

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КОРІОЛ®**

**(CORYOL®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* карведилол;

1 таблетка містить 3,125 мг або 6,25 мг карведилолу;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 3,125 мг: круглі, дещо двоопуклі, білого кольору таблетки з фаскою;

таблетки по 6,25 мг: овальні, дещо двоопуклі, білого кольору таблетки, з рискою з одного боку та з міткою «S2» з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Блокатори  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів.

Код АТХ C07A G02.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

### Механізм дії

Карведилол – це неселективний бета-блокатор з судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості.

### Фармакодинамічні ефекти

Активний інгредієнт, карведилол, є рацематом; енантіомери відрізняються за своїми ефектами та метаболізмом. S(-) енантіомер має блокуючу активність проти  $\alpha_1$ - та бета-адренорецепторів, а R( ) енантіомер має блокуючу активність тільки проти  $\alpha_1$ -

адренорецепторів. Унаслідок кардіонеселективної блокади бета-адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Унаслідок блокади альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів він спричиняє розширення периферичних судин і знижує їх опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю карведилол сприяє підвищенню лівошлуночкового викиду крові та покращує симптоми хвороби. Подібні ефекти відзначалися у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка. Карведилол не має ефекту справжнього симпатоміметика, та, як і пропранолол, має мембраностабілізуючі властивості. Знижується активність реніну у плазмі, затримка рідини є рідкісним явищем.

Певні властивості традиційних бета-адреноблокаторів, схоже, не притаманні деяким судинорозширювальним бета-адреноблокаторам, 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 та серцебиття проявляється через 1–2 години після прийому препарату.

У пацієнтів з гіпертензією та нормальною функцією нирок карведилол знижує судинний опір нирок. Не відбувається жодних значних змін гломерулярної фільтрації, потоку плазми крізь нирки та виділення електrolітів.

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 є ефективним засобом у пацієнтів з нирковою гіпертензією. Те ж саме стосується пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, пацієнтів на гемодіалізі або після трансплантації нирки. Карведилол викликає поступове зниження артеріального тиску як у дні діалізу, так і в недіалізні дні, а ефекти зниження артеріального тиску порівнянні з тими, що спостерігаються у пацієнтів з 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.

### Всмоктування.

Після перорального введення капсули по 25 мг здоровим пацієнтам карведилол швидко всмоктується з максимальною концентрацією  $C_{\max}$  у плазмі крові 21 мг/л, що досягається приблизно через 1,5 години ( $t_{\max}$ ). Значення  $C_{\max}$  лінійно залежать від дози. Після перорального застосування карведилол піддається широкому метаболізму при першому проходженні, що призводить до абсолютної біодоступності близько 25 % у здорових осіб чоловічої статі. Карведилол є рацематом, і S-(-)-енантіомер, схоже, метаболізується швидше, ніж R-(+)-енантіомер, демонструючи абсолютну біодоступність для перорального застосування 15 % порівняно з 31 % для R-(+)-енантіомеру. Максимальна плазматична концентрація R-карведилолу приблизно в 2 рази вище, ніж концентрації S-карведилолу.

Дослідження *in vitro* показали, що карведилол є субстратом впливового транспортера Р-глікопротеїну. Роль Р-глікопротеїну в розподілі карведилолу також була підтверджена *in vivo* у здорових осіб.

Їжа не впливає на біодоступність, час перебування або максимальну сироваткову концентрацію, хоча час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові затримується.

### Розподіл.

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

### Біотрансформація.

У людини карведилол інтенсивно метаболізується в печінці шляхом окислення та кон'югації до різноманітних метаболітів, які переважно виводяться з 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. Результати дослідження *in vitro* показали, що різні ізоферменти цитохрому Р450 можуть брати участь у процесах окислення та гідроксилювання, включаючи CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, CYP2C9, а також CYP1A2.

Дослідження у здорових добровольців та у пацієнтів показали, що R-енантіомер переважно метаболізується CYP2D6. S-енантіомер переважно метаболізується за допомогою 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 популяційних фармакокінетичних дослідженнях, тоді як інші дослідження не підтвердили це спостереження. Було зроблено висновок, що генетичний поліморфізм CYP2D6 може мати обмежене клінічне значення.

#### Елімінація.

Після одноразового перорального прийому 50 мг карведилолу приблизно 60 % виділяється у жовч і виводиться з фекаліями у вигляді метаболітів протягом 11 днів. Після одноразової пероральної дози лише близько 16 % виводиться з сечею у вигляді карведилолу або його метаболітів. Виділення незміненого препарату з сечею становить менше 2 %. Після внутрішньовенної інфузії 12,5 мг здоровим добровольцям плазмовий кліренс карведилолу досягає приблизно 600 мл/хв, а період напіввиведення приблизно 2,5 години. Період напіввиведення з капсули 50 мг, який спостерігався у тих самих осіб, становив 6,5 годин, що дійсно відповідає періоду напіввиведення з капсули. Після перорального введення загальний кліренс S-карведилолу приблизно в два рази більший, ніж у 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 малоймовірно.

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 діалізу 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 ( $\geq 200$  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 артеріальна гіпертензія. Коріол® можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими протигіпертонічними препаратами (особливо з тіазидними діуретиками);
- хронічна стабільна стенокардія;
- хронічна стабільна серцева недостатність (як доповнення до стандартної терапії діуретиками, дигоксином або інгібіторами АПФ), для запобігання прогресуванню захворювання у пацієнтів із серцевою недостатністю II-III класу за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська Серцева Асоціація).

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до карведилолу або до будь-якої з речовин препарату.
- Декомпенсована серцева недостатність – серцева недостатність IV класу за класифікацією NYHA, яка вимагає внутрішньовенного введення інотропних засобів.
- Нестабільна серцева недостатність.
- Атріовентрикулярна блокада II-III ступеня (якщо не встановлений постійний кардіостимулятор).
- Супутнє внутрішньовенне введення верапамілу, дилтіазему або інших антиаритмічних засобів (особливо антиаритмічних засобів класу I).
- Тяжка брадикардія (ЧСС < 50 ударів на хвилину).

- Синдром слабкості синусного вузла (включаючи синоатріальну блокаду).
- Кардіогенний шок.
- Серцева недостатність, яка потребує внутрішньовенного введення позитивних ізотропних засобів та/або діуретиків.
- Тяжка гіпотензія (сistolічний тиск крові < 85 мм рт. ст.).
- Легенева гіпертензія.
- Легеневе серце.
- Наявність в анамнезі бронхіальної астми або бронхоспазму.
- Клінічно виражена печінкова недостатність.
- Супутнє застосування інгібіторів MAO (за винятком інгібіторів MAO-B).
- Метаболічний ацидоз.
- Феохромоцитома.
- Стенокардія Принцметала.
- Обструктивні захворювання дихальних шляхів.
- Непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або глюкозо-галактозна мальабсорбція.
- 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 до 20 % була показана в деяких дослідженнях на здорових добровольцях та пацієнтах 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 внутрішньовенне введення дигоксину.

**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.* 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 енантіомеру R ( ) на 77 %, та нестатистичне збільшення AUC S (-) енантіомеру 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 клонідином, 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 бета<sub>1</sub>-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 із 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 (сistolічний < 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 це може бути пов'язано із погіршенням контролю рівня глюкози в крові, або ранні ознаки

гострої гіпоглікемії можуть бути замасковані або 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-блокуючі 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 виклику, 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 тяжкі 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. Карведилол 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»)).

*Одночасне застосування дебризоквіну.*

Пацієнти з низьким метаболізмом дебризоквіну вимагають обережності на початку лікування.

*Феохромоцитома.*

У пацієнтів 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 в цьому стані немає. Тому слід бути обережним при призначенні карведилолу пацієнтам, які підозрюють наявність феохромоцитом.

*Стенокардія Принцметала.*

У хворих на стенокардію Принцметала невибіркові бета-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (альфа<sub>1</sub>-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але не має 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.

*Діти.*

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

*Важлива інформація щодо допоміжних речовин препарату*

До складу препарату входить сахароза і лактоза. Цей препарат не слід приймати пацієнтам з наступними порушеннями: непереносимість фруктози, дефіцит лактази, галактоземія, синдром порушення абсорбції глюкози-галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність

Отримано недостатньо клінічних даних про вплив карведилолу у період вагітності.

Коріол® протипоказаний у період вагітності.

β-блокатори зменшують перфузію плаценти, що може призвести до внутрішньоутробної

загибелі плоду та передчасних пологів. Крім того, небажані ефекти (особливо гіпоглікемія та брадикардія) можуть виникнути у плода та новонародженого. Існує підвищений ризик серцевих та легеневих ускладнень у новонародженого у постнатальний період. Дослідження на тваринах не показали доказів тератогенності карведилолу.

#### Годування груддю

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

Виділення карведилолу у жіноче молоко не встановлено. Однак більшість бета-адреноблокаторів, зокрема ліпофільні сполуки, проникатимуть у грудне молоко людини, хоча в різній мірі. Грудне вигодовування протипоказане.

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

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилося.

Через різні реакції, що виникають у окремих пацієнтів (наприклад, запаморочення, втома), їх здатність керувати автомобілем, працювати з механізмами або виконувати завдання, що вимагають постійної уваги, може бути порушена. Це особливо важливо на початку лікування або збільшення дози, зміні лікування або при одночасному вживанні алкоголю.

## ***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 слід поступово збільшувати до досягнення оптимального клінічного ефекту. Після прийому першої дози та після кожного збільшення дози рекомендується вимірювати артеріальний тиск у положенні стоячи через 1 годину після введення для виключення можливої гіпотензії.

Лікування препаратом Коріол® слід припиняти поступово шляхом зниження доз протягом

1-2 тижнів. Це особливо важливо для пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо лікування призупинити більше ніж на 1 тиждень, то його слід поновити з призначення найнижчої дози.

#### Есенціальна артеріальна гіпертензія

Початкова доза препарату Коріол® становить 12,5 мг вранці, після сніданку, або 6,25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Після 2 днів лікування дозу можна збільшити до 25 мг вранці або

12,5 мг 2 рази на добу. Знов дозу можна збільшити через 14 днів до 25 мг 2 рази на добу.

Максимальна разова доза препарату Коріол® при лікуванні артеріальної гіпертензії становить 25 мг, максимальна добова доза – не вище 50 мг.

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

#### Хронічна стабільна стенокардія

Початкова доза препарату Коріол® становить 12,5 мг 2 рази на добу (вранці і ввечері), після прийому їжі. Через 2 дні лікування дозу можна збільшити до 25 мг двічі на добу.

Максимальна доза препарату Коріол® при лікуванні хронічної стабільної стенокардії становить 25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері).

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

#### Хронічна стабільна серцева недостатність

Коріол® рекомендується для лікування стабільної хронічної серцевої недостатності легкого, помірного та важкого ступеня у якості додаткової терапії до таких стандартних препаратів як діуретики, інгібітори АПФ або серцеві глікозиди. Його також можна призначати пацієнтам, які не переносять інгібітори АПФ. Пацієнтам можна призначати Коріол® тільки після збалансування доз діуретиків, інгібітору АПФ та серцевих глікозидів (якщо призначено).

Дозу слід підбирати індивідуально. За пацієнтом слід встановити ретельний медичний нагляд протягом перших 2-3 годин після прийому початкової дози або після збільшення дози, та перевіряти на переносимість препарату. Якщо частота серцевих скорочень пацієнта знижується до величини менше 55 ударів за хвилину, дозу препарату Коріол® слід зменшити. Якщо з'являються симптоми гіпотензії, то спочатку слід вирішити питання про зменшення дози діуретику або інгібітору АПФ, а якщо ці заходи є недостатніми, то зазвичай потрібно зменшити дозу препарату Коріол®.

На початку лікування препаратом Коріол® або після збільшення дози, може виникати перехідне загострення серцевої недостатності. У такому випадку слід збільшити дозу діуретику. Іноді необхідно тимчасово зменшити дозу препарату Коріол® або навіть припинити прийом. Як тільки клінічний стан стабілізується, можна поновити лікування Коріолом® або збільшити дозу.

Початкова доза у перші два тижні становить по 3,125 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері). Дозу можна збільшувати з інтервалом 2 тижні до 6,25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері), потім до 12,5 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) та до 25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) за умови, якщо пацієнт добре переносить попередньо призначену дозу. Пацієнт повинен приймати найвищу підтримуючу дозу, яку він переносить. Максимальна добова доза становить 25 мг 2 рази на добу для всіх пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю та для пацієнтів з застійною серцевою недостатністю легкого чи помірного ступеня з масою тіла менше 85 кг і 50 мг 2 рази на добу для пацієнтів з масою тіла понад 85 кг.

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

### *Пацієнти літнього віку*

Жодного коригування дози не потрібно.

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Коріол® не рекомендується пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

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»).

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування Коріолу® дітям не встановлені, тому застосовування препарату дітям протипоказано.

## ***Передозування.***

### *Симптоми та прояви*

У випадку передозування можливі виражена гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка синуса та зупинка серця. Також можуть бути проблеми з диханням, бронхоспазм, блювання, розлади свідомості та генералізовані судоми.

### *Лікування*

Пацієнти повинні перебувати під наглядом за вищезазначеними ознаками та симптомами та лікуватися відповідно до найкращого судження лікуючих лікарів та відповідно до стандартної практики для пацієнтів з передозуванням бета-блокаторів (наприклад, атропін, трансвенозна стимуляція, глюкагон, інгібітор фосфодіестерази, такий як амринон або мілрінон, бета-симпатоміметики).

Промивання шлунка або індукований блювання може бути корисним протягом перших кількох годин після прийому всередину.

У випадках сильного передозування з симптомами шоку підтримувальне лікування, як описано, слід продовжувати протягом достатньо тривалого періоду часу, тобто до стабілізації стану пацієнта, оскільки можна очікувати тривалого періоду напіввиведення та перерозподілу карведилолу з глибоких відділів.

Карведилол не можна вивести за допомогою діалізу.

## ***Побічні реакції.***

Ризик більшості побічних реакцій, пов'язаних із карведилолом, є подібним для усіх показань. 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 титрування дози карведилолу може спостерігатися погіршення серцевої недостатності та затримка рідини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Про серцеву недостатність дуже часто повідомлялося як про побічну реакцію 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 та дифузними судинними захворюваннями та/або основною нирковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Оскільки ці події повідомляються з популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту та/або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням карведилолу.

*Порушення обміну речовин та харчування.* Як клас, блокатори b-адренергічних рецепторів можуть спричинити прояв прихованого діабету, погіршення маніфестного діабету та пригнічення протирегуляції 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.

#### 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.**

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері, по 4 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.