у дозі 25 мг двічі на добу було порівняно з іншими антиангінальними лікарськими засобами з доведеною ефективністю у пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією напруги. Обрані схеми дозування широко використовувалися в клінічній практиці. Обидва випробування мали паралельний дизайн з подвійно сліпим контролем. Основною метою було визначити загальний час вправ (ЗЧВ).

Звіт №	Контроль (доза)	Кількість пацієнтів карведилол / препарат порівняння	Тривалість лікування
060	Верапаміл (120 мг 3 рази на добу)	126/122	12 тижнів
061	Ізосорбиду динітрат (40 мг двічі на добу)	93/94	12 тижнів

Результати обох досліджень чітко продемонстрували, що не було суттєвої різниці ЗЧВ при мінімальному рівні препарату в крові після 12 тижнів терапії. Однак коефіцієнти ризику, отримані з моделі пропорційних небезпек Кокса, показали тенденцію на користь карведилолу, вказуючи, що в середньому карведилол мав ефективність 114 % порівняно з верапамілом (90 % ДІ [довірчий інтервал]: 85–152 %) і 134 % порівняно з ізосорбиду динітратом (90 % ДІ: 96–185 %). Це також стосувалося часу до виникнення стенокардії та депресії сегмента ST. Зростання ЗЧВ становило близько 50 секунд у всіх групах; поліпшення показників часу до виникнення стенокардії та депресії сегмента ST становили близько 30 секунд, що є клінічно значущим.

У дослідженні 060 48-годинний холтерівський моніторинг продемонстрував зменшення кількості та тривалості депресій сегмента ST (тиха ішемія міокарда) в обох групах лікування. Карведилол також зменшував передчасне скорочення передсердь та шлуночків, муфт і прогонів.

Хронічна серцева недостатність. Карведилол значно зменшує летальність і потребу госпіталізації та покращує симптоми і функцію лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною або неішемічною хронічною серцевою недостатністю. Ефект карведилолу залежить від дози.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю та з нирковою недостатністю. Карведилол знижує захворюваність та летальність у хворих на діалізі з дилатаційною кардіоміопатією, а також летальність з будь-яких причин, серцево-судинну летальність та летальність від серцевої недостатності або потребу першої госпіталізації у пацієнтів із серцевою недостатністю з легким та середнім ступенем тяжкості хронічних захворювань нирок, що не потребують діалізу. Метааналіз плацебоконтрольованих клінічних випробувань, у яких брала участь велика кількість пацієнтів (> 4000) із легким та середнім ступенем хронічної хвороби нирок, підтримує лікування карведилолом пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка, із симптоматичною серцевою недостатністю або без, для зниження ризику летального наслідку а також явищ, пов'язаних із серцевою недостатністю.

Педіатричні пацієнти. Безпека та ефективність карведилолу у дітей та підлітків не встановлені через обмежену кількість і обсяг досліджень. Доступні дослідження зосереджені на лікуванні дитячої серцевої недостатності, яка відрізняється від захворювання у дорослих за характеристиками та етіологією. Через невелику кількість учасників порівняно з дослідженнями з участю дорослих і відсутність оптимальної схеми дозування для дітей та

підлітків наявних даних недостатньо для встановлення педіатричного профілю безпеки карведилолу.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Карведилол після перорального введення швидко і майже повністю всмоктується. Він майже повністю зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг. Концентрація у плазмі крові пропорційна до застосованої дози.

Через значний метаболічний розпад першого шляху у печінці (головним чином за допомогою печінкових ферментів CYP2D6 і CYP2C9) біологічна доступність карведилолу становить приблизно лише 30 %. Утворюються три активних метаболіти, що проявляють бета-блокуючу активність; один з них (4'-гідроксифенолова похідна сполука) має у 13 разів більшу бета-блокуючу активність, ніж карведіол. Порівняно з карведилолом активні метаболіти чинять слабку вазодилаторну активність. Метаболізм є стереоселективним; тому рівень R()-карведилолу в плазмі крові у 2-3 рази перевищує рівень S(-)-карведилолу. Рівні активних метаболітів у плазмі приблизно у 10 разів нижчі за рівні карведилолу. Період напіввиведення дуже різниться: 5-9 годин для R()-карведилолу та 7-11 годин для S(-)-карведилолу.

У пацієнтів літнього віку спостерігається збільшення рівня карведилолу приблизно на 50 %.

У пацієнтів із цирозом печінки біодоступність карведилолу збільшується у 4 рази, а максимальна концентрація у плазмі крові у 5 разів перевищує відповідні величини у здорових людей. У пацієнтів із порушеною функцією печінки біодоступність збільшується до 80 % через зменшений метаболічний розпад першого шляху. Оскільки карведилол виділяється переважно з калом, у пацієнтів із порушенням функції нирок є маловірогідним суттєве накопичення препарату.

Наявність їжі у шлунку уповільнює швидкість абсорбції препарату, але це не впливає на його біодоступність.

Розподіл.

Карведилол є високоліпофільним, зв'язування з білками плазми крові близько 95 %. Об'єм розподілу коливається від 1,5 до 2 л/кг і збільшується у пацієнтів із цирозом печінки.

Біотрансформація.

У людини карведилол інтенсивно метаболізується у печінці шляхом окислення та кон'югації до різноманітних метаболітів, які виводяться головним чином із жовчю. У тварин показано ентерогепатичну циркуляцію початкової речовини.

Деметилування та гідроксилювання на фенольному кільці утворюють три метаболіти з активністю, що блокує бета-адренорецептори.

За результатами доклінічних досліджень, метаболіт 4'-гідроксифенол приблизно в 13 разів потужніший для бета-блокади, ніж карведилол. Порівняно з карведилолом, три активні метаболіти виявляють слабку судинорозширювальну активність. У людини концентрація трьох активних метаболітів приблизно в 10 разів нижча, ніж концентрація початкової речовини. Два з гідроксикарбазольних метаболітів карведилолу є надзвичайно потужними антиоксидантами, причому їхня активність із цього погляду в 30-80 разів перевищує таку карведилолу.

Фармакокінетичні дослідження у людей показали, що окисний метаболізм карведилолу є стереоселективним. З огляду на результати дослідження *in vitro* припускають, що різні ізоферменти цитохрому Р450 можуть брати участь у процесах окислення та гідроксилування, зокрема CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, а також CYP1A2.

Дослідження з участю здорових добровольців та пацієнтів показали, що R-енантіомер переважно метаболізується CYP2D6. S-енантіомер в основному метаболізується CYP2D6 та CYP2C9.

Генетичний поліморфізм.

Результати клінічних фармакокінетичних досліджень у людей показали, що CYP2D6 відіграє важливу роль у метаболізмі R- та S-карведилолу. Як наслідок, концентрація R- та S-карведилолу у плазмі крові збільшується у повільних метаболізаторів CYP2D6. Важливість генотипу CYP2D6 у фармакокінетиці R- та S-карведилолу була підтверджена в дослідженнях популяційної фармакокінетики, тоді як інші дослідження не підтвердили цього спостереження. Було зроблено висновок, що генетичний поліморфізм CYP2D6 може мати обмежене клінічне значення.

Елімінація.

Після одноразового перорального прийому 50 мг карведилолу близько 60 % секретується в жовч і виводиться з калом у вигляді метаболітів протягом 11 днів. Після прийому однієї пероральної дози лише близько 16 % виводиться з сечею у формі карведилолу або його метаболітів. Виведення незміненого препарату з сечею становить менше 2 %. Після внутрішньовенної інфузії 12,5 мг здоровим добровольцям плазмовий кліренс карведилолу досягає близько 600 мл/хв, а період напіввиведення становить близько 2,5 години. Період напіввиведення капсули 50 мг, який спостерігався у тих самих людей, становив 6,5 години, що насправді відповідало періоду напіввиведення з капсули. Після перорального прийому загальний кліренс S-карведилолу в організмі приблизно в два рази більший, ніж кліренс R-карведилолу.

Особливі групи пацієнтів.

Люди похилого віку. Вік не має статистично значущого впливу на фармакокінетику карведилолу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Педіатричні пацієнти. Дослідження в педіатрії показали, що кліренс, скоригований за вагою, значно вищий у дітей порівняно з дорослими.

Порушення функції печінки. У дослідженні за участю пацієнтів із цирозом печінки біодоступність карведилолу була в чотири рази вищою, пікова концентрація в плазмі крові була в п'ять разів вищою, а об'єм розподілу — у три рази вищим, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції нирок. Оскільки карведилол переважно виводиться з калом, значне накопичення у пацієнтів із порушенням функції нирок мало ймовірно.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю площа під кривою «концентрація — час», період напіввиведення та максимальна концентрація у плазмі істотно не змінюються. Ниркова екскреція незміненого препарату знижується у пацієнтів з нирковою недостатністю; однак зміни фармакокінетичних параметрів є помірними.

Карведилол не виводиться під час діалізу, оскільки він не перетинає діалізну мембрану,

ймовірно через високий рівень зв'язування з білками плазми.

Серцева недостатність. У дослідженні за участю 24 японських пацієнтів із серцевою недостатністю кліренс R- та S-карведилолу був значно нижчим, ніж раніше оцінювали у здорових добровольців. Ці результати свідчать про те, що фармакокінетика R- і S-карведилолу значно змінюється при серцевій недостатності у японських пацієнтів.

Доклінічні дані з безпеки.

Не було виявлено особливої небезпеки для людини за результатами звичайних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності та канцерогенного потенціалу.

Порушення фертильності. Коли високі дози карведилолу вводили вагітним щурам (≥ 200 мг/кг — щонайменше у 100 разів більше максимальної добової дози для людини), спостерігалися небажані ефекти на вагітність і фертильність (погане спаровування, менше жовтих тіл і менше імплантів).

Тератогенність. Дослідження на тваринах не свідчать про тератогенну дію карведилолу.

Ембріотоксичність (підвищена смертність після імплантації ембріона) спостерігалася, але не було жодних деформацій у щурів і кроликів при дозах 200 мг/кг і 75 мг/кг відповідно (у 38–100 разів більше максимальної добової дози для людини). Актуальність цих даних для людини невідома. Крім того, дослідження на тваринах показали, що карведилол проникає крізь плацентарний бар'єр, тому також слід пам'ятати про можливі наслідки альфа- та бета-блокади у плода та новонародженого (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Таким чином, ефекти в доклінічних дослідженнях спостерігалися лише при експозиції, яка значно перевищувала максимальну експозицію для людини, що вказує на невелике значення для клінічного застосування (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Есенціальна гіпертензія (як моно-, так і у складі комбінованої терапії).
- Хронічна стабільна стенокардія.
- Хронічна серцева недостатність помірного та тяжкого ступеня, як додаткова терапія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- декомпенсована серцева недостатність – серцева недостатність IV класу за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація), яка вимагає внутрішньовенного введення

інотропних засобів;

- нестабільна серцева недостатність;
- атріовентрикулярна блокада II та III ступеня (крім випадків, коли встановлений постійний кардіостимулятор);
- супутнє внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему або інших антиаритмічних засобів (особливо антиаритмічних засобів класу I);
- виражена брадикардія (частота серцевих скорочень (ЧСС) < 50 уд/хв);
- виражена артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск нижче 85 мм рт. ст.);
- кардіогенний шок;
- синдром слабкості синусового вузла (у тому числі синоатріальна блокада);
- некомпенсована серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних ізотропних та/або сечогінних засобів;
- легеневе серце, легенева гіпертензія;
- бронхіальна астма або обструктивні захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються бронхоспазмом;
- феохромоцитомі (за винятком випадків, коли вона належним чином контролюється при застосуванні альфа-блокаторів);
- стенокардія Принцметала;
- виражені порушення функцій печінки;
- супутнє застосування інгібіторів моноаміноксидази (МАО) (за винятком інгібіторів МАО-В);
- непереносимість галактози, недостатність лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція;
- метаболічний ацидоз;
- вагітність та лактація, дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетичні взаємодії.

Вплив карведилолу на фармакокінетику інших препаратів

Карведилол є інгібітором Р-глікопротеїну, тому біодоступність лікарських засобів, які транспортуються Р-глікопротеїном, може підвищуватися при одночасному застосуванні із карведилолом. Крім того, біодоступність карведилолу може бути змінена за допомогою індукторів або інгібіторів Р-глікопротеїну.

Дигоксин: підвищена експозиція дигоксину (майже на 20 %) спостерігалася в деяких

дослідженнях за участю здорових добровольців та пацієнтів із серцевою недостатністю. Значно більший ефект спостерігався у пацієнтів чоловічої статі порівняно з пацієнтами жіночої статі. Тому рекомендується контролювати рівень дигоксину під час початку, коригування або припинення прийому карведилолу (див. розділ «Особливості застосування»). Карведилол не впливав на внутрішньовенно введений дигоксин.

Циклоспорин і такролімус: Два дослідження у пацієнтів з нирковою та серцевою трансплантацією, які отримували циклоспорин перорально, показали збільшення концентрації циклоспорину у плазмі крові після початку лікування карведилолом. Здається, що карведилол збільшує вплив перорального циклоспорину приблизно на 10-20 %. Намагаючись підтримати терапевтичний рівень циклоспорину, було необхідно в середньому на 10-20 % зменшити дозу циклоспорину. Механізм взаємодії невідомий, але може бути задіяне інгібування кишкового Р-глікопротеїну карведилолом. Через значну міжіндивідуальну варіативність необхідного коригування дози рекомендується ретельно контролювати концентрацію циклоспорину після початку терапії карведилолом та відповідно коригувати дозу циклоспорину. У разі внутрішньовенного введення циклоспорину не очікується взаємодії з карведилолом.

Крім того, є докази того, що CYP3A4 бере участь у метаболізмі карведилолу. Оскільки такролімус є субстратом Р-глікопротеїну та CYP3A4, карведилол також може впливати на його фармакокінетику через ці механізми взаємодії.

Вплив інших препаратів на фармакокінетику карведилолу

Інгібітори й індуктори CYP2D6 та CYP2C9 можуть стереоселективно змінювати системний і/або пресистемний метаболізм карведилолу, що призводить до підвищення або зниження концентрації R та S-карведилолу в плазмі. Деякі приклади такого впливу препаратів, що спостерігали у пацієнтів або здорових суб'єктів, наведені нижче.

Рифампіцин. Рифампіцин. У дослідженні з участю 12 здорових добровольців вплив карведилолу зменшився приблизно на 60 % під час одночасного прийому з рифампіцином, також спостерігалось зменшення впливу карведилолу на систолічний артеріальний тиск. Механізм взаємодії невідомий, але він може бути зумовлений індукцією кишкового Р-глікопротеїну рифампіцином. Доцільний ретельний моніторинг активності бета-блокади у пацієнтів, які одночасно приймають карведилол та рифампіцин.

Аміодарон. Дослідження *in vitro* з мікросомами печінки людини показало, що аміодарон та дезетиламідарон пригнічують окислення R- та S-карведилолу. Найнижча концентрація R- та S-енантіомерів карведилолу суттєво зросла у 2,2 раза у пацієнтів із серцевою недостатністю, які одночасно отримували карведилол та аміодарон, порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію карведилолом. Вплив на S-карведилол приписували десетиламідарону, метаболіту аміодарону, який є сильним інгібітором CYP2C9. Рекомендується моніторинг активності бета-блокади у пацієнтів, які отримують комбінацію карведилолу та аміодарону.

Флуоксетин та пароксетин.

У рандомізованому перехресному дослідженні у 10 пацієнтів із серцевою недостатністю одночасне застосування флуоксетину, сильного інгібітора CYP2D6, призвело до стереоселективного інгібування метаболізму карведилолу із збільшенням середньої AUC енантіомера R () на 77 % та нестатистичним збільшенням AUC енантіомера S(-) на 35 % порівняно з групою плацебо. Однак різниці у побічних явищах, артеріальному тиску та частоті серцевих скорочень між групами лікування не зафіксовано. Вплив одноразової дози пароксетину, сильного інгібітора CYP2D6, на фармакокінетику карведилолу досліджували у 12

здорових осіб після одноразового перорального прийому. Незважаючи на значне збільшення експозиції R- та S-карведилолу, клінічних ефектів у цих здорових осіб не спостерігалось.

Алкоголь. Вживання алкоголю має гострий гіпотензивний ефект, який може посилити зниження артеріального тиску, спричинене карведилолом. Оскільки карведилол розчинний у етанолі, наявність алкоголю може вплинути на швидкість та/або ступінь кишкової абсорбції карведилолу. Крім того, карведилол частково метаболізується CYP2E1, ферментом, який, як відомо, індукується та інгібується алкоголем.

Грейпфрутовий сік. Споживання одноразово 300 мл грейпфрутового соку призводить до збільшення AUC карведилолу в 1,2 раза порівняно з водою. Хоча клінічна значущість незрозуміла, пацієнтам слід уникати одночасного прийому грейпфрутового соку, принаймні до того часу, поки не буде встановлено стабільне співвідношення «доза — реакція».

Фармакодинамічні взаємодії.

Інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби: препарати з бета-блокуючими властивостями можуть посилити ефект інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів щодо зниження рівня цукру в крові. Прояви гіпоглікемії можуть бути замасковані чи послаблені (особливо тахікардія). Тому для пацієнтів, які приймають інсулін чи пероральні гіпоглікемічні засоби, рекомендується регулярний моніторинг рівня глюкози у крові.

Препарати, що зменшують катехоламіни: за пацієнтами, які приймають і препарати з бета-блокуючими властивостями, і препарат, що може зменшити катехоламіни (наприклад, резерпін та інгібітори моноаміноксидази), слід встановити ретельний контроль щодо проявів артеріальної гіпотензії та/або тяжкої брадикардії.

Дигоксин.

Одночасне застосування бета-адреноблокаторів та дигоксину може призвести до адитивного подовження часу атріовентрикулярної провідності.

Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів або інші антиаритмічні засоби.

У комбінації з карведилолом може збільшити ризик порушення АВ провідності (див. «Особливості застосування»). Поодинокі випадки порушення провідності (рідко з порушенням гемодинаміки) спостерігалися при одночасному застосуванні карведилолу з дилтіаземом. Як і у випадку інших препаратів, що володіють бета-блокуючими властивостями, якщо карведилол слід вводити перорально з недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів типу верапамілу або дилтіазему, аміодароном або іншими антиаритміками, рекомендується контролювати ЕКГ та артеріальний тиск.

Клонідин: супутній прийом клонідину з препаратами з бета-блокуючими властивостями може посилити ефекти зниження тиску крові та частоти серцевих скорочень. При завершенні супутнього лікування препаратами з бета-блокуючими властивостями та клонідин, першим слід припинити прийом бета-блокуючого препарату. Потім, через кілька днів, можна припинити терапію клонідином шляхом поступового зниження дозування.

Антигіпертензивні препарати.

Як і інші препарати з бета-блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад, антагоністи бета₁-рецепторів) або можуть призвести до артеріальної гіпотензії стосовно свого профілю побічних

ефектів.

Анестетики: слід бути дуже обережними під час анестезії через синергічні негативні інотропічні та гіпертензивні ефекти карведилолу та анестетиків (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), естрогени та кортикостероїди.

Одночасне застосування НПЗП, естрогенів або кортикостероїдів та бета-адренергічних блокаторів може призвести до підвищення артеріального тиску та погіршення контролю артеріального тиску, що затримує в організмі воду та натрій.

Бета-агоністи бронходилататорів.

Некардіоселективні бета-блокатори протидіють ефектам бета-агоністам бронходилататорів, тому такі пацієнти потребують ретельного нагляду.

Особливості застосування.

Хронічна серцева недостатність із застійними явищами.

У пацієнтів із серцевою недостатністю із застійними явищами може мати місце погіршення серцевої недостатності або затримка рідини під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування. Якщо такі симптоми з'являються, то слід збільшити дозу діуретиків, а дозу карведилолу не слід збільшувати, поки не відновиться клінічна стабільність. Іноді може виникнути необхідність у зменшенні дози карведилолу або у тимчасовому припиненні його прийому. Такі епізоди не виключають наступного вдалого титрування дози карведилолу.

Карведилол слід застосовувати з обережністю у комбінації з серцевими глікозидами, оскільки препарати уповільнюють AV-провідність.

Порушення функції нирок при серцевій недостатності із застійними явищами.

У пацієнтів із серцевою недостатністю та низьким артеріальним тиском (систолический < 100 мм рт. ст.), ішемічною хворобою серця або системним атеросклерозом та/або на тлі ниркової недостатності під час лікування карведилолом спостерігалось погіршення функції нирок, що мало оборотний характер.

Дисфункція лівого шлуночка після гострого інфаркту міокарда.

Перед лікуванням карведилолом пацієнт має бути клінічно стабільним та приймати інгібітор АПФ протягом щонайменше 48 годин до застосування карведилолу. При цьому доза інгібітора АПФ має бути стабільною протягом щонайменше 24 годин.

Хронічне обструктивне захворювання легенів.

Карведилол можливо застосовувати пацієнтам із хронічною обструктивною хворобою легенів із бронхоспастичним компонентом, які не приймають пероральний або інгаляційний препарат, тільки якщо потенційна користь переважає потенційний ризик.

У пацієнтів із тенденцією до бронхоспазму зупинка дихання може мати місце у результаті можливого підвищення резистентності. За пацієнтами слід встановити ретельний нагляд під

час початку прийому та підвищення дози карведилолу шляхом титрування, та дозу карведилолу слід зменшити, якщо під час лікування спостерігається будь-яка ознака бронхоспазму.

Цукровий діабет.

Слід бути обережним при застосуванні карведилолу пацієнтам із цукровим діабетом, оскільки може погіршитись контроль рівня глюкози в крові або ранні ознаки гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані чи послаблені. Альтернативи бета-блокаторам, як правило, є кращими у інсулінозалежних пацієнтів. Отже, для пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується регулярний моніторинг рівня глюкози в крові на початку прийому карведилолу або при підвищенні дози шляхом титрування та відповідне коригування гіпоглікемічної терапії (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Захворювання периферичних судин і синдром Рейно.

Карведилол з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями периферичних судин і синдромом Рейно, тому що бета-блокатори можуть посилювати симптоми захворювання. Однак, оскільки карведилол також має альфа-блокувальні властивості, цей ефект значною мірою врівноважується.

Тиреотоксикоз.

Карведилол, як і інші препарати з бета-блокуючою дією, може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

Брадикардія.

У разі розвитку брадикардії (частота серцевих скорочень менше 55 уд/хв) дозу карведилолу слід зменшити.

Реакції гіперчутливості.

Пацієнтам із серйозними реакціями гіперчутливості в анамнезі і тим, хто проходить десенсибілізацію, необхідно з обережністю призначати карведилол, оскільки бета-блокатори можуть збільшувати реактивність при проведенні тестів на алергію, посилювати чутливість до алергенів та серйозність анафілактичних реакцій.

Ризик анафілактичної реакції.

Під час прийому бета-блокаторів пацієнти з тяжкою анафілактичною реакцією в анамнезі на різні алергени можуть бути більш сприйнятливими до повторного нападу, випадкового, діагностичного або терапевтичного. Такі пацієнти можуть не реагувати на звичайні дози пінефрину, які використовуються для лікування алергічної реакції.

Тяжкі шкірні побічні реакції.

Під час лікування карведилолом повідомлялося про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій, таких як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона (див. «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких спостерігаються важкі шкірні побічні реакції, можливе припинення застосування карведилолу, карведилол слід остаточно припинити.

Псоріаз.

Пацієнтам із псоріазом в анамнезі, пов'язаним із терапією бета-адреноблокаторами, слід призначати карведилол лише після врахування співвідношення користь/ризик.

Пацієнтам із серйозними реакціями гіперчутливості в анамнезі та тим, кому необхідна десенсибілізація, карведилол призначають з обережністю, оскільки бета-адреноблокатори можуть підвищувати чутливість до алергенів та серйозність анафілактичних реакцій. Також потрібно з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із псоріазом, оскільки він може посилити шкірні реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Існує ряд важливих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій з іншими лікарськими засобами (наприклад, дигоксином, циклоспорином, рифампіцином, анестетиками, антиаритмічними препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)).

β-блокатори знижують ризик виникнення аритмії під час проведення анестезії, але, окрім цього, може підвищитися ризик розвитку артеріальної гіпотензії, тому необхідно обережно застосовувати деякі анестетики.

При одночасному застосуванні карведилолу з блокаторами кальцієвих каналів, такими як верапаміл та дилтіазем, або іншими антиаритмічними препаратами, особливо аміодароном, потрібно контролювати показники артеріального тиску та ЕКГ, тому слід уникати їх одночасного внутрішньовенного застосування.

Одночасне застосування дебризоквіну.

Пацієнти з низьким метаболізмом дебризоквіну вимагають обережності на початку лікування.

Феохромоцитома.

Пацієнтам з феохромоцитомою слід застосовувати альфа-блокатор перед застосуванням будь-якого бета-блокатора. Хоча карведилол має як альфа-, так і бета-блокуючу фармакологічну активність, досвіду застосування карведилолу при цьому стані немає. Тому слід бути обережним при призначенні карведилолу пацієнтам, у яких підозрюють наявність феохромоцитом.

Стенокардія Принцметала.

У хворих на стенокардію Принцметала невибіркові бета-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (альфа₁-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але немає достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).

Контактні лінзи: осіб, які носять контактні лінзи, слід попередити про можливість зменшення слюзовиділення.

Синдром відміни.

Як і у випадку з іншими бета-адреноблокаторами, терапію карведилолом не слід різко припиняти. Це стосується, зокрема, пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Терапію карведилолом необхідно припиняти поступово протягом двох тижнів.

Важлива інформація щодо допоміжних речовин.

До складу лікарського засобу входить сахароза і лактоза. Коріол® не слід приймати пацієнтам з такими порушеннями: непереносимість фруктози, дефіцит лактази, галактоземія, синдром порушення абсорбції глюкози-галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Клінічних даних щодо впливу карведилолу у період вагітності недостатньо. Результати експериментів на тваринах показують вплив у період вагітності на ембріональний/фетальний розвиток, на пологи, на репродуктивну функцію і постнатальний розвиток.

Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

Коріол® протипоказаний у період вагітності.

β-блокатори знижують перфузію плаценти, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плоду та передчасних пологів. Крім того, побічні ефекти (особливо гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Існує підвищений ризик серцевих і легневих ускладнень у новонароджених у постнатальному періоді. Дослідження на тваринах не показали доказів тератогенності карведилолу.

Годування груддю

Дослідження на тваринах показали, що карведилол та/або його метаболіти виділяються в грудне молоко щурів.

Виділення карведилолу в грудне молоко не встановлено. Однак більшість β-блокаторів, зокрема ліпофільних сполук, проникають у грудне молоко людини, хоча в різній мірі. Грудне вигодовування протипоказане.

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

На початку лікування Коріолом® хворі можуть відчувати запаморочення і підвищену втомлюваність, що може свідчити про розвиток постуральної гіпотензії і втрати свідомості, тому їм слід утримуватися від керування автотранспортом і роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід запивати достатньою кількістю рідини. Для уповільнення абсорбції та попередження ортостатичних ефектів Коріол® потрібно приймати після їди. Дозу підбирати індивідуально. Лікування потрібно розпочинати з низьких доз - 3,125 мг (половина таблетки 6,25 мг), які поступово збільшують до досягнення оптимального клінічного ефекту. Після застосування першої дози і після кожного збільшення дози рекомендується вимірювати у

пацієнта артеріальний тиск у положенні стоячи через 1 годину після застосування для виключення можливої артеріальної гіпотензії.

Лікування Коріолом® потрібно припиняти поступово при зменшенні дози протягом 1-2 тижнів.

Це особливо важливо для пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо лікування переривалося більше ніж на 1 тиждень, його відновлення потрібно розпочинати з найнижчої дози.

Спеціальні інструкції щодо дозування

Як і інші бета-блокатори та особливо у коронарних пацієнтів відміну карведілолу слід робити поступово при щотижневих введеннях. Це особливо важно у випадку пацієнтів з супутньою ішемічною хворобою серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Есенціальна гіпертензія

Початкова доза Коріолу® становить 12,5 мг вранці після сніданку або по 6,25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Після 7-14 днів або навіть після 2 днів лікування дозу слід збільшити до 25 мг вранці або до 12,5 мг 2 рази на добу. Через 14 днів лікування дозу можна знову збільшити до 25 мг 2 рази на добу.

Максимальна доза Коріолу® для лікування артеріальної гіпертензії становить 25 мг 2 рази на добу.

Рекомендована початкова доза Коріолу® для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із серцевою недостатністю становить 3,125 мг* 2 рази на добу.

Хронічна стабільна стенокардія

Початкова доза Коріолу® становить 12,5 мг 2 рази на добу після їди. Через 2 дні лікування дозу слід збільшити до 25 мг 2 рази на добу.

Максимальна доза Коріолу® для лікування хронічної стенокардії становить 25 мг 2 рази на добу.

Рекомендована початкова доза Коріолу® для лікування стенокардії у пацієнтів із серцевою недостатністю становить 3,125 мг* 2 рази на добу.

Хронічна серцева недостатність

Коріол® рекомендується для лікування стабільної слабко чи помірно вираженої або тяжкої хронічної серцевої недостатності як допоміжний засіб при застосуванні стандартних препаратів, таких як діуретики, інгібітори АПФ або препарати дигіталісу. Коріол® можуть також приймати пацієнти, які не переносять інгібітори АПФ. Пацієнту можна призначати Коріол® тільки після урівноваження доз діуретика, інгібітора АПФ та дигіталісу (якщо застосовано). Дозу підбирати індивідуально. Протягом перших 2-3 годин після початкового застосування або після збільшення дози необхідно провести ретельне медичне спостереження для перевірки переносимості препарату. Якщо у пацієнта відбудеться уповільнення частоти серцевих скорочень до величини менше 55 ударів на хвилину, дозу Коріолу® необхідно зменшити. Якщо з'являться симптоми артеріальної гіпотензії, спочатку слід розглянути

можливість зниження дози діуретика або інгібітора АПФ; а якщо ці заходи є недостатніми, потрібно зменшити дозу Коріолу®.

На початку лікування Коріолом® або після збільшення дози може виникати транзиторне посилення серцевої недостатності. У такому разі необхідно збільшити дозу діуретика. Іноді необхідно тимчасово зменшити дозу Коріолу® або навіть відмінити. Після стабілізації клінічного стану можна поновити лікування Коріолом® або збільшити його дозу.

Початкова доза становить 3,125 мг* 2 рази на добу. Якщо пацієнт добре переносить цю дозу, її можна поступово збільшувати (через кожні 2 тижні) до досягнення оптимальної дози. Наступні дози становлять 6,25 мг 2 рази на добу, потім 12,5 мг 2 рази на добу і 25 мг 2 рази на добу. Пацієнтові слід приймати найвищу дозу, яку він добре переносить. Максимальна рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на добу для всіх пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю легкого чи помірного ступеня з масою тіла менше 85 кг. Для пацієнтів із застійною серцевою недостатністю з масою тіла більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на добу.

Перед кожним збільшенням дози стан пацієнта потрібно оцінити щодо наявності симптомів погіршення серцевої недостатності або розширення судин.

Пацієнти літнього віку

Дозу змінювати не потрібно.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Коріол® не рекомендується застосовувати пацієнтам із сильно вираженою печінковою недостатністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю

З огляду на фармакокінетичні дані та на результати клінічних досліджень у пацієнтів з порушеннями функції нирок (зокрема з нирковою недостатністю) припускають, що не потрібна корекція дози при помірних і тяжких порушеннях функції нирок (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

* При необхідності застосування дози 3,125 мг призначати інші препарати карведилолу у відповідних лікарській формі та дозуванні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Коріолу® дітям не встановлені, тому застосування лікарського засобу дітям протипоказано.

Передозування.

Симптоми: виражене зниження артеріального тиску (АТ), брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка синуса та зупинка серця; можливі порушення дихання,

бронхоспазм, блювання, сплутаність свідомості і генералізовані судоми. Лікування: крім заходів загального характеру, необхідно проводити моніторинг і корекцію життєво важливих показників, при необхідності – у відділенні інтенсивної терапії. Можна вжити таких заходів:

- покласти хворого на спину;
- при вираженій брадикардії – атропін по 0,5-2 мг внутрішньовенно;
- для підтримки серцево-судинної діяльності – глюкагон по 1-10 мг внутрішньовенно струминно, потім по 2-5 мг на годину у вигляді тривалої інфузії;
- симпатоміметики (добутамін, ізопреналін, орципреналін або адреналін) у різних дозах, залежно від маси тіла і терапевтичної ефективності.

При необхідності введення препаратів з позитивною ізотропною дією призначати інгібітори фосфодієстерази. Якщо у клінічній картині передозування домінує артеріальна гіпотензія, вводити норадреналін; його призначати в умовах безперервного моніторингу показників кровообігу.

При резистентній до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму.

При бронхоспазмі вводити бета-адреноміметики у вигляді аерозолі (при неефективності – внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно. При судомах внутрішньовенно повільно вводити діазепам або клоназепам. Оскільки при тяжкому передозуванні із симптоматикою шоку можливе подовження періоду напіввиведення препарату з депо, необхідно продовжувати підтримуючу терапію досить тривалий час. Тривалість підтримуючої дезінтоксикаційної терапії залежить від тяжкості передозування, її слід продовжувати до стабілізації стану хворого.

Карведилол не можна вивести за допомогою діалізу.

У випадку серйозного передозування, коли хворий знаходиться у стані кардіогенного шоку, підтримуюче лікування слід проводити достатньо довго, оскільки виведення або перерозподіл карведилолу може проходити повільніше, ніж зазвичай.

Побічні реакції.

Ризик більшості побічних реакцій, пов'язаних із карведилолом, є подібним при всіх показаннях. Винятки описані нижче («Опис деяких побічних реакцій»).

Далі наведено небажані ефекти карведилолу, які було виявлено під час клінічних випробувань, післяреєстраційних досліджень безпеки або на основі спонтанних повідомлень.

Частота побічних реакцій оцінюється таким чином:

дуже поширений 1/10, часто від 1/100 до < 1/10, нечасто від 1/1000 до < 1/100, рідко від 1/10000 до < 1/1000, дуже рідко < 1/10000.

Інфекції та інвазії:

часто – бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи

часто – анемія;

рідко – тромбоцитопенія;

дуже рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи:

дуже рідко – підвищена чутливість (алергічна реакція).

Метаболічні порушення:

часто – збільшення маси тіла, гіперхолестеринемія, порушення контролю рівня глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже наявним діабетом.

З боку психіки:

часто – депресія, пригнічений настрій;

нечасто – розлади сну.

З боку центральної нервової системи:

дуже поширений – головний біль, запаморочення;

часто – підвищена втомлюваність, синкопе;

нечасто – парестезія.

З боку органів зору:

часто – порушення зору, зниження слюзовиділення (сухість очей), подразнення очей.

З боку серцевої системи:

дуже поширений – серцева недостатність;

часто – брадикардія, набряки, гіперволемія, затримка рідини;

нечасто: атріовентрикулярна блокада, стенокардія.

З боку судинної системи:

дуже поширений: артеріальна гіпотензія

часто: ортостатична гіпотензія, порушення периферичного кровообігу (холодні кінцівки, захворювання периферичних судин, загострення переміжної кульгавості та синдром Рейно).

Респіраторні, торакальні та середостінні розлади

часто: задишка, набряк легенів, астма у схильних пацієнтів;

рідко: закладеність носа, грипоподібні симптоми.

З боку системи травлення:

часто – нудота, діарея, блювання, диспепсія, абдомінальний біль;

нечасто – запор;

рідко – сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи:

дуже рідко – підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) і гаммаглутамілтрансферази (ГГТ).

З боку шкіри:

нечасто – шкірні реакції (наприклад, алергічна екзантема, дерматит, підвищене потовиділення, кропив'янка, свербіж, ураження шкіри, схожі на псоріаз і плоский лишай), алопеція.

З боку опорно-рухового апарату:

часто – біль у кінцівках.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

часто: ниркова недостатність і порушення функції нирок у пацієнтів із дифузним судинним захворюванням та/або основною нирковою недостатністю.

рідко: розлади сечовипускання;

дуже рідко: нетримання сечі у жінок.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

нечасто: еректильна дисфункція

Загальні розлади та реакції у місці введення

дуже поширений: астенія (втома);

часто: набряк, біль.

Опис деяких побічних реакцій.

За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним.

Запаморочення, непритомність, головний біль та астенія, як правило, легкі та частіше виникають на початку лікування.

У пацієнтів із застійною серцевою недостатністю під час підвищення дози карведилолу шляхом титрування може спостерігатися погіршення серцевої недостатності та затримка рідини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Серцева недостатність як побічна реакція дуже часто спостерігалася у пацієнтів, які отримували плацебо (14,5 %) та карведилол (15,4 %), та у пацієнтів з дисфункцією лівого

шлуночка після гострого інфаркту міокарда.

Оборотне погіршення функції нирок спостерігалось при терапії карведилолом у хворих на хронічну серцеву недостатність із зниженим артеріальним тиском, ішемічною хворобою серця, дифузними судинними захворюваннями та/або основною нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки ці явища спостерігалися у популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту та встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням карведилолу.

Порушення обміну речовин та харчування. Блокатори b-адренергічних рецепторів можуть викликати прояв прихованого діабету, загострення діабету та пригнічення регуляції глюкози в крові.

Психічні розлади. Карведилол може спричиняти галюцинації.

Серцеві розлади. Зупинка синусового вузла може виникнути у схильних пацієнтів (наприклад, пацієнтів літнього віку або пацієнтів із брадикардією, дисфункцією синусового вузла або атріовентрикулярною блокадою).

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини. Тяжкі шкірні побічні реакції (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона) (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпергідроз.

Порушення функції нирок та сечовиділення. Карведилол може спричинити нетримання сечі у жінок, яке зникає після припинення прийому препарату.

Також можуть виникнути такі небажані ефекти: дискінезія, гіпестезія, алергічний висип, поява або збільшення псоріатичних бляшок, псоріатичний процес, гіперволемія, відхилення від норми рівнів креатиніну, сечовини, зниження рівня протромбіну, такі реакції, як гостра печінкова недостатність і порушення функції печінки у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 12,5 мг: по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці; по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 25 мг: по 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці; по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці; по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.