

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит карведилола 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* сахароза, лактоза, повидон K25, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* овальные, несколько двояковыпуклые белые таблетки с насечкой с одной стороны и с пометкой S3 с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов. Код АТС C07A G02.

## **Фармакодинамика**

Карведилол является неселективным  $\beta$ -блокатором с вазодилататорного действием. Он также обладает антиоксидантными и антипролиферативные свойства.

Активный ингредиент карведилол является рацематом; энантиомера различаются по своим эффектами и метаболизмом. S (-) энантиомер имеет активность, направленную на блокирование  $\alpha$ 1- и  $\beta$ -адренорецепторов, тогда как R (+) энантиомер проявляет только активность, направленную на блокирование  $\alpha$ 1-адренорецепторов. Благодаря кардионеселективной блокаде  $\beta$ -адренорецепторов он снижает артериальное давление, частоту сердечных сокращений и сердечный выброс. Карведилол снижает давление в легочной артерии и давление в правом предсердии. Путем блокады  $\alpha$ 1-адренорецепторов он вызывает периферическую вазодилатацию и снижает системное сосудистое сопротивление. Благодаря этим эффектам уменьшается нагрузка на сердечную мышцу и предупреждается развитие стенокардии. У пациентов с сердечной недостаточностью это приводит к увеличению фракции выброса из левого желудочка и уменьшение симптомов болезни. Похожие эффекты отмечались у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Карведилол не проявляет ВСА, и он, так же как и пропранолол, имеет мембраностабилизирующие свойства. Активность ренина в плазме уменьшается, а задержка жидкости в организме происходит редко. Влияние на артериальное давление и частоту сердечных сокращений является наиболее выражены через 1-2 часа после введения.

У больных артериальной гипертензией на фоне здоровых почек карведилол уменьшает почечный сосудистое сопротивление. При этом не возникает существенных изменений клубочковой фильтрации, почечного кровотока и экскреции электролитов. Благодаря поддержке периферического кровотока редко происходит охлаждение конечностей, характерное для лечения  $\beta$ -блокаторами.

Карведилол, как правило, не влияет на уровень липопротеинов в сыворотке крови.

### **Фармакокинетика**

Карведилол после приема внутрь быстро и почти полностью всасывается. Он почти полностью связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет приблизительно 2 л / кг. Концентрация в плазме пропорциональна введенной дозе.

Из-за значительного метаболический распад первого пути в печени (главным образом с помощью печеночных ферментов CYP2D6 и CYP2C9) биодоступность карведилола составляет примерно лишь 30%. Образуются три активных метаболита, проявляющие  $\beta$ -блокирующее активность; один из них (4'-гидроксифенилова производная соединение) имеет в 13 раз большую  $\beta$ -блокирующее активность, чем карведилол. По сравнению с карведилола активные метаболиты оказывают слабое вазодилататорного активность. Метаболизм является стереоселективного; поэтому уровень R (+) карведилола в плазме в 2-3 раза превышает уровень S (-) карведилола. Активных метаболитов в плазме примерно в 10 раз ниже уровня карведилола. Период полувыведения сильно различается: 5-9 часов для R (+) карведилола и 7-11 часов для S (-) карведилола.

У людей пожилого возраста наблюдается увеличение уровня карведилола примерно на 50%.

У пациентов с циррозом печени биодоступность карведилола увеличивается в четыре раза, а максимальная концентрация в плазме в 5 раз превышает соответствующие величины у здоровых людей. У пациентов с нарушенной функции печени биодоступность увеличивается до 80% из-за уменьшен метаболический распад первого пути. Поскольку карведилол выделяется преимущественно с калом, у пациентов с нарушением функции почек маловероятно существенное накопление препарата.

Прием пищи в желудке замедляет скорость абсорбции, но это не влияет на его биодоступность.

## **Показания**

- Эссенциальная гипертензия (как моно-, так и в составе комбинированной терапии).
- Хроническая стабильная стенокардия.
- Хроническая сердечная недостаточность.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активной субстанции или к любому неактивному ингредиенту этого препарата.
- Бронхиальная астма или хронические обструктивные заболевания легких, выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 85 мм рт. Ст.), нестабильная сердечная недостаточность или декомпенсированная сердечная недостаточность, которая требует вливания инотропных средств, кардиогенный шок.
- Брадикардия (менее 50 ударов в минуту в состоянии покоя), синдром слабости синусового узла или блокада II или III степени, за исключением случаев наличия у пациента электрокардиостимулятора, стенокардия Принцметала.
- Печеночная недостаточность, метаболический ацидоз и феохромоцитома (при отсутствии адекватного контроля с помощью  $\alpha$ -блокатора).
- Пациентам, которым вводят верапамил или дилтиазем, не следует принимать Кориол за возможного появления тяжелой артериальной гипотензии и брадикардии.
- Галактоземия.
- Беременность и период кормления грудью.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Некоторые антиаритмические, наркотические, гипотензивные средства, препараты для лечения стенокардии, другие  $\beta$ -блокаторы (например, в виде глазных капель), препараты, снижающие уровень катехоламинов (например, ингибиторы MAO, резерпин) и сердечные гликозиды могут усиливать эффекты карведилола. Поэтому дозу этих препаратов и Кориола нужно подбирать с осторожностью.

### Фармакокинетические взаимодействия

*Дигоксин:* концентрации дигоксина повышаются примерно на 16% при одновременном применении дигоксина и карведилола. Как дигоксин, так и

карведилол замедляют артериовенозную проводимость. Рекомендуется повышенный мониторинг уровня дигоксина в начале, корректировке или прекращении приема карведилола.

*Инсулин или пероральные гипогликемические средства:* препараты с  $\beta$ -блокирующими свойствами могут усилить эффект инсулина и пероральных противодиабетических средств по снижению уровня сахара в крови. Проявления гипогликемии могут быть замаскированы или ослаблены (особенно тахикардия). Поэтому для пациентов, принимающих инсулин или пероральные гипогликемические средства, рекомендуется регулярный мониторинг уровня глюкозы в крови.

*Стимуляторы и ингибиторы метаболизма в печени:* рифампицин снижает концентрации карведилола в плазме примерно на 70%. Циметидин увеличивает AUC примерно на 30%, но не вызывает никаких изменений  $C_{max}$ . Особое внимание может потребоваться тем, кто принимает стимуляторы оксидаз смешанной функции, например, рифампицин, так как уровни карведилола в сыворотке могут быть снижены, или ингибиторы оксидаз смешанной функции, например, циметидин, так как уровни в сыворотке могут быть повышенными. Однако на основе относительно малого влияния циметидина на уровне препарата карведилола, является минимальной вероятностью любой клинически важной взаимодействия.

*Препараты, уменьшающие катехоламины:* пациентов, которые принимают и препараты с  $\beta$ -блокирующими свойствами, и препарат, может уменьшить катехоламины (например, резерпин и ингибиторы MAO) следует установить тщательный контроль на предмет проявлений гипотензии и / или тяжелой брадикардии.

*Циклоспорин:* наблюдалось умеренное увеличение средних минимальных концентраций циклоспорина после начала лечения карведилолом 21 пациента с трансплантацией почки, страдающих хроническим васкулярным отторжением. Примерно у 30% пациентов дозу циклоспорина следовало снизить с целью поддержки концентраций циклоспорина в терапевтическом диапазоне, в то же время другие не нуждались ни корректировки. В среднем у этих пациентов доза циклоспорина была снижена примерно на 20%. Через широкую внутриличноособисту вариабельность необходимости корректировки дозы, рекомендуется, чтобы концентрации циклоспорина тщательно контролировались после начала терапии карведилолом, и чтобы при необходимости проводилось корректировки дозы циклоспорина.

*Верапамил, дилтиазем или другие антиаритмические препараты:* в комбинации с карведилолом могут увеличить риск расстройств артериовенозной

проводимости.

### Фармакодинамические взаимодействия

*Клонидин*: одновременный прием клонидина с препаратами с  $\beta$ -блокирующими свойствами может усилить эффекты снижения давления крови и частоты сердечных сокращений. При завершении сопутствующего лечения препаратами с бета-блокирующими свойствами и клонидином, первым следует прекратить прием бета-блокирующего препарата. Затем, через несколько дней, можно прекратить терапию клонидином путем постепенного снижения дозы.

*Блокаторы кальциевых каналов*: наблюдались отдельные случаи нарушения проводимости (редко с гемодинамическим нарушением), когда карведилол и дилтиазем вводились параллельно. Как и другие препараты с  $\beta$ -блокирующими свойствами, если карведилол должен быть введен перорально с блокаторами кальциевых каналов типа верапамила или дилтиазема, рекомендуется проводить ЭКГ и мониторинг давления крови. Как и другие препараты с  $\beta$ -блокирующим действием, карведилол может усилить эффект других сопутствующее введенных препаратов, являющихся протигипертензивными по действию (например, антагонисты альфа<sub>1</sub>-рецепторов) могут привести к гипотензии как части своего профиля побочных эффектов.

*Анестетики*: Следует быть очень осторожными во время анестезии через синергичные негативные инотропични и гипертензивные эффекты карведилола и анестетиков.

### **Особенности применения**

*Артериальная гипотензия* препарат не рекомендуется применять пациентам с пониженным артериальным давлением.

*Ортостатическая гипотензия*: особенно в начале лечения Кориолом и при увеличении дозы может возникать ортостатическая гипотензия с головокружением и вертиго, иногда также с обмороком. Наибольшему риску подвергаются пациенты с сердечной недостаточностью, люди пожилого возраста, а также пациенты, которые принимают другие гипотензивные средства или диуретики. Эти эффекты можно предупредить применением низкой начальной дозы кориол, тщательным увеличением поддерживающей дозы и приемом препарата после еды. Пациентам нужно рассказать о мерах для предотвращения ортостатической гипотензии (осторожность при вставании, при появлении головокружения пациент должен сесть или лечь).

*Прекращение лечения:* при резком прекращении лечения Кориолом (так же, как и другими  $\beta$ -блокаторами) может возникать потливость, тахикардия, одышка и усиление стенокардии. Наибольшему риску подвергаются те пациенты со стенокардией, в которых может возникнуть сердечный приступ. Дозу необходимо снижать постепенно в течение 1-2 недель.

Если лечение было приостановлено более чем на 2 недели, то его обновления следует проводить, начиная с самой низкой дозы.

*Сердечная недостаточность:* пациенты со слабой или умеренной сердечной недостаточностью могут принимать Кориол при условии адекватного контроля состояния препаратами наперстянки и/или диуретики. Если во время лечения произойдет усиление сердечной недостаточности, то необходимо увеличить дозу диуретика, уменьшить дозу Кориола или временно прекратить лечение (см. Также дозирования при хронической сердечной недостаточности).

У пациентов с сердечной недостаточностью и во гипотонией, ишемической болезнью сердца, диффузным сосудистым заболеванием и/или заболеванием почек может (редко) ухудшаться функция почек поэтому рекомендуется проводить тщательное наблюдение. После прекращения лечения происходит нормализация функции почек.

*Сахарный диабет и гипертиреоз:*  $\beta$ -блокаторы замедляют частоту сердечных сокращений и поэтому могут маскировать гипогликемию у пациентов с сахарным диабетом и тиреотоксикоз у пациентов с заболеванием щитовидной железы. У пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета может происходить снижение или увеличение уровня глюкозы в крови.

*Тиреотоксикоз:* карведилол, как и другие препараты с  $\beta$ -блокирующим действием, может маскировать симптомы тиреотоксикоза.

*Общая анестезия:* при проведении общей анестезии пациентам, принимающим  $\beta$ -блокаторы, необходимо применять препараты, которые оказывают как можно меньшую изотропную действие, или необходимо сначала прекратить (постепенно!) Лечение.

*Нарушение функции печени:* карведилол в очень редких случаях может вызвать ухудшение функции печени. При подозрении клинического ухудшения нужно проверить функцию печени. В случае печеночной недостаточности пациенту следует прекратить принимать Кориол. Как правило, после прекращения лечения происходит нормализация функции печени.

*Хроническое обструктивное заболевание легких:*  $\beta$ -блокаторы могут усиливать бронхиальную обструкцию; поэтому пациентам с хроническим заболеванием

легких не рекомендуется применять эти препараты. В исключительных случаях Кориол можно назначать пациентам со слабо выраженным заболеванием легких при неэффективности других препаратов; однако при этом необходимо осуществлять тщательное наблюдение. Важно, чтобы эти пациенты принимали минимальную эффективную дозу кориол. При появлении признаков обструкции дыхательных путей лечения Кориолом нужно сразу прекратить.

$\beta$ -блокаторы могут ухудшать клиническое состояние при периферической артериальной ангиопатии, псориазе и анафилактических реакциях, а также могут увеличивать реактивность при проведении тестов на аллергию.

$\beta$ -блокаторы могут усиливать стенокардию Принцметала.

Пациенты с феохромоцитомой могут принимать бета-блокаторы, только если они изначально уже начали принимать  $\alpha$ -блокаторы.

Контактные линзы: лиц, носящих контактные линзы следует предупредить о возможности уменьшения слезоотделения.

Безопасность и эффективность Кориола у пациентов в возрасте до 18 лет не изучали; поэтому Кориол не рекомендуется применять таким пациентам.

Важная информация о некоторых ингредиентах в составе кориол

В состав Кориола входит сахароза и лактоза. Этот препарат не рекомендуется принимать пациентам со следующими нарушениями: непереносимость фруктозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушения абсорбции глюкозы-галактозы или дефицит сахараз-изомальтазы.

Пациентам не рекомендуется во время лечения употреблять алкогольные напитки, так как алкоголь может усиливать эффекты карведилола.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Для карведилола получено недостаточно клинических данных о влиянии в период беременности. Результаты экспериментов на животных недостаточны для оценки влияния в период беременности, влияния на развитие плода и воздействия на ребенка после рождения. Потенциальный риск для человека остается неизвестным.

$\beta$ -блокаторы оказывают опасный фармакологическое воздействие на плод. Они могут вызвать у плода гипотонию, брадикардию и гипогликемию.

Кориол не рекомендуется применять в период беременности.

Поскольку существует возможность, что карведилол проникает в грудное молоко, то во время лечения Кориолом не рекомендуется кормить ребенка грудью.

### **Способ применения и дозы**

Для замедления абсорбции и предупреждения ортостатических эффектов Кориол нужно принимать после еды. Доза подбирается индивидуально. Лечение нужно начинать с низких доз, которые постепенно увеличивают до достижения оптимального клинического эффекта. После введения первой дозы и после каждого повышения дозы рекомендуется измерять у пациента артериальное давление в положении стоя через 1 час после введения для исключения возможной гипотензии.

Лечение Кориолом нужно прекращать постепенно при уменьшении дозы в течение 1 или 2 недель.

Если лечение прерывалось более чем на 2 недели, то его восстановление нужно начинать с низкой дозы.

#### Эссенциальная гипертензия

Начальная доза Кориола составляет 12,5 мг утром после завтрака или по 6,25 мг дважды в сутки (утром и вечером). После 2 дней лечения дозу следует увеличить до 25 мг утром (1 таблетка 25 мг) или до 12,5 мг два раза в сутки. Через 14 дней лечения дозу можно снова увеличить до 25 мг дважды в сутки.

Максимальная доза Кориола для лечения гипертензии составляет 25 мг дважды в сутки.

Рекомендованная начальная доза Кориола для лечения артериальной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 3,125 мг дважды в сутки.

#### Хроническая стабильная стенокардия

Начальная доза Кориола составляет 12,5 мг два раза в сутки после еды. Через 2 дня лечения дозу следует увеличить до 25 мг дважды в сутки.

Максимальная доза Кориола для лечения хронической стенокардии составляет 25 мг дважды в сутки.

Рекомендованная начальная доза Кориола для лечения стенокардии у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 3,125 мг дважды в сутки.

#### Хроническая сердечная недостаточность



Кориол рекомендуется для лечения стабильной слабо или умеренно выраженной или тяжелой хронической сердечной недостаточности как вспомогательное средство при применении стандартных препаратов, таких как диуретики, ингибиторы АПФ или препараты наперстянки. Кориол могут также принимать пациенты, которые не переносят ингибиторы АПФ. Пациенту можно назначать Кориол только после уравнивания доз диуретика, ингибитора АПФ и дигиталиса (если применимо).

Доза подбирается индивидуально. В течение первых 2-3 часов после первоначального введения или после увеличения дозы необходимо провести тщательное медицинское наблюдение для проверки переносимости препарата. Если у пациента произойдет замедление частоты сердечных сокращений до величины менее 55 ударов в минуту, то дозу Кориола необходимо уменьшить. Если появятся симптомы артериальной гипотензии, то сначала следует рассмотреть возможность снижения дозы диуретика или ингибитора АПФ а если эти меры недостаточны, то нужно уменьшить дозу Кориола.

В начале лечения Кориолом или после увеличения дозы может возникать преходящее усиление сердечной недостаточности. В таком случае необходимо увеличить дозу диуретика. Иногда необходимо временно уменьшить дозу Кориола или даже отменить. После стабилизации клинического состояния можно возобновить лечение Кориолом или увеличить его дозу.

Начальная доза составляет 3,125 мг дважды в сутки. Если пациент хорошо переносит эту дозу, то ее можно постепенно увеличивать (через каждые 2 недели) до достижения оптимальной дозы. Последующие дозы составляют 6,25 мг дважды в сутки, затем 12,5 мг дважды в сутки и 25 мг два раза в сутки. Пациенту следует принимать самую высокую дозу, которую он хорошо переносит. Максимальная рекомендованная доза составляет 25 мг дважды в сутки. Для пациентов с массой тела более 85 кг дозу можно осторожно увеличить до 50 мг дважды в сутки.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Дозу менять не нужно.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Кориол не рекомендуется применять пациентам с сильно выраженной печеночной недостаточностью.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Для пациентов с систолическим артериальным давлением свыше 100 мм рт. ст. особые изменения дозы не нужны (см. также раздел "Особенности применения").

При необходимости применения дозы 3,125 назначают другие препараты карведилола в соответствующих лекарственной форме и дозировке.

## **Дети**

Безопасность и эффективность Кориола у детей не изучали, поэтому Кориол не рекомендуется применять таким пациентам.

## **Передозировка**

*Симптомы:* выраженное снижение АД, брадикардия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца; возможны нарушения дыхания, бронхоспазм, рвота, спутанность сознания и генерализованные судороги.

*Лечение:* помимо мероприятий общего характера, необходимо проводить мониторинг и коррекцию жизненно важных показателей, при необходимости - в отделении интенсивной терапии.

Можно использовать следующие мероприятия:

- положить больного на спину;
- при выраженной брадикардии - атропин по 0,5-2 мг;
- для поддержания сердечно-сосудистой деятельности - глюкагон по 1-10 мг внутривенно струйно, затем по 2-5 мг в час в виде длительной инфузии;
- симпатомиметики (добутамин, изопреналин, орципреналин или адреналин) в различных дозах в зависимости от массы тела и терапевтической эффективности.

При необходимости введения препаратов с положительным изотропным действием назначают ингибиторы фосфодиэстеразы. Если в клинической картине передозировки доминирует артериальная гипотензия, вводят норадреналин; его назначают в условиях непрерывного мониторинга показателей кровообращения.

При резистентной к лечению брадикардии показано применение искусственного водителя ритма.

При бронхоспазме вводят  $\beta$ -адреномиметики в виде аэрозоля (при неэффективности - внутривенно) или аминофиллин внутривенно. При судорогах внутривенно медленно вводят диазепам или клоназепам. Поскольку при

тяжелом передозировке с симптоматикой шока возможно удлинение периода полувыведения препарата из депо, необходимо продолжать поддерживающую терапию достаточно длительное время. Продолжительность поддерживающей дезинтоксикационной терапии зависит от тяжести передозировки, ее следует продолжать до стабилизации состояния больного.

## **Побочные реакции**

Частота ПР оценивается следующим образом:

Очень часто ( $\geq 10\%$ ), часто ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), нечасто ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), редко ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 1\%$ ), очень редко, включая отдельные случаи (0,01%).

*Инфекции и инвазии:* часто - бронхит, пневмония, инфекции верхнего отдела дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - повышенная чувствительность (аллергическая реакция).

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение, усталость; редко - депрессия, нарушение сна, парестезии, вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - ортостатическая гипотензия, брадикардия, артериальная гипертензия, потеря сознания, особенно в начале лечения, стенокардия, повышенное сердцебиение; редко - периферические нарушения кровообращения (холодные конечности), перемежающаяся хромота или болезнь Рейно, периферический отек, блокада, прогрессирование сердечной недостаточности.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - одышка, отек легких, астма, редко - заложенность носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота, диарея, боль в животе; редко - сухость во рту, запор, рвота, периодонтит, молотый.

*Со стороны кожи:* нечасто - сыпь, зуд, крапивница, красный плоский лишай, повышенное потоотделение, псориаз или ухудшение псориаза, алопеция.

*Со стороны органа зрения:* редко - сухость глаз, нарушение зрения, раздражение глаз.

*Метаболические нарушения:* увеличение массы тела.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* редко - боль в конечностях, артралгия, судороги.

*Со стороны мочеполовой системы:* редко - нарушение мочеиспускания, импотенция очень редко - нарушение функции почек у больных с диффузным нарушением периферических артерий, почечная недостаточность, гематурия, альбуминурия, недержание мочи у женщин.

*Лабораторные показатели:* редко - повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, снижение уровня протромбина, нарушен контроль глюкозы в крови (гипергликемия, гипогликемия) у пациентов с уже существующим сахарным диабетом, гиперхолестеринемия, глюкозурия, гиперкалиемия, гипертриглицеридемия, гипонатриемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, гиперурикемия.

*Другие побочные эффекты:* редко - гриппоподобные симптомы, повышение температуры, очень редко - анафилактические реакции, возможные проявления латентного диабета, симптомы существующего диабета могут усилиться во время терапии.

За исключением головокружения, нарушений зрения и брадикардии, ни один из описанных выше побочных эффектов не является дозозависимым.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).