

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.08.2017 № 920
Реєстраційне посвідчення
№ UA/4128/01/01
№ UA/4128/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
03.11.2011 № 2405
N UA/4128/01/01
N UA/4128/01/04

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 α - і β -адренорецепторів.

Код АТХ C07A G02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Активний інгредієнт, карведилол, є рацематом; енантіомери відрізняються за своїми ефектами та метаболізмом. S(-) енантіомер має блокуючу активність проти α_1 - та β -адренорецепторів, а R(+) енантіомер має блокуючу активність тільки проти α_1 -адренорецепторів. Унаслідок кардіонеселективної блокади β -адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневих артеріях та у правому передсерді. Унаслідок блокади α_1 -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. Деякі з обмежень традиційних β -адреноблокаторів, схоже, не поділяють деякі судиннорозширювальні β -адреноблокатори, такі як карведилол. Вплив на артеріальний тиск та серцевиття проявляється через 1-2 години після прийому препарату.

У пацієнтів з гіпертензією та нормальною функцією нирок карведилол знижує судинний опір

Узгоджено з матеріалами

нирок. Не відбувається жодних значних змін гломерулярної фільтрації, потоку плазми крізь нирки та виділення електролітів. Підтримується потік периферичної крові, таким чином дуже рідко має місце явище холодних кінцівок, яке часто спостерігається під час лікування β -блокаторами.

Як правило, карведилол не впливає на рівні ліпопротеїну в сироватці крові.

Порушення функції нирок

Кілька відкритих досліджень показали, що карведилол є ефективним засобом у пацієнтів з нирковою гіпертензією. Те ж саме стосується пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю або тих, хто перебуває 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.

На підставі результатів, отриманих у порівняльних дослідженнях на пацієнтах, які перебували на гемодіалізі, було зроблено висновок, що карведилол був більш ефективним, ніж блокатори кальцієвих каналів, і краще переносився.

Карведилол знижує захворюваність та смертність у хворих на діалізі з дилатаційною кардіоміопатією. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань, що включав велику кількість пацієнтів (> 4000) з легким та помірним хронічним захворюванням нирок, підтверджує лікування карведилолом пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка з або без симптоматичної серцевої недостатності, щоб зменшити показники всіх причин смертності а також події, пов'язані з серцевою недостатністю.

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 плазмова концентрація R-карведилолу приблизно в 2 рази вище, ніж концентрації S-карведилолу.

Дослідження *in vitro* показали, що карведилол є субстратом впливального 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 %. Обсяг розподілу коливається від 1,5 до 2 л/кг і збільшується у пацієнтів з цирозом печінки.

Метаболізм

У людини карведилол інтенсивно метаболізується в печінці шляхом окислення та кон'югації до різноманітних метаболітів, які переважно виводяться з жовчю.

Фармакокінетичні дослідження на людях 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 на людях 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доповіді

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.

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 іотропних засобів та/або діуретиків.
- Тяжка гіпотензія (систолический 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 і період годування грудьми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Деякі антиаритмічні, наркотичні, гіпотензивні засоби, препарати для лікування стенокардії, інші β-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 до 20 % була показана в деяких дослідженнях на здорових добровольцях та пацієнтах із серцевою недостатністю. Значно більший ефект

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

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 внутрішньовенне введення дигоксину.

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 за допомогою 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 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.

β-агоністи бронходилататорів.

Некардіоселективні β-блокатори протидіють ефектам β-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 β-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 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.

Антиаритмічні препарати.

Спостерігалися окремі випадки порушення провідності (рідко – з гемодинамічним порушенням), коли карведилол та дилтіазем вводили паралельно. Для інших препаратів з β-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 І класу. Невдовзі після початку лікування β-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 β -блокаторної активності у пацієнтів, які отримують комбінацію карведилолу та аміодарону.

Інші антигіпертензивні препарати.

Як і інші препарати з β -блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є антигіпертензивними за дією (наприклад, антагоністи β_1 -рецепторів) або можуть призвести до артеріальної гіпотензії стосовно свого профілю побічних ефектів.

Фармакодинамічні взаємодії.

Інсулін або пероральні гіпоглікемічні засоби: препарати з β -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 β -блокуючими властивостями може посилити ефекти зниження тиску крові та частоти серцевих скорочень. При завершенні супутнього лікування препаратами з β -блокуючими властивостями та клонідином, першим слід припинити прийом β -блокуючого препарату. Потім, через кілька днів, можна припинити терапію клонідином шляхом поступового зниження дозування.

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 β -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.

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 та кортикостероїдів) та бета-адренергічних блокаторів може призвести до підвищення артеріального тиску та погіршення контролю артеріального тиску, що затримує в організмі воду та натрій.

Симпатоміметики, α -міметики та β -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 β -адреноблокуючої дії.

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

Дигоксин.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доповіді

Особливості застосування.

Артеріальна гіпотензія.

Препарат 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 та 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 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 дромotropний ефект, його з обережністю слід призначати пацієнтам з блокадою серця першого ступеня.

Порушення функції нирок.

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. 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.

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.

Цукровий діабет

Удоджено з матеріалами
реєстраційного доось

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, регулярний моніторинг рівня глюкози в крові потрібен діабетикам, коли карведилол починається або підвищується титрація, а гіпоглікемічна терапія відповідно коригується (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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.

Брадикардія.

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

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 препарат з обережністю застосовують пацієнтам із псоріазом, оскільки він може посилити шкірні реакції.

Стенокардія Принцметала.

У хворих на стенокардію Принцметала невибіркові β-адреноблокатори можуть спричинити біль у грудях (α1-адреноблокуючий ефект карведилолу може запобігти цьому, але не має достатнього клінічного досвіду застосування карведилолу при стенокардії Принцметала).

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.

Згідно з матеріалами
реєстраційного довід.

64 X

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.

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.

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 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.

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.

Вагітність

Отримано недостатньо клінічних даних про вплив карведилолу у період вагітності. Результати експериментів на тваринах є недостатніми для оцінки впливу у період вагітності, впливу на розвиток плода та впливу на дитину після народження. Потенційний ризик для людини залишається невідомим. β-блокатори чинять небезпечний фармакологічний вплив на плід. Вони можуть спричинити у плода гіпотонію, брадикардію та гіпоглікемію.

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 сурів.

Екскреція карведилолу у жіноче молоко не встановлена. Однак більшість β-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. Пацієнтам з серцевою недостатністю Коріол® слід приймати під час прийому їжі для уповільнення швидкості абсорбції та зниження частоти появи ортостатичної гіпотензії.

Дозу слід підбирати індивідуально. Лікування слід розпочинати з низьких доз, які слід поступово збільшувати до досягнення оптимального клінічного ефекту. Після прийому першої дози та після

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось

кожного збільшення дози рекомендується вимірювати артеріальний тиск у положенні стоячи через 1 годину після введення для виключення можливої гіпотензії.

Лікування препаратом Коріол® слід припинити поступово шляхом зниження доз протягом 1-2 тижнів.

Якщо лікування призупинити більше ніж на 2 тижні, 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 (1 таблетка 25 мг) 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 тяжкого 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 для пацієнтів з масою тіла до 85 кг становить 25 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) та 50 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) для пацієнтів з масою тіла понад 85 кг.

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

Жодного коригування дози не потрібно для пацієнтів із систолічним артеріальним тиском понад 100 мм рт. ст. (також див. розділ «Особливі попередження та застереження при застосуванні»).

Діти.

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

Узгоджено з матеріалами

не встановлені, тому застосування

Передозування.

Симптоми та прояви

У випадку передозування можливі виражена гіпотензія, брадикардія, серцева недостатність, кардіогенний шок 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 β -блокаторів (наприклад, атропін, трансвенозна стимуляція, глюкагон, інгібітор фосфодіестерази, такий як амризон або мілрінон, β -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.

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,

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії, 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 титрування дози карведилолу може спостерігатися погіршення серцевої недостатності та затримка рідини.

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.

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.

Як клас, блокатори бета-адренергічних рецепторів можуть спричинити прояв прихованого діабету, погіршення маніфестного діабету та пригнічення протирегуляції глюкози в крові.

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

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.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
16.09.2018

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є