

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Коріол<sup>®</sup>**

**(Coryol<sup>®</sup>)**

## **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  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ C07A G02.

## *Фармакологічні властивості.*

### *Фармакодинаміка.*

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

Активний інгредієнт карведилол є рацематом; енантіомери розрізняються за своїми ефектами та метаболізмом. S(-)-енантіомер має активність, спрямовану на блокування  $\alpha_1$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, тоді як R( )-енантіомер проявляє лише активність, спрямовану на блокування  $\alpha_1$ -адренорецепторів. Завдяки кардіонеселективній блокаді  $\beta$ -адренорецепторів він знижує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і серцевий викид. Карведилол знижує

тиск у легеневій артерії та тиск у правому передсерді. Шляхом блокади  $\alpha_1$ -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. 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. Завдяки підтримці периферичного кровотоку рідко відбувається охолодження кінцівок, характерне для лікування  $\beta$ -блокаторами.

Карведилол, як правило, не впливає на рівень ліпопротеїнів у сироватці крові.

#### *Фармакокінетика.*

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  $\beta$ -блокуючу активність; один з них (4'-гідроксифенілова похідна сполука) має у 13 разів більшу  $\beta$ -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.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Есенціальна гіпертензія (як моно-, так і у складі комбінованої терапії).

- Хронічна стабільна стенокардія.
- Хронічна серцева недостатність помірного та важкого 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 (MAO) (за винятком інгібіторів MAO-B);
- непереносимість галактози, недостатність лактази або глюкозо-галактозна мальабсорбція;
- метаболічний ацидоз;
- вагітність та лактація, дитячий вік.

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

Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші  $\beta$ -блокатори (наприклад, у вигляді очних крапель), препарати, що знижують рівень катехоламінів (наприклад, інгібітори моноаміноксидази, резерпін), і серцеві глікозиди можуть посилювати ефекти карведилолу. Тому дозу цих препаратів і Коріолу® потрібно підбирати з обережністю.

### ***Фармакокінетичні взаємодії.***

**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. Карведилол не впливав на внутрішньовенно введений дигоксин.

### ***Індуктори або інгібітори Р-глікопротеїну, CYP2D6, CYP2D9.***

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 під дією індукторів або інгібіторів Р-глікопротеїну.

Інгібітори, як і індуктори CYP2D6 та CYP2D9, можуть стереоселективно змінювати системний або пресистемний метаболізм карведилолу, збільшуючи або зменшуючи концентрацію R- та S-карведилолу у плазмі крові.

### ***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.

### ***$\beta$ -агоністи бронходилататорів.***

Некардіоселективні  $\beta$ -блокатори протидіють ефектам  $\beta$ -агоністам бронходилататорів, тому такі пацієнти потребують ретельного нагляду.

**Стимулятори та інгібітори метаболізму в печінці:** рифампіцин знижує концентрації карведилолу у плазмі крові приблизно на 70 %. Циметидин збільшує AUC приблизно на 30 %, але не спричиняє жодних змін  $C_{max}$ . Підвищена увага може бути потрібна тим, хто приймає стимулятори оксидаз змішаної функції, наприклад, рифампіцин, оскільки рівні карведилолу у сироватці крові можуть бути знижені, або інгібітори оксидаз змішаної функції, наприклад, циметидин, оскільки рівні у сироватці крові можуть бути підвищеними. Однак на основі відносно малого впливу циметидину на рівні препарату карведилолу є мінімальною імовірність будь-якої клінічно важливої взаємодії.

*Препарати, що зменшують катехоламіни:* за пацієнтами, які приймають і препарати з  $\beta$ -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.

*Циклоспорин:* два дослідження за участю пацієнтів з нирковою та серцевою трансплантацією, які отримували циклоспорин перорально, показали збільшення концентрації циклоспорину у плазмі крові після початку лікування карведилолом. Припускають, що карведилол збільшує вплив перорального циклоспорину приблизно на 10–20 %. Щоб підтримати терапевтичний рівень циклоспорину, потрібно було зменшити дозу циклоспорину в середньому на 10–20 %. Механізм взаємодії невідомий, але може бути задіяне інгібування кишкового Р-глікопротеїну карведилолом. Через значну міжсуб'єктну варіабельність 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.

#### *Антиаритмічні препарати.*

Спостерігалися окремі випадки порушення провідності (рідко – з гемодинамічним порушенням), коли карведилол та дилтіазем вводили паралельно. Для інших препаратів з  $\beta$ -блокуючими властивостями, якщо карведилол призначено перорально з блокаторами кальцієвих каналів на зразок верапамілу чи дилтіазему, рекомендується проводити ЕКГ та моніторинг артеріального тиску. Ці препарати не слід вводити внутрішньовенно.

Необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнта при одночасному застосуванні карведилолу та аміодарону (перорально) або антиаритмічних препаратів I класу. Невдовзі після початку лікування  $\beta$ -блокаторами повідомлялося про розвиток брадикардії, зупинку серця, фібриляцію шлуночків у пацієнтів, які одночасно застосовували аміодарон. Існує ризик розвитку серцевої недостатності у випадку проведення супутньої внутрішньовенної терапії антиаритмічними препаратами класів Ia або Ic.

Дослідження *in vitro* з мікросомами печінки людини показало, що аміодарон та десетиламідарон пригнічують окислення R та S-карведилолу. Найнижча концентрація R та S-карведилолу була значно збільшена 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  $\beta$ -блокаторної активності у пацієнтів, які отримують комбінацію карведилолу та аміодарону.

#### *Інші антигіпертензивні препарати.*

Як і інші препарати з  $\beta$ -блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад, антагоністи  $\beta_1$ -рецепторів) або можуть призвести до артеріальної гіпотензії стосовно свого профілю побічних ефектів.

#### Фармакодинамічні взаємодії.

*Інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби:* препарати з  $\beta$ -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.

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

*Дигідропіридини.*

При одночасному застосуванні дигідропіридинів та карведилолу слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтом, оскільки повідомлялося про випадки розвитку серцевої недостатності та тяжкої артеріальної гіпотензії.

*Нітрати.*

Посилюють гіпотензивний ефект.

*НПЗП, естрогени та кортикостероїди.*

Одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), естрогенів, кортикостероїдів і бета-адренергічних блокаторів може призвести до підвищення артеріального тиску та погіршення контролю артеріального тиску, що затримує в організмі воду та натрій.

*Симпатоміметики,  $\alpha$ -міметики та  $\beta$ -міметики.*

При одночасному застосуванні існує ризик розвитку артеріальної гіпертензії та вираженої брадикардії.

*Ерготамін.*

При одночасному застосуванні посилюється вазоконстрикція.

*Міорелаксанти.*

При комбінації карведилолу з міорелаксантами посилюється нейром'язова блокада.

*Похідні ксантину.*

Слід з обережністю застосовувати з похідними ксантину (амінофілін, теофілін) – через зменшення  $\beta$ -адреноблокуючої дії.

*Анестетики*: слід бути дуже обережними під час анестезії через синергічні негативні інотропічні та гіпертензивні ефекти карведилолу та анестетиків.

### ***Особливості застосування.***

*Артеріальна гіпотензія.*

Лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам зі зниженим артеріальним тиском.

*Ортостатична гіпотензія.*

Особливо на початку лікування Коріолом® і при збільшенні дози може виникати ортостатична гіпотензія із запамороченням та вертиго, іноді також з непритомністю. На найбільший ризик наражаються пацієнти із серцевою недостатністю, пацієнти літнього віку, а також пацієнти, які приймають інші гіпотензивні засоби або діуретики. Ці ефекти можна попередити застосуванням низької початкової дози Коріолу®, ретельним збільшенням підтримуючої дози та прийомом препарату після їди. Пацієнтам потрібно розповісти про заходи для уникнення ортостатичної гіпотензії (обережність при вставанні; при появі запаморочення пацієнт має сісти або лягти).

#### *Припинення лікування.*

Лікування карведилолом не слід різко припиняти, особливо у пацієнтів, які страждають на ішемічну хворобу серця.

При різкому припиненні лікування Коріолом® (так само, як і іншими β-блокаторами) може виникати пітливість, тахікардія, задишка та посилення стенокардії. Повідомлялося про серйозне загострення стенокардії і виникнення інфаркту міокарда та шлуночкових аритмій у пацієнтів зі стенокардією після різкого припинення терапії β-адреноблокаторами. Дозу необхідно зменшувати поступово протягом 1–2 тижнів.

Якщо лікування було тимчасово припинено більше ніж на 2 тижні, його поновлення слід проводити, починаючи з найнижчої дози.

#### *Хронічна серцева недостатність.*

У більшості випадків пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю карведилол необхідно призначати додатково до терапії діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), дигіталісом та/або вазодилататорами. Початок лікування повинен проходити у стаціонарі під наглядом лікаря. Терапію можна розпочинати тільки у тому випадку, якщо при проведенні загальноприйнятої базової терапії стан пацієнта є стабільним протягом щонайменше 4 тижнів. Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю, дефіцитом солей або дегідратацією, пацієнтам літнього віку або з низьким основним рівнем артеріального тиску протягом приблизно 2 годин після прийому першої дози або після підвищення дози необхідний постійний нагляд, оскільки можливий розвиток артеріальної гіпотензії. Артеріальну гіпотензію, що виникла внаслідок надмірного розширення судин, спочатку лікують зменшенням дози діуретиків, а якщо симптоми не зникають, то можна зменшити дозу будь-якого інгібітору АПФ. На початку лікування або під час збільшення дози препарату може погіршитися перебіг серцевої недостатності або виникнути затримка рідини. У такому разі необхідно збільшити дозу діуретика. Однак у деяких випадках може виникнути необхідність зменшення дози або відміни препарату. Дозу карведилолу не слід збільшувати, поки симптоми, пов'язані з погіршенням перебігу серцевої недостатності або артеріальною гіпотензією внаслідок надмірного розширення судин, не будуть контрольованими.

Карведилол слід з обережністю призначати хворим із хронічною серцевою недостатністю, які приймають дигіталіс, оскільки ця комбінація подовжує атріовентрикулярну провідність.

Карведилол може спричиняти брадикардію. Якщо ЧСС становить < 55 уд/хв і виникають симптоми, пов'язані з брадикардією, дозу препарату необхідно зменшити.

Оскільки карведилолу притаманний негативний дромотропний ефект, його з обережністю слід призначати пацієнтам з блокадою серця першого ступеня.

### *Порушення функції нирок.*

У пацієнтів із серцевою недостатністю та низьким артеріальним тиском (систолічний < 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. У пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають такі фактори ризику, необхідно контролювати функцію нирок під час титрування дози карведилолу. Якщо спостерігається значне погіршення функції нирок, дозу карведилолу необхідно зменшити або припинити лікування.

### *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. 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.

### *Цукровий діабет і гіпертиреоз.*

β-блокатори уповільнюють частоту серцевих скорочень і тому можуть маскувати гіпоглікемію у пацієнтів з цукровим діабетом і тиреотоксикоз у пацієнтів із захворюванням щитовидної залози. У пацієнтів із серцевою недостатністю на тлі цукрового діабету може відбуватися зниження або збільшення рівня глюкози у крові.

### *Антиаритмічні засоби.*

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.

### *Тиреотоксикоз.*

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

### *Загальна анестезія.*

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.

### *Порушення функції печінки.*

Карведилол у дуже рідкісних випадках може спричинити погіршення функції печінки. При підозрі клінічного погіршення потрібно перевірити функцію печінки. У разі печінкової недостатності пацієнтові слід припинити приймати Коріол®. Як правило, після припинення лікування відбувається нормалізація функції печінки.

### *Хронічне обструктивне захворювання легенів.*

β-блокатори можуть посилювати бронхіальну обструкцію; тому пацієнтам із хронічним



захворюванням легенів не рекомендується застосовувати ці препарати. У виняткових випадках Коріол® можна призначати пацієнтам зі слабо вираженим захворюванням легенів при неефективності інших препаратів; проте при цьому необхідно здійснювати ретельне спостереження. Важливо, щоб ці пацієнти приймали найменшу ефективну дозу Коріолу®. При появі ознак обструкції дихальних шляхів лікування Коріолом® потрібно одразу припинити.

#### *Захворювання периферичних судин і синдром Рейно.*

Карведилол з обережністю застосовувати пацієнтам із захворюваннями периферичних судин і синдромом Рейно, тому що β-блокатори можуть посилювати симптоми захворювання.

#### *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 β-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.

#### *Стенокардія Принцметала.*

У хворих на стенокардію Принцметала невибіркові β-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (α<sub>1</sub>-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але немає достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).

#### *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.

#### *Реакції гіперчутливості.*

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

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

Безпеку та ефективність Коріолу® у пацієнтів віком до 18 років не вивчали, тому Коріол® не рекомендується застосовувати таким пацієнтам.

#### *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.

Пацієнтам не рекомендується протягом лікування вживати алкогольні напої, тому що алкоголь може посилювати ефекти карведилолу.

Оскільки препарат містить сахарозу, це слід врахувати хворим на цукровий діабет.

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

Клінічних даних щодо впливу карведилолу у період вагітності недостатньо. Результати експериментів на тваринах не дають змоги оцінити вплив у період вагітності, вплив на розвиток плода та вплив на дитину після народження. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

$\beta$ -блокатори чинять небезпечний фармакологічний вплив на плід. Вони можуть спричиняти у плода гіпотонію, брадикардію та гіпоглікемію.

Коріол® протипоказаний у період вагітності.

Оскільки існує можливість, що карведилол проникає у грудне молоко, на період лікування Коріолом® слід припинити годування груддю.

### ***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.***

Для уповільнення абсорбції та попередження ортостатичних ефектів Коріол® потрібно приймати після їди. Дозу підбирати індивідуально. Лікування потрібно розпочинати з низьких доз, 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 або 2 тижнів.

Якщо лікування переривалося більше ніж на 2 тижні, його відновлення потрібно розпочинати з найнижчої дози.

### ***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 2 днів лікування дозу слід збільшити до 25 мг вранці (1 таблетка по 25 мг) 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 слабо 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 пацієнтів з масою тіла більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на добу.

#### 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*

Для пацієнтів із систолічним артеріальним тиском більше 100 мм рт. ст. особливі зміни дози не потрібні (див. також розділ «Особливості застосування»).

\* 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 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 β-адреноміметики у вигляді аерозолі (при неефективності – внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно. При судомх 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.***

Частота побічних реакцій оцінюється таким чином:

дуже часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$ ,  $<10\%$ ), нечасто ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ), рідко ( $\geq 0,01\%$ ,  $<1\%$ ), дуже рідко, включаючи окремі випадки ( $0,01\%$ ).

#### *Інфекції та інвазії:*

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

#### *З боку імунної системи:*

дуже рідко – підвищена чутливість (алергічна реакція).

#### *З боку центральної нервової системи:*

часто – головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність;

рідко – депресія, порушення сну, парестезія, вертиго.

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

часто – гіпотензія, постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцебиття, серцева недостатність, набряки;

рідко – порушення периферичного кровотоку (холодні кінцівки, хвороба периферичних судин, переміжна кульгавість та хвороба Рейно), ортостатичні реакції, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, погіршення серцевої недостатності, стенокардія.

#### *З боку дихальної системи:*

часто – задишка, набряк легень, бронхіальна астма;

рідко – закладеність носа.

#### *З боку системи травлення:*

часто – нудота, діарея, абдомінальний біль;

рідко – сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена.

#### *З боку шкіри:*

нечасто – висипання; свербіж; кропив'янка; реакції, що нагадують плескатий лишай; підвищене

потовиділення; поява псоріатичних бляшок або загострення псоріазу; алопеція; алергічна екзантема; дерматит, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона.

*З боку органів зору:*

рідко – зниження слюзовиділення, порушення зору, подразнення очей.

*Метаболічні порушення:* збільшення маси тіла, гіперволемія, затримка рідини.

*З боку опорно-рухового апарату:*

рідко – біль у кінцівках, артралгія, судоми.

*З боку сечостатевої системи:*

рідко – порушення сечовипускання, імпотенція;

дуже рідко – порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок.

*З боку гепатобіліарної системи:*

рідко – дискінезія, реакції у вигляді гострої печінкової недостатності і порушення печінкової функції у хворих із генералізованим атеросклерозом.

*Лабораторні показники:*

рідко – підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові; тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зниження рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом; гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія.

*Інші побічні ефекти:*

рідко – грипоподібні симптоми, підвищення температури, еректильна дисфункція;

дуже рідко – гіпестезія, анафілактичні реакції, прояви латентного діабету, посилення симптомів наявного діабету, пригнічений настрій, астенія, біль.

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.

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.

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

Блокатори бета-адренергічних рецепторів можуть викликати прояв прихованого діабету, загострення діабету та пригнічення регуляції глюкози в крові.

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

**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'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.