

Склад

діюча речовина: 1 таблетка містить карведилолу 12,5 мг;

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

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, дещо двоопуклі білі таблетки з насічкою з одного боку і з позначкою S3 з другого боку.

Фармакотерапевтична група

Блокатори α - і β -адренорецепторів. Код АТС C07A G02.

Фармакодинаміка

Карведилол є неселективним β -блокатором із вазодилататорною 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 α 1- і β -адренорецепторів, тоді як R(+) енантіомер проявляє лише активність, спрямовану на блокування α 1-адренорецепторів. Завдяки кардіонеселективній блокаді β -адренорецепторів він знижує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легеневій артерії та тиск у правому передсерді. Шляхом блокади α 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 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 на артеріальну гіпертензію на фоні 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 β -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. Об'єм розподілу становить приблизно 2 л/кг. Концентрація у плазмі пропорційна до введеної 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 β -блокуючу активність; один з них (4'-гідроксифенілова похідна сполука) має у 13 разів більшу β -блокуючу активність, ніж карведилол. Порівняно з карведилолом активні метаболіти чинять слабку вазодилаторну активність. Метаболізм є стереоселективним; тому рівень R(+) карведилолу в плазмі в 2-3 рази перевищує рівень S(-) карведилолу. Рівні активних метаболітів у плазмі приблизно в 10 разів нижче рівня карведилолу. Період напіввиведення сильно розрізняється: 5-9 годин для R(+) карведилолу та 7-11 годин для S(-) карведилолу.

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

У пацієнтів із цирозом печінки біодоступність карведилолу збільшується у чотири рази, а максимальна концентрація в плазмі в 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.

Показання

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

- Хронічна серцева недостатність.

Протипоказання

- Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якого неактивного інгредієнта цього препарату.
- Бронхіальна астма або хронічні обструктивні захворювання легень, виражена артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск нижче 85 мм рт. ст.), нестабільна серцева недостатність або декомпенсована серцева недостатність, яка вимагає внутрішньовенного вливання інотропних засобів, кардіогенний шок.
- Брадикардія (менш ніж 50 ударів на хвилину у стані спокою), синдром слабкості синусового вузла або атріовентрикулярна блокада II чи III ступеня, за винятком випадків наявності у пацієнта електрокардіостимулятора, стенокардія Принцметала.
- Печінкова недостатність, метаболічний ацидоз і феохромоцитома (у разі відсутності адекватного контролю за допомогою α -блокатора).
- Пацієнтам, яким внутрішньовенно вводять верапаміл або дилтіазем, не слід приймати Коріол через можливу появу тяжкої артеріальної гіпотензії та брадикардії.
- Галактоземія.
- Вагітність і період годування груддю.

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: концентрації дигоксину підвищуються приблизно на 16% при супутньому введенні дигоксину та карведилолу. Як дигоксин, так і карведилол уповільнюють артеріовенозну провідність. Рекомендується підвищений моніторинг рівнів дигоксину на початку, коригуванні чи припиненні прийому карведилолу.

Інсулін чи 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 в крові.

Стимулятори та інгібітори метаболізму в печінці: рифампіцин знижує концентрації карведилолу в плазмі приблизно на 70%. Циметидин збільшує AUC приблизно на 30%, але не викликає жодних змін C_{max}. Підвищена увага може бути потрібна тим, хто приймає стимулятори оксидаз змішаної функції, наприклад, рифампіцин, так як рівні карведилолу в сироватці можуть бути знижені, чи інгібітори оксидаз змішаної функції, наприклад, циметидин, так як рівні в сироватці можуть бути підвищеними. Однак на основі відносно малого впливу циметидину на рівні препарату карведилолу, є мінімальною ймовірність 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 на предмет проявів гіпотензії та/чи тяжкої брадикардії.

Циклоспорин: спостерігалось помірне збільшення середніх мінімальних концентрацій циклоспорину після початку лікування карведилолом 21 пацієнта з трансплантацією нирки, які страждають на хронічне васкулярне відторгнення. Приблизно у 30% пацієнтів дозу циклоспорину слід було знизити з метою підтримки концентрацій циклоспорину в терапевтичному діапазоні, в той же час інші не потребували жодного коригування. В середньому, у цих пацієнтів доза циклоспорину була знижена приблизно на 20%. Через широку внутрішньоособисту варіабельність необхідності коригування дози, рекомендується, щоб концентрації циклоспорину ретельно контролювалися після початку терапії карведилолом, і щоб при необхідності проводилось коригування дози циклоспорину.

Верапаміл, дилтіазем чи інші протиаритмічні препарати: в комбінації з карведилолом можуть збільшити ризик розладів артеріовенозної провідності.

Фармакодинамічні взаємодії

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 бета-блокуючими властивостями та клонідином, першим слід припинити прийом бета-блокуючого препарату. Потім, через декілька днів, можна припинити терапію клонідином шляхом поступового зниження дозування.

Блокатори кальцієвих каналів: спостерігались окремі випадки порушення провідності (рідко з гемодинамічним порушенням), коли карведилол та дилтіазем вводились паралельно. Як і інші препарати з β -блокуючими властивостями, якщо карведилол має бути введений перорально з блокаторами кальцієвих каналів типу верапамілу чи дилтіазему, рекомендується проводити ЕКГ та моніторинг тиску крові. Як і інші препарати з β -блокуючою дією, карведилол може посилити ефект інших супутньо введених препаратів, що є протигіпертензивними за дією (наприклад, антагоністи альфа₁-рецепторів) чи можуть призвести до гіпотензії як частини свого профілю побічних ефектів.

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

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, люди 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 прийманням 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: при різкому припиненні лікування Коріолом (так само, як і іншими β -блокаторами) може виникати пітливість, тахікардія, задишка та посилення стенокардії. На найбільший ризик наражаються ті пацієнти зі стенокардією, у яких може виникнути серцевий напад. Дозу необхідно зменшувати поступово протягом 1–2 тижнів.

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

Серцева недостатність: пацієнти із слабкою або помірною серцевою недостатністю можуть приймати Коріол за умови адекватного контролювання стану препаратами дигіталісу і/або діуретиками. Якщо під час лікування відбудеться посилення серцевої недостатності, то необхідно збільшити дозу діуретика, зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування (див. також дозування при хронічній серцевій недостатності).

У пацієнтів із серцевою недостатністю та значною гіпотензією, ішемічною хворобою серця, дифузним судинним захворюванням і/або захворюванням нирок може (рідко) погіршуватись функція нирок; тому рекомендується проводити ретельне спостереження. Після припинення лікування відбувається нормалізація функції нирок.

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 фоні цукрового діабету може відбуватися зниження або збільшення рівня глюкози в крові.

Тиреотоксикоз: карведилол, як і інші препарати з β-блокуючою дією, може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

Загальна анестезія: при проведенні загальної анестезії пацієнтам, які приймають β-блокатори, необхідно застосовувати препарати, які чинять якомога меншу ізотропну дію, або необхідно спочатку припинити (поступово!) лікування.

Порушення функції печінки: карведилол у дуже рідких 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.

β-блокатори можуть погіршувати клінічний стан при *периферичній артеріальній ангіопатії, псоріазі та анафілактичних реакціях*, а також можуть збільшувати реактивність при проведенні *тестів на алергію*.

β-блокатори можуть посилювати *стенокардію Принцметала*.

Пацієнти з *феохромоцитомою* можуть приймати бета-блокатори, тільки якщо вони спочатку вже почали приймати α-блокатори.

Контактні лінзи: осіб, що носять контактні лінзи слід попередити про можливість зменшення слъозовиділення.

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

Важлива інформація про деякі інгредієнти у складі Коріолу

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Для карведилолу отримано недостатньо клінічних даних про вплив у період вагітності. Результати експериментів на тваринах є недостатніми для оцінки впливу в 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 спричиняти у плода гіпотонію, брадикардію та гіпоглікемію.

Коріол не рекомендується застосовувати у період вагітності.

Оскільки існує можливість, що карведилол проникає в грудне молоко, то протягом лікування Коріолом не рекомендується годувати дитину груддю.

Спосіб застосування та дози

Для уповільнення абсорбції та попередження ортостатичних ефектів Коріол потрібно приймати після їди. Доза підбирається індивідуально. Лікування потрібно розпочинати з низьких доз, які поступово збільшують до досягнення оптимального клінічного ефекту. Після введення першої дози і після кожного збільшення дози рекомендується вимірювати у пацієнта артеріальний тиск у положенні стоячи через 1 годину після введення для виключення можливої гіпотензії.

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

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

Есенціальна гіпертензія

Початкова доза Коріолу становить 12,5 мг вранці після сніданку або по 6,25 мг двічі 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 двічі на добу. Через 14 днів лікування дозу можна знову збільшити до 25 мг двічі на добу.

Максимальна доза Коріолу для лікування гіпертензії становить 25 мг двічі на добу.

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

Хронічна стабільна стенокардія

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

Максимальна доза Коріолу для лікування хронічної стенокардії становить 25 мг двічі на добу.

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

Хронічна серцева недостатність

Коріол рекомендується для лікування стабільної слабко чи помірно вираженої або тяжкої хронічної серцевої недостатності як допоміжний засіб при застосуванні стандартних препаратів, таких як діуретики, інгібітори АПФ або препарати дигіталісу. Коріол можуть також приймати пацієнти, які не переносять інгібітори АПФ. Пацієнту можна призначати Коріол тільки після урівноваження доз діуретика, інгібітора АПФ та дигіталісу (якщо застосовано).

Доза підбирається індивідуально. Протягом перших 2-3 годин після початкового введення 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, то дозу Коріолу необхідно зменшити. Якщо з'являться симптоми артеріальної гіпотензії, то спочатку слід розглянути можливість зниження дози діуретика або інгібітора АПФ; а якщо ці заходи є недостатніми, то 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 двічі на добу. Якщо пацієнт добре переносить цю дозу, то її можна поступово збільшувати (через кожні 2 тижні) до досягнення оптимальної дози. Наступні дози становлять 6,25 мг двічі на добу, потім 12,5 мг двічі на добу і 25 мг двічі на добу. Пацієнтові слід приймати найвищу дозу, яку він добре переносить. Максимальна рекомендована доза становить 25 мг двічі на добу. Для пацієнтів з масою тіла понад 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг двічі 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 понад 100 мм рт. ст. особливі зміни дози не потрібні (див. також розділ "Особливості застосування").

При необхідності застосування дози 3,125 призначають інші препарати карведілолу у відповідних лікарській формі та дозуванні.

Діти

Безпеку та ефективність Коріолу у дітей не вивчали, тому Коріол не рекомендується застосовувати таким пацієнтам.

Передозування

Симптоми: виражене зниження 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 використовувати наступні заходи:

- 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 призначають інгібітори фосфодіестерази. Якщо у клінічній картині передозування домінує артеріальна гіпотензія, вводять норадреналін; його призначають в умовах безперервного моніторингу показників кровообігу.

При резистентній до лікування брадикардії показане застосування штучного водія ритму.

При бронхоспазмі вводять β -адреноміметики у вигляді аерозолу (при неефективності – внутрішньовенно) або амінофілін внутрішньовенно. При судомх внутрішньовенно повільно вводять 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.

Побічні реакції

Частота ПР 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.

Порушення з боку імунної системи: дуже рідко – підвищена чутливість (алергічна реакція).

З боку центральної нервової системи: часто – головний біль, запаморочення, втома; рідко – депресія, порушення сну, парестезія, вертиго.

З боку серцево-судинної системи: часто – постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевиття; рідко – периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності.

З боку дихальної системи: часто – задишка, набряк легень, 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 - висип, зуд, кропив'янка, червоний плескатий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція.

З боку органа зору: рідко – сухість очей, порушення зору, подразнення очей.

Метаболічні порушення: збільшення маси тіла.

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.

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

Інші побічні ефекти: рідко – грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко – анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії.

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

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 7 таблеток у блістері, по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

КРКА, д.д., Ново место.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).