

14230/2021/01-02-03-04-05**14231/2021/01-02-03-04-05****14232/2021/01-02-03-04-05****14233/2021/01-02-03-04-05****14234/2021/01-02-03-04-05****Rezumatul caracteristicilor ptodusului**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PTODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dilorym 6,25 mg/5 mg comprimate filmate

Dilorym 6,25 mg/7,5 mg comprimate filmate

Dilorym 12,5 mg/5 mg comprimate filmate

Dilorym 12,5 mg/7,5 mg comprimate filmate

Dilorym 25 mg/5 mg comprimate filmate

Dilorym 25 mg/7,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 6,25 mg și ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 6,25 mg și ivabradină 7,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 12,5 mg și ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 12,5 mg și ivabradină 7,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 25 mg și ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat).


Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 25 mg și ivabradină 7,5 mg sub formă de clorhidrat).


Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat (echivalent cu lactoză 64,655 mg pentru Dilorym 6,25/5 mg, 62,095 mg pentru Dilorym 6,25/7,5 mg, 74,778 mg pentru Dilorym 12,5/5 mg, 72,217 mg pentru Dilorym 12,5/7,5 mg, 81,257 mg pentru Dilorym 25/5 mg și 78,697 mg pentru Dilorym 25/7,5 mg).


Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.


3. FORMA FARMACEUTICĂ


Comprimat filmat.


Comprimate filmate de culoare albă, hexagonale (6,25/5 mg) (cu diagonala cea mai lungă de 7,3 mm), marcate cu CI2 pe o față și cu  pe cealaltă față.

Comprimate filmate de culoare galbenă, hexagonale (6,25/7,5 mg) (cu diagonala cea mai lungă de 7,3 mm), marcate cu CI3 pe o față și cu  pe cealaltă față.

Comprimate filmate de culoare albă, eliptice (12,5/5 mg) (cu dimensiuni de 10,6 mm x 5,3 mm), marcate cu CI4 pe o față și cu  pe cealaltă față.

Comprimate filmate de culoare galbenă, eliptice (12,5/7,5 mg) (cu dimensiuni de 10,6 mm x 5,3 mm), marcate cu CI5 pe o față și cu  pe cealaltă față.

Comprimate filmate de culoare albă, octogonale (25/5 mg) (cu diametru de 7,8 mm), marcate cu CI6 pe o față și cu  pe cealaltă față.

Comprimate filmate de culoare galbenă, octogonale (25/7,5 mg) (cu diametru de 7,8 mm), marcate cu CI7 pe o față și cu  pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dilorym este indicat ca terapie de substituție la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu ivabradină și carvedilol administrate separate, în doze similare, pentru:

- tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți cu boală coronariană
- tratamentul insuficienței cardiace cronice (clasa II-IV NYHA) cu disfuncție sistolică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Dilorym este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

Dilorym trebuie utilizat doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu carvedilol și ivabradină administrate în doză optimă.

Combinarea în doză fixă nu este indicată ca tratament de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei componentelor carvedilol și ivabradină, asigurând pacientului o doză optimă de carvedilol și ivabradină. Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore.

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele carvedilol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de carvedilol și ivabradină. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4).

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Tratamentul nu trebuie oprit brusc (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală severă) datele farmacocinetice și studiile clinice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei în insuficiența renală moderată până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Poate fi necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată.

Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Dilorym este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici

Dilorym poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Dilorym la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date pentru Dilorym. Datele privind siguranța și eficacitatea carvedilol la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile pentru carvedilol sunt prezentate la punctul 5.1 și 5.2 dar nu pot fi făcute recomandări cu privire la doze.

Datele privind siguranța și eficacitatea ivabradinei la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele. Nu sunt disponibile date pentru tratamentul anginei pectorale stabile cronice.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele de Dilorym trebuie administrate de două ori pe zi, în timpul meselor (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență cardiacă acută sau instabilă/decompensată;
- Angină pectorală instabilă;
- Angină Prinzmetal;
- Bloc AV de gradul 2 și 3;
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial);
- Bradicardie simptomatică sau severă (<50 bpm);
- Infarct miocardic acut;
- Șoc cardiogen;
- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker);
- Boală vasculară periferică severă (de exemplu, fenomen Raynaud);
- Hipotensiune arterială severă (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg, tensiunea arterială diastolică < 50 mmHg);
- Boală pulmonară obstructivă cronică asociată cu obstrucție bronșică;
- Antecedente de bronhospasm sau astm bronșic;
- Acidoză metabolică;
- Feocromocitom netratat;
- Asocieri cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.5);
- Asocieri cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină *per os*, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă (vezi pct. 4.5 și 5.2);
- Asocieri cu cimetidină (vezi pct. 4.5);
- Asocieri cu antiaritmice de clasa I (cu excepția lidocainei) (vezi pct. 4.5);
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă

Dilorym este indicat numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare, de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară (vezi pct. 5.1).

Măsurarea frecvenței cardiace

Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus la pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie

timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Aritmii cardiace

Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu, tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, Dilorym nu se recomandă la pacienți cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut (vezi pct. 4.8). Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu, în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat).

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar.

Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu Dilorym trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Utilizarea la pacienți cu frecvență cardiacă mică

Tratamentul cu Dilorym nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus înainte de tratamentul mai mică de 50 bătăi pe minut (bpm) (vezi pct. 4.3).

Dacă, în timpul tratamentului cu Dilorym, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat utilizând componentele individuale și asigurând pacientului o doză optimă de carvedilol și ivabradină, sau tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.2).

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu

Asocierea Dilorym cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită (vezi pct. 5.1).

Insuficiență cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu Dilorym. Dilorym trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Dilorym trebuie utilizat cu precauție în asociere cu glicozide cardiotonice, deoarece aceste medicamente, precum și carvedilolul, pot încetini conducerea atrio-ventriculară (vezi pct. 4.5).

Accident vascular cerebral

Nu este recomandată administrarea Dilorym imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru ivabradină pentru astfel de situații.

Funcția vizuală

Ivabradina influențează funcția retiniană. Nu există dovezi ale unui efect toxic al tratamentului de lungă durată cu ivabradină asupra retinei (vezi pct. 5.1). Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului

dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Înteruperea tratamentului

Dacă este necesar, administrarea ivabradinei poate fi întreruptă, dar trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării beta-blocantelor, mai ales la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Întreruperea tratamentului cu Dilorym trebuie urmată imediat de administrarea carvedilolului în monoterapie, asigurând pacientului doza optimă de carvedilol. Dozele de carvedilol administrate separat trebuie reduse treptat, de exemplu, prin reducerea la jumătate a dozei la fiecare trei zile. Dacă este necesar, trebuie inițiată simultan terapia de substituție, pentru a preveni exacerbarea simptomelor de angină pectorală. Dacă pacientul manifestă orice simptome, dozele trebuie scăzute mai lent.

Funcția renală în insuficiența cardiacă congestivă

S-a observat deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul tratamentului cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu tensiune arterială mică (TA sistolică < 100 mmHg), boală cardiacă ischemică și afecțiune vasculară difuză, și/sau insuficiență renală preexistentă.

Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și TA sistolică < 100 mmHg.

Pacienți cu hipotensiune arterială

Datele referitoare la pacienții cu hipotensiune arterială ușoară până la moderată sunt limitate, prin urmare ivabradina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Dilorym este contraindicat la pacienții cu hipotensiune arterială severă (tensiunea arterială sistolică < 90 mmHg, tensiunea arterială diastolică < 50 mmHg) (vezi pct. 4.3).

Fibrilație atrială – Aritmii cardiace

Nu există dovezi de risc de bradicardie (excesivă) la revenirea la ritmul sinusal în momentul în care se inițiază cardioversia farmacologică la pacienții tratați cu ivabradină. Cu toate acestea, în absența unor date mai ample, ar trebui avută în vedere cardioversia electrică non-urgentă la 24 de ore după ultima doză de Dilorym.

Utilizarea la pacienți cu sindrom QT prelungit congenital sau tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT

Utilizarea Dilorym la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital sau la cei tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă. Reducerea frecvenței cardiace produsă de ivabradină poate exacerba prelungirea intervalului QT, ceea ce poate conduce la aritmii severe, în special *torsada vârfulilor*.

Pacienți cu hipertensiune arterială care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale

Când se fac modificări ale tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu ivabradină, tensiunea arterială trebuie monitorizată la un interval adecvat.

Pacienți cu diabet zaharat

Utilizarea Carvedilol poate masca semnele și simptomele hipoglicemiei acute. La pacienții cu diabet zaharat se poate manifesta ocazional controlul deficitar al glicemiei, în corelație cu administrarea carvedilolului. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu diabet zaharat care utilizează Dilorym, prin monitorizarea regulată a glicemiei și ajustarea tratamentului antidiabetic, dacă este cazul (vezi pct. 4.5).

Afecțiune vasculară periferică

Dilorym trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiune vasculară periferică, deoarece beta-blocantele pot precipita sau agrava simptomele bolii. Aceleași precauții se aplică și pacienților cu sindrom Raynaud, deoarece poate apărea exacerbarea sau agravarea simptomelor. Dilorym este contraindicat în afecțiunea vasculară periferică severă (vezi pct. 4.3).

Anestezie generală și intervenții chirurgicale majore

Beta-blocantele reduc riscul de aritmii în timpul anesteziei generale, dar pot crește riscul de hipotensiune arterială. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea anumitor medicamente anestezice, din cauza efectului inotrop sinergic negativ al carvedilolului și medicamentelor anestezice (vezi pct. 4.5).

Tireotxicoză/hipertiroidism

Beta-blocantele, cum este carvedilolul, pot masca semnele hipertiroidismului și simptomele tireotxicozei.

Lentile de contact

Pacienții care poartă lentile de contact și sunt tratați cu Dilorym trebuie avertizați cu privire la posibilitatea scăderii secreției lacrimale din cauza componentei carvedilol.

Hipersensibilitate

Dilorym trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate severe și la cei care urmează tratament de desensibilizare, deoarece beta-blocantele, cum este carvedilolul, pot crește atât sensibilitatea la alergenii, cât și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate.

Risc de reacții anafilactice

În timpul tratamentului cu beta-blocante, pacienții cu antecedente de reacții anafilactice severe la o varietate de alergenii pot fi mai reactivi la provocarea repetată, fie accidentală, diagnostică sau terapeutică. Astfel de pacienți pot să nu răspundă la dozele obișnuite de epinefrină utilizate pentru tratarea reacțiilor alergice.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

În timpul tratamentului cu carvedilol, au fost raportate cazuri foarte rare de reacții adverse cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SJS) (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Dilorym trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă reacții adverse cutanate severe posibil atribuibile Dilorym.

Psoriazis

La pacienții cu antecedente personale sau familiale de psoriazis asociat cu tratamentul cu beta-blocante, Dilorym trebuie administrat numai după evaluarea atentă a beneficiilor și riscurilor, deoarece beta-blocantele pot agrava reacțiile cutanate.

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom trebuie să se inițieze tratament cu alfa-blocante anterior administrării oricărui beta-blocant. Deși carvedilolul are activitate farmacologică alfa- și beta-blocantă, nu există date privind utilizarea carvedilolului în această situație. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea Dilorym la pacienți cu suspiciune de feocromocitom.

Trombocitopenie

Dilorym nu este recomandat la pacienții cu antecedente de trombocitopenie (vezi pct. 4.8).

Precauții suplimentare

Din cauza datelor clinice insuficiente, carvedilolul nu trebuie administrat la pacienți cu hipertensiune arterială oscilantă sau secundară, hipotensiune arterială ortostatică, infarct miocardic acut, stenoză relevantă hemodinamic a valvelor cardiace sau a tractului de ejecție al ventriculului stâng, boală arterială periferică în stadiu terminal, sau pacienți care primesc tratament concomitent cu antagoniști ai receptorilor α_1 sau cu agoniști ai receptorilor α_2 .

Excipienți

Deoarece comprimatele conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Dilorym conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Atleți

Acest medicament conține substanța activă carvedilol care poate determina o reacție pozitivă la testele antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost observate interacțiuni între carvedilol și ivabradină într-un studiu privind interacțiunile realizat la voluntari sănătoși. Mai jos sunt prezentate informații privind interacțiunile cunoscute cu alte medicamente, ale substanțelor active luate separat.

Ivabradina este metabolizată doar de către CYP3A4 și este un inhibitor foarte slab al acestui citocrom. S-a demonstrat că ivabradina nu influențează metabolismul și concentrațiile plasmatice ale altor substraturi de CYP3A4 (inhibitori ușori, moderați și puternici). Inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu ivabradina și, din punct de vedere clinic, îi pot influența semnificativ metabolizarea și farmacocinetica. Studiile despre interacțiuni au stabilit că inhibitorii CYP3A4 cresc concentrațiile plasmatice ale ivabradinei, în timp ce inductorii le scad. Concentrațiile plasmatice mari de ivabradină se pot asocia cu risc de bradicardie excesivă (vezi pct. 4.4).

Carvedilol este atât un substrat, cât și un inhibitor al glicoproteinei P. Prin urmare, biodisponibilitatea medicamentelor transportate de glicoproteina P poate fi crescută ca urmare a administrării în asocieră cu carvedilol. În plus, biodisponibilitatea carvedilolului poate fi modificată de inductorii sau inhibitorii ai glicoproteinei P.

Inhibitorii, precum și inductorii izoenzimelor CYP2D6 și CYP2C9 pot modifica în mod stereoselectiv metabolismul sistemic și presistemic a carvedilolului, ceea ce poate duce la scăderea sau creșterea concentrației plasmatice a R- și S-carvedilolului (vezi pct. 5.2).

Unele dintre aceste tipuri de interacțiuni, care au fost observate la pacienți sau subiecți sănătoși, sunt enumerate mai jos. Cu toate acestea, lista nu este completă.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3):

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Inhibitori puternici ai CYP3A4 (antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină <i>per os</i> , josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă)	Ivabradină <i>Asocieri contraindicate</i>	Interacțiuni farmacocinetice: Este contraindicată asocierea ivabradinei cu inhibitorii puternici ai CYP3A4. Inhibitorii puternici ai CYP3A4 ketoconazol (200 mg o dată pe zi) și josamicină (1 g de două ori pe zi) au mărit expunerea plasmatică medie la ivabradină de 7 până la 8 ori (vezi pct. 4.3).
Inhibitori moderați ai CYP3A4 (diltiazem, verapamil)	Ivabradină <i>Asocieri contraindicate</i>	Interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice: Studii despre interacțiuni specifice la voluntari sănătoși și la pacienți au demonstrat că asocierea ivabradinei cu medicamente care reduc frecvența cardiacă, cum este diltiazemul sau verapamilul, a determinat o creștere a expunerii la ivabradină (o creștere de 2-3 ori a ASC) și la o reducere suplimentară a frecvenței cardiace cu 5 bpm (vezi pct. 4.3).
	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice: S-au observat cazuri izolate de tulburări de conducere (rar cu afectare hemodinamică) atunci când carvedilolul a fost administrat concomitent cu diltiazemul, verapamilul. Ca și în cazul altor medicamente beta-blocante, se recomandă monitorizarea ECG și a tensiunii arteriale atunci când carvedilolul se administrează concomitent cu blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului sau diltiazemului, deoarece administrarea concomitentă a carvedilolului cu aceste medicamente poate crește riscul de apariție a tulburărilor de conducere atrio-ventriculară.
Cimetidină	Carvedilol <i>Asocieri contraindicate</i>	Combinăția de carvedilol cu cimetidină are ca rezultat o creștere a expunerii la carvedilol, prin reducerea metabolismului său hepatic. Trebuie utilizat un alt antisecretor gastric (vezi pct. 4.3).
Antiaritmice de clasa I (cibenzolină, disopiramidă, flecainidă, hidrochinidină, mexiletină, propafenonă, chinidină (cu excepția lidocainei))	Carvedilol <i>Asocieri contraindicate</i>	Efect inotrop negativ cu risc de decompensare cardiacă (sinergie de efecte) (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4):

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
<p>Medicamente care prelungesc intervalul QT</p> <p><u>Medicamente utilizate în tratamentul unor afecțiuni cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT</u> (de exemplu, bepridil, sotalol, ibutilidă, amiodaronă).</p> <p><u>Medicamente utilizate în tratamentul altor afecțiuni decât cele cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT</u> (de exemplu, pimozidă, ziprasidonă, sertindol, meflochină, halofantrină, pentamidină, cisapridă, eritromicină administrată intravenos, haloperidol).</p>	<p>Ivabradină</p> <p><i>Asocieri nerecomandate</i></p>	<p>Asocierea medicamentelor care prelungesc intervalul QT cu ivabradina trebuie evitată, deoarece prelungirea intervalului QT poate fi exacerbată prin reducerea frecvenței cardiace. Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă (vezi pct. 4.4).</p>
	<p>Carvedilol</p> <p><i>Asocieri care necesită precauție (cu amiodarona)</i></p>	<p>Un studiu <i>in vitro</i> cu microzomi hepatici umani a arătat că amiodarona și destilamiodarona au inhibat oxidarea enantiomerilor R- și S-carvedilol. Concentrația plasmatică medie a R- și S-carvedilolului a fost semnificativ crescută de 2,2 ori la pacienții cu insuficiență cardiacă cărora li s-a administrat concomitent carvedilol și amiodarona, comparativ cu pacienții cărora li sa administrat carvedilol în monoterapie. Efectul asupra S-carvedilolului a fost atribuit desetilamiodaronei, un metabolit al amiodaronei, care este un inhibitor puternic al CYP2C9. S-au observat cazuri izolate de tulburări de conducere (rar cu efecte hemodinamice) atunci când carvedilolul a fost asociat cu amiodaronă. Asocierea carvedilolului cu amiodaronă (administrare orală) trebuie monitorizată atent (ECG și măsurarea tensiunii arteriale), deoarece au fost raportate bradicardie, stop cardiac și fibrilație ventriculară la scurt timp după inițierea tratamentului în asociere dintre beta-blocante (cum este carvedilolul) și amiodaronă.</p>
	<p>Carvedilol</p> <p><i>Asociere precaută cu haloperidol și eritromicină administrată intravenos</i></p>	<p>Riscul de torsada vârfurilor este crescut datorită efectului bradicardic al beta-blocantelor.</p> <p>Este necesară monitorizarea clinică și electrocardiografică.</p>
<p>Fingolimod</p>	<p>Carvedilol</p> <p><i>Asocieri nerecomandate</i></p>	<p>Utilizarea concomitentă de Fingolimod cu carvedilol poate determina o intensificare a bradicardiei excesive, care poate fi fatală. Beta-blocantele sunt deosebit de expuse riscului, deoarece previn mecanismele de compensare adrenergică.</p> <p>Monitorizare clinică și ECG continuă timp de 24 de ore după prima doză.</p>

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Suc de grepfrut	Ivabradină <i>Asocieri nerecomandate</i>	Expunerea la ivabradină a crescut de 2 ori în urma asocierii cu suc de grepfrut. Prin urmare, consumul de suc de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu ivabradină.
	Carvedilol <i>Asocieri nerecomandate</i>	Consumul unei singure doze de 300 ml suc de grepfrut duce la o creștere de 1,2 ori a ASC a carvedilolului în comparație cu apa. Deși relevanța clinică este neclară, pacienții trebuie să evite consumul concomitent de suc de grepfrut, cel puțin până când se stabilește o relație stabilă doză-răspuns.
Alcool	Carvedilol <i>Asocieri nerecomandate</i>	S-a demonstrat că consumul de alcool are efecte hipotensive acute care pot accentua scăderea tensiunii arteriale cauzată de carvedilol. Deoarece carvedilolul este solubil în etanol, prezența alcoolului ar putea afecta viteza și/sau gradul de absorbție intestinală a carvedilolului. De asemenea, carvedilolul este parțial metabolizat de CYP2E1, o enzimă cunoscută a fi indusă și inhibată de alcool.

Asocieri care necesită precauție:

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Inhibitori moderați ai CYP3A4 (alții decât diltiazem, verapamil), de exemplu, fluconazol	Ivabradină <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Asocierea ivabradinei cu alți inhibitori CYP3A4 moderați (de exemplu, fluconazol) se poate avea în vedere la doza de inițiere de 2,5 mg de două ori pe zi și dacă frecvența cardiacă de repaus este peste 70 bpm, cu monitorizarea frecvenței cardiace.
Inductori ai izoenzimelor citocromului P450	Ivabradină <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Inductori ai CYP3A4: inductorii CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, barbiturice, fenitoină, <i>Hypericum perforatum</i> (sunătoare)) pot scădea expunerea la ivabradină și activitatea sa. Asocierea cu medicamente care induc CYP3A4 poate necesita o ajustare a dozei de ivabradină. Asocierea a 10 mg ivabradină de două ori pe zi cu sunătoare a demonstrat reducerea ASC a ivabradinei la jumătate. Administrarea de sunătoare trebuie restricționată în timpul tratamentului cu ivabradină.
	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție (cu rifampicină)</i>	Într-un studiu efectuat la 12 subiecți sănătoși, asocierea rifampicinei cu carvedilolul a scăzut concentrațiile plasmatiche ale carvedilolului cu aproximativ 70%, cel mai probabil prin

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
		efectul inductor al rifampicinei asupra glicoproteinei P. Aceasta a produs o scădere a absorbției intestinale a carvedilolului și a efectului antihipertensiv. Este adecvată o monitorizare atentă a activității beta-blocante la pacienții cărora li se administrează concomitent carvedilol și rifampicină.
Fluoxetină și paroxetină	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Într-un studiu randomizat, încrucișat, efectuat la 10 pacienți cu insuficiență cardiacă, administrarea concomitentă a carvedilolului cu fluoxetină, un inhibitor puternic al CYP2D6, a dus la inhibiția stereoselectivă a metabolismului carvedilolului, cu o creștere de 77% a ASC medie a enantiometrului R în comparație cu o creștere nesemnificativă de 35% a ASC medie a enantiometrului S în grupul placebo. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește evenimentele adverse, tensiunea arterială sau frecvența cardiacă. Efectul paroxetinei în doză unică, un inhibitor puternic al CYP2D6, asupra farmacocineticii carvedilolului a fost investigat la 12 subiecți sănătoși după administrarea orală unică. În ciuda creșterii semnificative a expunerii la R- și S-carvedilol, nu au fost observate efecte clinice la acești subiecți sănătoși.
Glicozide cardiotonice (digoxină, digitoxină)	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	O expunere crescută la digoxină de până la 20% a fost demonstrată în unele studii la subiecți sănătoși și la pacienți cu insuficiență cardiacă. Un efect semnificativ mai mare a fost observat la pacienții de sex masculin comparativ cu pacienții de sex feminin. Prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a digoxinei la începerea, ajustarea sau întreruperea tratamentului cu Dilorym (vezi pct. 4.4). Carvedilolul nu a avut efect asupra digoxinei administrate intravenos. Utilizarea combinată de beta-blocante și digoxină poate duce la prelungirea aditivă a timpului de conducere atrioventriculară (AV)..
Ciclosporină și tacrolimus	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	În cadrul a două studii clinice, efectuate la pacienți cu transplant renal și cardiac cărora li s-a administrat ciclosporină oral, au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
		<p>ciclosporinei după inițierea tratamentului cu carvedilol. S-a constatat că administrarea carvedilolului crește absorbția ciclosporinei administrată oral prin inhibarea activității glicoproteinei P intestinale. Pentru a menține concentrațiile ciclosporinei în limitele intervalului terapeutic a fost necesară scăderea dozei de ciclosporină la aproximativ 30% dintre pacienți, în timp ce alți pacienți nu au necesitat ajustarea dozei. În medie, doza a fost scăzută la acești pacienți cu aproximativ 20%. Din cauza variabilității interindividuale mari, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor de ciclosporină după inițierea tratamentului cu Dilorym și ajustarea dozei de ciclosporină, dacă este necesar. Nu se anticipează interacțiuni cu carvedilolul în urma administrării intravenoase a ciclosporinei. În plus, există dovezi că CYP3A4 este implicat în metabolismul carvedilolului. Deoarece tacrolimus este un substrat al glicoproteinei P și al CYP3A4, farmacocinetica acestuia poate fi, de asemenea, afectată de carvedilol prin aceste mecanisme de interacțiune.</p>
Insulină sau antidiabetice orale	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	<p>Medicamentele cu proprietăți beta-blocante pot crește efectul de reducere a glicemiei exercitat de insulină și medicamente antidiabetice orale. Simptomele hipoglicemiei (în special tahicardia și palpitațiile) pot fi mascate sau atenuate. Prin urmare, glicemia trebuie monitorizată atent la pacienții tratați cu insulină sau antidiabetice orale (vezi pct. 4.4).</p>
Medicamente care produc depleție de catecolamine	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	<p>Pacienții care utilizează concomitent un beta-blocant (cum este carvedilolul) și un medicament care poate produce depleție de catecolamine (de exemplu, rezerpină, guanetidină, metildopa, guanfacină și inhibitori de monoaminoxidază (cu excepția inhibitorilor MAO-B)) trebuie monitorizați atent pentru eventuale semne de hipotensiune arterială și/sau bradicardie severă.</p>

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Clonidină	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Administrarea concomitentă a clonidinei cu medicamente beta-blocante (cum este carvedilolul) poate potența efectele de scădere a tensiunii arteriale și frecvenței cardiace. Când se decide întreruperea administrării concomitente de beta-blocant cu clonidină, beta-blocantul trebuie întrerupt primul. Tratamentul cu clonidină poate fi întrerupt după câteva zile, prin reducerea treptată a dozei.
Dihidropiridine	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Administrarea concomitentă a dihidropiridinelor cu carvedilol trebuie monitorizată atent, deoarece s-au observat cazuri de insuficiență cardiacă și hipotensiune arterială severă în această situație.
Medicamente anestezice	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	În timpul anesteziei generale se recomandă monitorizarea atentă a semnelor vitale, din cauza efectelor sinergice inotrop negativ și hipotensor ale carvedilolului și medicamentelor anestezice.
Bronhodilatatoare beta-agoniste	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Beta-blocantele non-cardioselective se opun efectelor bronhodilatatoare ale bronhodilatatoarelor beta-agoniste. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.
Diuretice care elimină potasiul (diuretice tiazidice și diuretice de ansă)	Ivabradine <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Hipokaliemia poate crește riscul de aritmii. Deoarece ivabradina poate produce bradicardie, combinația rezultată de hipokaliemie cu bradicardie este un factor predispozant pentru apariția aritmiilor severe, în special la pacienții cu sindrom QT prelungit, fie congenital sau indus de substanță.
Inhibitori de acetilcolinesterază (galantamina, donepezil, rivastigmină, tacrină, neostigmină, piridostigmină, ambemoniu)	Carvedilol <i>Utilizare concomitentă cu precauție</i>	Risc de bradicardie excesivă (adăugarea efectelor bradicardice). Monitorizarea clinică și biologică regulată este necesară mai ales la începutul tratamentului.

Asocieri care trebuie luate în considerare (determinate de carvedilol):

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Interacțiuni cu alte medicamente
Medicamente antihipertensive	Similar altor medicamente cu proprietăți beta-blocante, carvedilolul poate potența efectul altor medicamente administrate concomitent care au efect antihipertensiv (de exemplu, antagoniști ai receptorilor alpha1) sau al căror profil de siguranță include hipotensiunea arterială ca reacție adversă (antidepressive triciclice).
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	Administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a beta-

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Interacțiuni cu alte medicamente
	blocanților poate determina o creștere a tensiunii arteriale și o afectare a controlului tensiunii arteriale. Efectul antihipertensiv al carvedilolului este scăzut ca urmare a retenției de apă și sodiu.
Estrogeni și corticosteroidi	Acțiunea antihipertensivă a carvedilolului poate fi redusă ca urmare a retenției de apă și sodiu la pacienții cu tensiune arterială controlată, care primesc suplimentar tratament cu estrogeni sau corticosteroidi.
Nitrați	Nitrații accentuează efectul hipotensor.
Medicamente simpatomimetice cu efecte alpha-mimetice și beta-mimetice	Medicamentele simpatomimetice cu efecte alpha-mimetice și beta-mimetice cresc riscul de hipotensiune arterială și bradicardie excesivă.
Ergotamină	Efect vasoconstrictor crescut.
Medicamente blocante neuromuscular	Blocare neuromusculară crescută.
Soluții oftalmice care conțin beta-blocante	Administrarea concomitentă de carvedilol cu soluții oftalmice care conțin alte beta-blocante poate determina o creștere a reacțiilor adverse, în cazul beta-blocanților ce prezintă un risc specific de bradicardie excesivă.
Barbiturice	Administrarea concomitentă de carvedilol cu barbiturice poate determina o eficacitate scăzută a carvedilolului din cauza inducției enzimatică.
Lidocaină	Efect inotrop negativ cu risc de decompensare cardiacă.
Pilocarpină	Risc de bradicardie excesivă (adăugarea de efecte).

Studiile asupra interacțiunilor specifice nu au demonstrat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamiei ivabradinei în cazul asocierii următoarelor medicamente: inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori de HMG CoA reductază (simvastatină), blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic (amlodipină, lacidipină), digoxină și warfarină. În plus, ivabradina nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii simvastatinei, amlodipinei, lacidipinei, asupra farmacocineticii și farmacodinamiei digoxinei, warfarinei și asupra farmacodinamiei acidului acetilsalicilic.

În studiile clinice pivot de fază III, o serie de medicamente au fost asociate în mod curent cu ivabradina, fără dovezi ale afectării siguranței administrării: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai angiotensinei II, beta-blocante, diuretice, medicamente antiandrogenice, nitrați cu durată de acțiune scurtă și lungă, inhibitori de HMG CoA reductază, fibrați, inhibitori de pompă de protoni, antidiabetice orale, acid acetilsalicilic și alte medicamente antitrombotice.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Pe baza datelor existente pentru componentele administrate separat, utilizarea Dilorym este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Datele provenite din utilizarea carvedilolului la femeile gravide sunt insuficiente. Studiile la animale au demonstrat apariția toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Medicamentele beta-blocante reduc perfuzia placentară, putând determina moartea intrauterină a fătului sau nașteri imature și premature. În plus, reacțiile adverse (în special hipoglicemia și bradicardia, hipotensiunea arterială, detresa respiratorie și hipotermia) pot apărea la făt și nou-născut. La nou-născut în perioada post-natală poate exista un risc crescut de complicații cardiace și pulmonare.

Datele provenite din utilizarea ivabradinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile cu ivabradină efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Aceste studii au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Alăptarea

Dilorym este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Studiile la animale au demonstrat excreția carvedilolului și a metaboliților săi în lapte la șobolan. Nu există informații privind excreția carvedilolului în laptele uman.

Studiile la animale au demonstrat că ivabradina este excretată în lapte. Femeile care necesită tratament cu ivabradină trebuie să întrerupă alăptarea și să opteze pentru altă cale de alimentare a copilului.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind afectarea fertilității în cazul utilizării Dilorym.

Studiile cu carvedilol au evidențiat afectarea fertilității la femelele adulte de șobolan. Studiile cu ivabradină efectuate la șobolani nu au evidențiat efecte asupra fertilității la ambele sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza datelor existente pentru componentele administrate separat, Dilorym poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Datorită variabilității reacțiilor individuale la administrarea carvedilolului (de exemplu, amețeli, oboseală sau scădere a vigilenței), capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Aceasta se aplică în special la începutul tratamentului, la creșterea dozei, în timpul schimbării cu un alt tratament sau în asociere cu alcool etilic.

Ivabradina nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a folosi utilaje.

Un studiu specific pentru a evalua posibila influență a ivabradinei asupra performanței de conducere a fost efectuat la voluntari sănătoși, unde nu a fost evidențiată nicio alterare a performanței de conducere. Cu toate acestea, în urma experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule din cauza simptomelor vizuale. Ivabradina poate provoca fenomene luminoase tranzitorii constând în principal din fosfene (vezi pct. 4.8). Posibila apariție a unor astfel de fenomene luminoase trebuie luată în considerare atunci când conduceți sau utilizați utilaje în situații în care pot apărea variații bruște ale intensității luminii, în special când conduceți noaptea.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cazul carvedilolului, frecvența reacțiilor adverse nu este dependentă de doză, cu excepția amețelii, tulburărilor de vedere și bradicardiei.

În cazul ivabradinei, reacțiile adverse cele mai frecvente sunt fenomenele luminoase (fosfene) (14,5%) și bradicardia (3,3%). Acestea sunt dependente de doză și în legătură cu efectul farmacologic al medicamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în cursul tratamentului cu carvedilol și ivabradină administrate separat, și clasificate după frecvență conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe, astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Carvedilol	Ivabradină
Infecții și infestări	Bronșită	Frecvente	-
	Pneumonie	Frecvente	-
	Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente	-
	Infecții ale căilor urinare	Frecvente	-
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Frecvente	-
	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente
	Trombocitopenie	Rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice (hipersensibilitate)	Foarte rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie	Frecvente	-
	Glicemie anormală la pacienți cu diabet zaharat preexistent	Frecvente	-
	Diabet zaharat	Frecvente	-
	Hiperuricemie	-	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Dispoziție depresivă, depresie	Frecvente	-
	Tulburări ale somnului, coșmaruri	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente	Frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente	Frecvente
	Sincope	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Presincope	Frecvente	-
	Parestezii	Mai puțin frecvente	-
Tulburări oculare	Fenomene luminoase (fosfene)	-	Foarte frecvente
	Afectare a vederii	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Iritații oculare	Frecvente	-
	Vedere încețoșată	-	Frecvente
	Reducere a secreției lacrimale	Frecvente	-
	Diplopie	-	Mai puțin frecvente*
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	-	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Carvedilol	Ivabradină
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă	Foarte frecvente	-
	Bradycardie	Frecvente	Frecvente
	Hipervolemie (supraîncărcare cu lichid)	Frecvente	-
	Bloc AV de gradul 1 (prelungirea intervalului PQ pe ECG)	-	Frecvente
	Extrasistole ventriculare	-	Frecvente
	Fibrilație atrială	-	Frecvente
	Angină pectorală	Mai puțin frecvente	-
	Palpitații	-	Mai puțin frecvente
	Extrasistole supraventriculare	-	Mai puțin frecvente
	Bloc AV	Mai puțin frecvente	-
	Bloc AV de gradul 2	-	Foarte rare
	Bloc AV de gradul 3	-	Foarte rare
	Sindromul sinusului bolnav	-	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente (posibil legate de bradicardie)
	Hipotensiune arterială posturală	Frecvente	-
	Tulburări ale circulației periferice (extremități reci, boală vasculară periferică, exacerbare a simptomelor la pacienții cu claudicație intermitentă și fenomen Raynaud)	Frecvente	-
	Hipertensiune arterială	Frecvente	-
	Tensiune arterială necontrolată	-	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edem pulmonar	Frecvente	-
	Astm la pacienții cu predispoziție	Frecvente	-
	Congestie nazală, simptome asemănătoare gripei	Rare	-
	Respirație șuierătoare	Rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Diaree	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri abdominale	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Vărsături	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Constipație	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Rare	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Carvedilol	Ivabradină
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate (de exemplu, exantem alergic, dermatită, urticarie, prurit și transpirație accentuată)	Mai puțin frecvente	-
	Reacții asemănătoare lichenului plan, psoriazis sau exantem psoriazic (care apare după câteva săptămâni până la ani de la începerea tratamentului). Leziunile existente se pot agrava.	Mai puțin frecvente	-
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-
	Angioedem	-	Mai puțin frecvente*
	Erupții	-	Mai puțin frecvente*
	Eritem	-	Rare*
	Prurit	-	Rare*
	Urticarie	-	Rare*
	Reacții cutanate severe (de exemplu, eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)	Foarte rare	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri la nivelul extremităților	Frecvente	-
	Gută	Frecvente	-
	Spasme musculare	-	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală și tulburări funcționale renale la pacienții cu boală vasculară difuză și/sau insuficiență renală preexistentă	Frecvente	-
	Tulburări de micțiune	Frecvente	-
	Incontinență urinară la femei	Foarte rare	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, fatigabilitate	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente* (posibil legate de bradicardie)
	Durere	Frecvente	-
	Edem	Frecvente	-
	Stare generală de rău (posibil legată de bradicardie)	-	Rare*
Investigații diagnostice	Creștere a greutateii corporale	Frecvente	-
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente
	Prelungire a intervalului QT pe ECG	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a transaminazelor ALT, AST și GGT	Foarte rare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență, disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-

* Frecvența calculată din studii clinice pentru evenimentele adverse semnalate în urma raportării spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Carvedilol

Amețelile, sincopelile, cefaleea și astenia sunt de obicei ușoare ca severitate și este mai probabil ca acestea să apară la începutul tratamentului.

Insuficiența cardiacă este o reacție adversă raportată frecvent atât la pacienții tratați cu placebo, cât și la cei tratați cu carvedilol (14,5% și, respectiv, 15,4%, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic acut).

S-a observat deteriorarea reversibilă a funcției renale în timpul tratamentului cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu tensiune arterială mică, boală cardiacă ischemică și afecțiune vasculară difuză și/sau insuficiență renală preexistentă (vezi pct. 4.4).

Beta-blocantele neselective, în special, pot determina manifestarea unui diabet zaharat latent, agravarea diabetului zaharat existent și afectarea controlului glicemic. Echilibrul glucozei poate fi, de asemenea, ușor perturbat în timpul tratamentului cu carvedilol, dar aceasta nu se întâmplă des.

Stopul sinusal poate apărea la pacienții predispuși (de exemplu, pacienți vârstnici sau pacienți cu bradicardie preexistentă, disfuncție a nodului sinusal sau bloc atrioventricular).

Carvedilolul poate provoca halucinații.

Carvedilolul poate determina incontinență urinară la femei. Problema se rezolvă după întreruperea tratamentului.

Ivabradină

Fenomenele luminoase (fosfene) au fost raportate de către 14,5% dintre pacienți și descrise ca o strălucire intensă tranzitorie percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual. Acestea sunt declanșate, de regulă, de variații bruște ale intensității luminii. Fosfenelile pot fi descrise, de asemenea, ca o aură, o descompunere a imaginii (efecte stroboscopice sau caleidoscopice), lumini strălucitoare colorate sau imagine multiplă (persistență la nivelul retinei). Apariția fosfenelor are loc, în general, în primele două luni de tratament, după care acestea se pot produce în mod repetat. Fosfenelile au fost, în general, de intensitate ușoară până la moderată. Aceste fenomene s-au rezolvat în timpul tratamentului sau după tratament, cele mai multe dintre ele (77,5%) rezolvându-se în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienți și-au schimbat obiceiurile zilnice sau au întrerupt tratamentul din cauza fosfenelor.

Bradycardia a fost raportată de către 3,3% dintre pacienți, în special în primele 2-3 luni de la inițierea tratamentului. 0,5% dintre pacienți au avut un episod sever de bradicardie, sub sau egal cu 40 bpm.

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială a fost observată la 5,3% dintre pacienții care au primit ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei care au primit placebo. Într-o analiză combinată a tuturor studiilor clinice de fază II/III, dublu orb, controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus mai mult de 40000 pacienți, incidența apariției fibrilației atriale a fost de 4,86% la pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 4,08% în grupurile de control, ceea ce corespunde unei rate a riscului de 1,26, 95% ÎI [1,15-1,39].

În studiul SHIFT, mai mulți pacienți au prezentat episoade de creștere a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu ivabradină (7,1%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (6,1%). Aceste episoade au apărut cel mai frecvent la scurt timp după modificarea tratamentului pentru tensiunea arterială, au fost tranzitorii și nu au afectat efectul tratamentului cu ivabradină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Dilorym la om.

Simptome:

Determinate de carvedilol

În caz de supradozaj pot apărea hipotensiune arterială severă, bradicardie, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, stop sinusal și stop cardiac. Pot apărea, de asemenea, detresă respiratorie, bronhospasm, vărsături, afectarea stării de conștiență și convulsii generalizate.

Determinate de ivabradină

Supradozajul poate determina bradicardie severă și prelungită (vezi pct. 4.8).

Tratament:

În plus față de măsurile cu caracter general, parametrii vitali trebuie monitorizați și corectați, dacă este necesar, în cadrul unei unități specializate de primiri urgențe. În primele 4 ore după ingestie, absorbția carvedilolului în tractul gastro-intestinal poate fi redusă prin lavaj gastric, administrare de cărbune activat și provocarea vărsăturilor.

Pacienții trebuie așezați în clinostatism. În cazul bradicardiei severe, care trebuie tratată într-o unitate specializată, se poate recurge la un tratament cu atropină. Pentru menținerea funcției ventriculare se recomandă administrarea de glucagon intravenos sau medicamente simpatomimetice (de exemplu, dobutamină, izoprenalină, orciprenalină, adrenalină, în funcție de greutatea corporală și de efect). În cazul bradicardiei cu toleranță hemodinamică redusă se poate recurge la un tratament simptomatic care să includă medicamente beta-adrenergice administrate intravenos, de exemplu, izoprenalină. Hipotensiunea arterială prelungită poate fi tratată prin administrarea de fluide intravenos.

Dacă este necesar un efect inotrop pozitiv, pot fi luați în considerare inhibitori ai fosfodiesterazei, de exemplu, milrinonă. În cazul bradicardiei rezistente la tratament poate fi necesară instituirea terapiei de stimulare cardiacă. Atunci când vasodilatația periferică predomină în cadrul profilului toxic, se recomandă administrarea de norfenefrină sau noradrenalină, cu monitorizarea continuă a circulației.

În caz de bronhospasm trebuie administrate medicamente beta-simpatomimetice (aerosoli sau intravenos) sau aminofilină administrată intravenos prin injecție lentă sau perfuzie.

În eventualitatea apariției convulsiilor, se recomandă diazepam sau clonazepam administrate intravenos prin injecție lentă.

În cazurile severe de supradozaj cu simptome de șoc, tratamentul de susținere trebuie continuat o perioadă suficientă de timp, deoarece se anticipează prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și redistribuirea carvedilolului din teritoriile mai profunde. Prin urmare, tratamentul de susținere trebuie continuat până la stabilizarea stării pacientului. Durata tratamentului depinde de severitatea supradozajului.

Carvedilolul nu se elimină prin dializă, deoarece substanța activă nu este dializabilă, probabil din cauza legării puternice de proteinele plasmatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante, alte combinații.

Cod ATC: C07FX06.

Carvedilol

Mecanism de acțiune

Carvedilolul, un amestec racemic de doi enantiomeri (R- și S-carvedilol), este un blocant al receptorilor alfa și beta-adrenergici cu acțiuni multiple. Blocarea receptorilor beta-adrenergici este asociată cu enantiomerul S și neselectivă pentru receptorii beta₁- și beta₂-adrenergici, în timp ce ambii enantiomeri au aceleași proprietăți de blocare specifice receptorilor alfa₁-adrenergici. La concentrații mai mari, carvedilolul are, de asemenea, o activitate de blocare a canalelor de calciu slabă până la moderată. Nu are activitate simpatomimetică intrinsecă și (similar propranololului), are proprietăți de stabilizare a membranei.

Efecte farmacodinamice

Carvedilolul reduce rezistența vasculară periferică prin blocarea selectivă a receptorilor alfa₁-adrenergici. Prin acțiunea sa de beta-blocare, carvedilolul suprimă sistemul renină-angiotensină-aldosteron, reducând eliberarea de renină și diminuând retenția de lichide. Atenuază creșterea tensiunii arteriale indusă de fenilefrină, un agonist alfa₁-adrenergic, dar nu și cea indusă de angiotensina II. Activitatea de blocare a canalelor de calciu a carvedilolului poate crește fluxul sanguin în anumite paturi vasculare, cum ar fi circulația cutanată.

Carvedilolul are efecte de protecție a organelor, care rezultă cel puțin parțial din proprietăți suplimentare dincolo de acțiunea de blocare a receptorilor adrenergici. Are proprietăți antioxidante puternice asociate cu ambii enantiomeri, este un captator de radicali reactivi de oxigen și are efecte antiproliferative asupra celulelor musculare netede vasculare umane.

Carvedilolul nu are efecte negative asupra profilului lipidelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Efecte hemodinamice și metabolice

Studiile clinice au demonstrat că echilibrul între vasodilatație și efectul beta-blocant al carvedilolului determină următoarele efecte hemodinamice și metabolice:

- Carvedilol reduce tensiunea arterială la pacienții cu hipertensiune arterială prin beta-blocadă și vasodilatație alfa₁-mediată, fără creșterea concomitentă a rezistenței vasculare periferice, așa cum s-a observat cu medicamentele beta-blocante pure.
- Frecvența cardiacă este ușor scăzută.
- Circulația la nivel renal și filtrarea glomerulară nu se modifică.
- S-a demonstrat că carvedilolul menține volumul sistolic și reduce rezistența periferică totală, fără a compromite aportul de sânge către organe și paturi vasculare distincte, de ex. rinichi, mușchi scheletici, antebrațe, picioare, piele, creier sau artera carotidă. Există o incidență redusă a extremităților reci și a oboselii precoce în timpul activității fizice.
- Mai multe studii deschise au arătat că carvedilolul este eficient la pacienții cu hipertensiune renală, insuficiență renală cronică, în hemodializă sau după transplant renal. Carvedilolul determină o scădere treptată a tensiunii arteriale în zilele de dializă și în zilele fără dializă, iar

efectele de scădere a tensiunii arteriale sunt comparabile cu cele observate la pacienții cu funcție renală normală

Angina pectorală stabilă

- La pacienții cu angină pectorală stabilă, Carvedilolul a demonstrat proprietăți anti-ischemice (îmbunătățirea timpului total de efort, timp până la deprimarea segmentului ST de 1 mm și timp până la angină) și proprietăți anti-anginoase care s-au menținut în timpul tratamentului pe termen lung. Studiile hemodinamice acute au demonstrat că carvedilolul scade semnificativ cererea miocardică de oxigen și supraactivitatea simpatică și reduce atât preîncărcarea cardiacă (presiunea arterei pulmonare și presiunea capilarului pulmonar) cât și postîncărcarea (rezistența periferică totală), cu îmbunătățirea sistolică a ventriculului stâng și funcția diastolică fără modificări substanțiale ale debitului cardiac.
- Carvedilolul nu are efecte adverse asupra factorilor de risc metabolici ai bolii coronariene. Nu afectează profilul lipidic seric normal și la pacienții hipertensivi cu dislipidemie au fost raportate efecte favorabile asupra lipidelor serice după șase luni de terapie orală.
- În două studii, Carvedilol 25 mg b.i.d. a fost comparat cu alte medicamente antianginoase de valoare recunoscută la pacienții cu angină de efort cronică stabilă. Regimurile de dozare care au fost alese au fost cele utilizate pe scară largă în practica clinică. Ambele studii au avut un design dublu-orb, grup paralel. Obiectivul principal a fost timpul total de exercițiu (TET).

Raport nr.:	Control (doză)	Număr de pacienți cu carvedilol/medicament comparator	Durata tratamentului
060	Verapamil (120 mg de trei ori pe zi.)	126/122	12 săptămâni
061	ISDN s.r. (40 mg de două ori pe zi)	93/94	12 săptămâni

Rezultatele ambelor studii au demonstrat în mod clar că pentru TET la nivelurile minime de medicamente din sânge după 12 săptămâni de terapie nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament. Cu toate acestea, rapoartele de risc obținute din modelul de riscuri proporționale Cox au arătat o tendință în favoarea carvedilolului, ceea ce indică faptul că, în medie, carvedilolul a fost cu 114% la fel de eficient ca verapamilul (90% CI: 85-152%) și cu 134% la fel de eficient ca ISDN (90). % CI: 96-185%). Acest lucru a fost valabil și pentru timpul până la angină (TTA) și depresia segmentului ST (TST) la nivelul minim. Creșterea TET a fost de aproximativ 50 de secunde în toate grupurile; îmbunătățirile pentru TTA și TST au fost de aproximativ 30 de secunde, ceea ce este relevant din punct de vedere clinic.

În studiul 060, măsurătorile datelor de monitorizare Holter de 48 de ore au demonstrat o reducere a numărului și a duratei denivelărilor de segment ST (ischemie miocardică silențioasă) în ambele grupuri de tratament. Carvedilolul a scăzut, de asemenea, contracțiile atriale și ventriculare premature (PAC, PVC), dublările și accelerările de ritm.

Insuficiență cardiacă cronică

- Carvedilolul reduce semnificativ mortalitatea și spitalizările și îmbunătățește simptomele și funcția ventriculară stângă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ischemică sau non-ischemică. Efectul carvedilolului este dependent de doză.
- Carvedilolul reduce morbiditatea și mortalitatea la pacienții dializați cu cardiomiopatie dilatativă, precum și mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea prin insuficiență cardiacă sau prima spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu boală renală cronică non-dializată ușoară până la moderată. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo, incluzând un număr mare de pacienți (> 4000) cu boală renală cronică ușoară până la moderată, susține tratamentul cu carvedilol al pacienților cu disfuncție

ventriculară stângă cu sau fără insuficiență cardiacă simptomatică pentru a reduce ratele tuturor cauzelor de mortalitate precum și evenimente legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu clinic extins, multicentric, dublu orb, controlat cu placebo, asupra mortalității (COPERNICUS), 2289 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă severă, de origine ischemică sau non-ischemică, aflați sub terapia standard, au fost randomizați să primească fie carvedilol (1156 pacienți), fie placebo (1133 pacienți). Pacienții aveau disfuncție sistolică ventriculară stângă, cu o fracție de ejeecție medie mai mică de 20%. Mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 35%-19,7% în grupul placebo comparativ cu 12,8% în grupul cu carvedilol (analiza Cox de regresie proporțională a riscului, $p = 0,00013$). Beneficiul carvedilolului asupra scăderii mortalității a fost constant la toate sub-grupele studiate. Decesul subit s-a redus cu 41% în grupul tratat cu carvedilol (4,2% comparativ cu 7,8%). Toate obiectivele secundare combinate, respectiv mortalitatea sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, mortalitatea sau spitalizarea pentru cauze cardiovasculare, mortalitatea sau spitalizarea de orice cauză, au fost îmbunătățite semnificativ în grupul tratat cu carvedilol, comparativ cu grupul care a primit placebo (reduceri de 31%, 27% și, respectiv, 24%, $p=0,00004$). Incidența evenimentelor adverse grave în timpul studiului a fost mai scăzută în grupul tratat cu carvedilol (39% comparativ cu 45,4%). La începutul tratamentului, incidența insuficienței cardiace agravate a fost similară în ambele grupuri. Incidența insuficienței cardiace agravate în timpul studiului a fost mai scăzută în grupul tratat cu carvedilol (14,5 % comparativ cu 21,1%).

Copii și adolescenți

- Siguranța și eficacitatea carvedilolului la copii și adolescenți nu au fost stabilite din cauza numărului și dimensiunii limitate a studiilor. Studiile disponibile se concentrează pe tratamentul insuficienței cardiace pediatrice care diferă de boala la adulți în ceea ce privește caracteristicile și etiologia. Din cauza numărului mic de participanți în comparație cu studiile la adulți și a lipsei generale a unei scheme de dozare optimă pentru copii și adolescenți, datele disponibile nu sunt suficiente pentru a stabili un profil de siguranță la copii și adolescenți pentru carvedilol.

Ivabradină

Mecanism de acțiune

Ivabradina este un medicament care scade exclusiv frecvența cardiacă și care acționează prin inhibarea selectivă și specifică a curentului I_f de pacemaker cardiac ce controlează depolarizarea diastolică spontană în nodul sinusal și reglează frecvența cardiacă. Efectele cardiace sunt specifice nodului sinusal, fără efecte asupra timpului de conducere intraatrială, atrioventriculară sau intraventriculară sau asupra contractilității miocardice sau a repolarizării ventriculare.

Ivabradina poate interacționa, de asemenea, cu curentul I_h de la nivelul retinei, care este foarte asemănător curentului I_f cardiac. Participă la rezoluția temporală a sistemului vizual prin diminuarea răspunsului retinei la stimuli luminoși puternici. În condiții declanșatoare (de exemplu, schimbarea rapidă a luminozității), inhibarea parțială a I_h de către ivabradină produce fenomenele luminoase care pot fi ocazional percepute de pacient. Fenomenele luminoase (fosfene) sunt descrise ca o strălucire intensă tranzitorie într-o zonă limitată a câmpului vizual (vezi pct. 4.8).

Efecte farmacodinamice

Principala proprietate farmacodinamică a ivabradinei la om este scăderea specifică dependentă de doză a frecvenței cardiace. Analiza scăderii frecvenței cardiace cu doze de până la 20 mg de două ori pe zi indică o tendință de platou a efectului, care corespunde unui risc redus de bradicardie severă, sub 40 bpm (vezi pct. 4.8).

La dozele recomandate în mod uzual, reducerea frecvenței cardiace este de aproximativ 10 bpm în repaus și în timpul efortului. Aceasta conduce la o reducere a efortului cardiac și a consumului de oxigen miocardic. Ivabradina nu influențează conducerea intracardiacă, contractilitatea (nu are efect inotrop negativ) sau repolarizarea ventriculară:

- în studiile clinice de electrofiziologie nu s-au evidențiat efecte ale ivabradinei asupra timpilor de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra intervalelor QT corectate;
- la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejecție ventriculară stângă (FEVS) între 30 și 45%), ivabradina nu a prezentat nicio influență nocivă asupra FEVS.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei a fost studiată în cinci studii randomizate, dublu orb (trei comparativ cu placebo și câte unul comparativ cu atenolol, respectiv cu amlodipină). Aceste studii au inclus un total de 4111 pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, dintre care 2617 au primit tratament cu ivabradină.

Ivabradina 5 mg de două ori pe zi și-a demonstrat eficacitatea asupra parametrilor probei de efort în 3-4 săptămâni de tratament. Eficacitatea a fost confirmată pentru 7,5 mg de două ori pe zi. În particular, beneficiul suplimentar la doze mai mari de 5 mg de două ori pe zi a fost stabilit într-un studiu controlat cu un medicament de referință, comparativ cu atenolol: durata totală a efortului la sfârșitul intervalului de administrare a crescut cu aproximativ 1 minut după o lună de tratament cu 5 mg de două ori pe zi și s-a mărit în continuare cu aproape 25 de secunde după o perioadă suplimentară de 3 luni cu o creștere forțată a dozei la 7,5 mg de două ori pe zi. În acest studiu, beneficiile antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost confirmate la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea tratamentului cu 5 mg și 7,5 mg de două ori pe zi a fost constantă pe parcursul studiului pentru parametrii probei de efort (durata totală a efortului, timpul până la angina limitantă, timpul până la instalarea anginei și timpul până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST) și a fost însoțită de o scădere de aproximativ 70% a frecvenței crizelor anginoase. Administrarea unei doze de ivabradină de două ori pe zi a oferit o eficacitate uniformă pe durata a 24 de ore.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 889 pacienți, ivabradina, adăugată terapiei cu atenolol 50 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară asupra tuturor parametrilor probei de efort înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală).

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 725 de pacienți, ivabradina nu a demonstrat un efect suplimentar față de amlodipină 10 mg o dată pe zi înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală), în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat un efect suplimentar.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 1277 de pacienți, ivabradina, adăugată amlodipinei 5 mg o dată pe zi sau nifedipinei GITS 30 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară, semnificativă statistic, în ceea ce privește răspunsul la tratament (definit ca scăderea cu cel puțin 3 crize anginoase pe săptămână și/sau creșterea timpului până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST cu cel puțin 60 de secunde în timpul testului de efort pe banda de alergare), înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală a ivabradinei) pe parcursul a 6 săptămâni de tratament (OR = 1,3, ÎI 95% [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina nu a demonstrat eficacitate suplimentară în ceea ce privește rezultatele secundare ale parametrilor testului de efort înainte de administrarea dozei următoare, în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat eficacitate suplimentară.

Eficacitatea ivabradinei s-a menținut în totalitate pe durata perioadelor de tratament de 3 sau 4 luni în studiile de evaluare a eficacității. Nu au existat semne de toleranță farmacologică (pierderea eficacității) în timpul tratamentului sau de fenomene de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului. Efectele antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost însoțite de scăderea dependentă de doză a frecvenței cardiace și de scăderea semnificativă a produsului: frecvența cardiacă x tensiunea arterială sistolică, în repaus și în timpul efortului. Efectele asupra tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice au fost minore și ne semnificative clinic.

Scăderea de durată a frecvenței cardiace a fost demonstrată la pacienți tratați cu ivabradină timp de cel puțin un an (n = 713). Nu s-au observat influențe asupra metabolismului lipidic sau glucidic.

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei s-a păstrat la pacienții diabetici ($n = 457$), cu un profil de siguranță similar față de restul populației generale.

Un studiu cu rezultat complex, BEAUTIFUL, a fost efectuat la 10917 pacienți cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă ($FEVS < 40\%$) peste terapia de bază optimă cu 86,9% dintre pacienți primind beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces cardiovascular, spitalizare pentru IM acut sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă nou-apărută sau agravată. Studiul nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină:placebo 1,00, $p=0,945$). Într-un subgrup post-hoc de pacienți cu angină simptomatică la randomizare ($n=1507$), nu a fost identificat niciun semnal de siguranță în ceea ce privește decesul cardiovascular, spitalizarea pentru IM acut sau insuficiență cardiacă (12,0% pentru ivabradină comparativ cu 15,5% pentru placebo, $p=0,05$). Din acest subgrup, o analiză ulterioară efectuată la pacienții care primeau carvedilol la includere ($n=254$) a arătat rezultate similare (8,4% pentru ivabradină comparativ cu 17,9% pentru placebo, HR: 0,40, II 95% [0,19;0,83]).

Un studiu cu rezultat complex, SIGNIFY, a fost efectuat la 19102 pacienți cu boală coronariană și fără insuficiență cardiacă manifestă clinic ($FEVS > 40\%$) peste terapia de bază optimă. A fost utilizată o schemă terapeutică cu doze mai mari decât cele aprobate (doza de inițiere 7,5 mg de două ori pe zi (5 mg de două ori pe zi, dacă vârsta ≥ 75 ani) și crescute până la 10 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-letal. Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar (RCP) în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină/placebo 1,08, $p=0,197$). Bradicardia a fost raportată de 17,9% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină (2,1% la pacienții din grupul placebo). 7,1% dintre pacienți au primit verapamil, diltiazem și inhibitori puternici de CYP 3A4 pe perioada studiului.

O creștere ușoară semnificativă statistic a RCP a fost observată într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală clasa CCS II sau mai mare la includere ($n=12.049$) (ratele anuale de 3,4% comparativ cu 2,0%, riscul relativ ivabradină/placebo 1,18, $p=0,018$), dar nu și în subgrupul populației generale cu angină pectorală clasa CCS $\geq I$ ($n=14.286$) (riscul relativ ivabradină/placebo 1,11, $p=0,110$).

Doza utilizată în studiu, mai mare decât cea aprobată, nu a explicat pe deplin aceste rezultate.

Studiul SHIFT a fost un studiu extins, internațional, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la 6505 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă (pentru ≥ 4 săptămâni), clasa NYHA II până la IV, cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă ($FEVS \leq 35\%$) și frecvența cardiacă ≥ 70 bpm în repaus.

Pacienții au primit tratament standard incluzând beta-blocante (89%), inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai angiotensinei II (91%), diuretice (83%) și medicamente antialdosteronice (60%). În grupul cu ivabradină, 67% dintre pacienți au fost tratați cu 7,5 mg de două ori pe zi. Durata medie de urmărire a fost de 22,9 luni. Tratamentul cu ivabradină a fost asociat cu o reducere medie a frecvenței cardiace cu 15 bpm față de o valoare inițială de 80 bpm. Diferența între valorile frecvenței cardiace în grupul cu ivabradină comparativ cu grupul placebo a fost de 10,8 bpm după 28 zile, 9,1 bpm după 12 luni și 8,3 bpm după 24 luni.

Studiul a demonstrat o reducere a riscului relativ semnificativă statistic și clinic cu 18% în ceea ce privește rezultatul primar compozit alcătuit din mortalitate cardiovasculară și spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,82; $95\%II$ [0,75;0,90] - $p<0,0001$), evident în 3 luni de la inițierea tratamentului. Reducerea riscului absolut a fost de 4,2%. Rezultatele în ceea ce privește obiectivul primar sunt reprezentate în principal de insuficiența cardiacă, spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut de 4,7%) și decesul din cauza insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut de 1,1%).

Efectul tratamentului asupra rezultatului primar compozit, ale componentelor lui și ale rezultatelor secundare

	Ivabradină (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Rata de risc [95% ÎÎ]	Valoarea p
Criteriul de evaluare primar compozit	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentele: - deces CV - spitalizare pentru agravarea IC	449 (13,85) 514 (15,86)	491 (15,04) 672 (20,59)	0,91 [0,80; 1,03] 0,74 [0,66; 0,83]	0,128 <0,0001
Alte criterii de evaluare secundare: - deces de orice cauză - deces din cauza IC - spitalizare de orice cauză - spitalizare din motive CV	503 (15,52) 113 (3,49) 1231 (37,98) 977 (30,15)	552 (16,91) 151 (4,63) 1356 (41,54) 1122 (34,38)	0,90 [0,80; 1,02] 0,74 [0,58; 0,94] 0,89 [0,82; 0,96] 0,85 [0,78; 0,92]	0,092 0,014 0,003 0,0002

Reducerea în ceea ce privește rezultatul primar a fost observată consecvent indiferent de sex, clasa NYHA, etiologia ischemică sau non-ischemică a insuficienței cardiace și de antecedentele privind diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială.

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a clasei NYHA la ultima valoare înregistrată, la 887 (28%) dintre pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 776 (24%) dintre pacienții care au primit placebo (p=0,001).

În subgrupul pacienților cu FC \geq 75 bpm (n=4150) a fost observată o reducere mai mare în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus, de 24% (rata de risc: 0,76; 95%ÎÎ [0,68; 0,85] - p<0,0001), precum și pentru alte criterii secundare finale de evaluare, inclusiv decesul de orice cauză (rata de risc: 0,83; 95%ÎÎ [0,72; 0,96] – p=0,0109) și decesul CV (rata de risc: 0,83; 95%ÎÎ [0,71; 0,97] – p=0,0166). În acest subgrup de pacienți, profilul de siguranță al ivabradinei este în concordanță cu cel din populația totală.

Un efect semnificativ a fost observat în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus în grupul total al pacienților care au primit tratament cu beta-blocante (rata de risc: 0,85; 95%ÎÎ [0,76; 0,94]). În subgrupul pacienților cu FC \geq 75 bpm și tratați cu doza țintă recomandată de beta-blocant, nu s-a observat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus (rata de risc: 0,97; 95%ÎÎ [0,74; 1,28]) și alte criterii secundare finale de evaluare, incluzând spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,79; 95%ÎÎ [0,56; 1,10]) sau decesul din cauza insuficienței cardiace (rata de risc: 0,69; 95%ÎÎ [0,31; 1,53]).

În subgrupul pacienților care primeau carvedilol la includere (n=2596) s-a observat o reducere semnificativă a riscului relativ în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus, în grupul tratat cu ivabradină comparativ cu grupul placebo (HR: 0,80, ÎÎ 95% [0,68;0,94]). În subgrupul pacienților cu FC \geq 75bpm care primeau carvedilol la includere (n=1654) s-a observat o tendință similară (HR: 0,79, ÎÎ 95% [0,65;0,95]).

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 97 pacienți, informațiile colectate în timpul investigațiilor oftalmologice specifice (cum sunt electroretinograma, câmpurile vizuale statice și dinamice, vederea în culori, acuitatea vizuală), care au vizat documentarea funcției sistemelor de conuri și bastonașe și a căii vizuale ascendente la pacienții tratați cu ivabradină mai mult de 3 ani pentru angină pectorală stabilă, nu au arătat niciun fel de toxicitate retiniană.

Copii și adolescenți

Ivabradină

Un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 116 pacienți copii și adolescenți (17 cu vârsta cuprinsă între [6-12[luni, 36 cu vârsta între [1-3[ani și 63 cu vârsta între [3-18[ani) cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) și cardiomiopatie dilatativă (CMD), peste terapia de bază optimă. 74 pacienți au primit ivabradină (raport 2:1). Doza de inițiere a fost de 0,02 mg/kg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă [6-12[luni, 0,05 mg/kg de două ori pe zi în subgrupele de vârstă [1-3[ani și [3-18[ani cu greutatea <40 kg, și 2,5 mg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă [3-18[ani și ≥ 40 kg. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic la dozele maxime de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, 0,3 mg/kg de două ori pe zi și, respectiv, 15 mg de două ori pe zi. În acest studiu, ivabradina a fost administrată oral, sub formă de lichid sau comprimate, de două ori pe zi. Absența diferențelor farmacocinetice dintre cele 2 formulări a fost demonstrată într-un studiu deschis, randomizat, cu două perioade, încrucișat, efectuat la 24 voluntari adulți sănătoși.

O reducere a frecvenței cardiace cu 20%, fără bradicardie, a fost obținută la 69,9% dintre pacienții din grupul cu ivabradină comparativ cu 12,2% în grupul placebo, pe durata perioadei de titrare de 2 până la 8 săptămâni (OR:E=17,24, ÎI 95% [5,91; 50,30]).

Dozele medii de ivabradină care au permis reducerea cu 20% a frecvenței cardiace au fost $0,13 \pm 0,04$ mg/kg de două ori pe zi, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg de două ori pe zi și $4,1 \pm 2,2$ mg de două ori pe zi pentru subgrupele de vârstă [1-3[ani, [3-18[ani și <40 kg și, respectiv, [3-18[ani și ≥ 40 kg.

Valoarea medie a FEVS a crescut de la 31,8% la 45,3% la L012 în grupul cu ivabradină, comparativ cu o creștere de la 35,4% la 42,3% în grupul cu placebo. S-a observat o îmbunătățire a clasei NYHA la 37,7% dintre pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 25,0% dintre pacienții din grupul cu placebo. Aceste îmbunătățiri nu au fost semnificative statistic. Profilul de siguranță, după un an, a fost similar cu cel descris la pacienții adulți cu ICC.

Nu au fost studiate efectele pe termen lung ale ivabradinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale, și nici eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ivabradină la copii pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rata și gradul absorbției ivabradinei și carvedilolului din Dilorym nu sunt diferite semnificativ de rata și gradul absorbției ivabradinei și metoprololului administrate separat în monoterapie.

Carvedilol

Absorbție

După administrare orală, biodisponibilitatea absolută a carvedilolului este de aproximativ 25%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ 1 oră de la administrare. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea, cu toate că se prelungește timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime.

Carvedilolul este un racemat, iar enantiomerul S pare a fi metabolizat mai rapid decât enantiomerul R, prezentând o biodisponibilitate orală absolută de 15% comparativ cu 31% pentru enantiomerul R. Concentrația plasmatică maximă a R-carvedilolului este de aproximativ 2 ori mai mare decât cea a S-carvedilolului.

Studiile *in vitro* au arătat că carvedilolul este un substrat al transportorului de eflux al glicoproteinei P. Rolul glicoproteinei P în dispunerea carvedilolului a fost confirmat și *in vivo* la subiecții sănătoși.

Distributie

Carvedilolul este puternic lipofil. Proporția legării de proteinele plasmatice este de aproximativ 98- 99%. Volumul de distribuție este între 1,5 și 2 l/kg și crescut la pacienții cu ciroză hepatică.

Metabolizare

Carvedilolul este metabolizat intens pe calea oxidării și conjugării hepatice în diverși metaboliți, care sunt eliminați în principal pe cale biliară. După administrare orală, efectul primului pasaj hepatic este de aproximativ 60-75%. Circulația enterohepatică a substanței de bază a fost demonstrată la animale. Demetilarea și hidroxilarea la nivelul inelului fenol produc trei metaboliți cu activitate beta-blocantă. Conform studiilor pre-clinice, activitatea beta-blocantă a metabolitului 4-hidroxi-fenol este de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a carvedilolului. În comparație cu carvedilolul, acești trei metaboliți activi prezintă o activitate vasodilatatoare slabă. La om, concentrațiile celor trei metaboliți activi sunt de aproximativ 10 ori mai mici decât ale carvedilolului. Doi dintre metaboliții carbazol-hidroxi ai carvedilolului sunt antioxidanți extrem de puternici, demonstrând o potență de 30 până la 80 ori mai mare decât a carvedilolului.

Metabolismul oxidativ al carvedilolului este stereoselectiv. Enantiomerul R este metabolizat predominant prin CYP2D6 și CYP1A2, în timp ce enantiomerul S este metabolizat în principal prin CYP2C9 și mai puțin prin CYP2D6. Alte izoenzime ale CYP450 implicate în metabolismul carvedilolului sunt CYP3A4, CYP2E1 și CYP2C19. Concentrația plasmatică maximă a R-carvedilolului este de aproximativ două ori mai mare decât cea a S-carvedilolului. Enantiomerul R este metabolizat în principal prin hidroxilare.

Polimorfismul genetic

Rezultatele studiilor clinice de farmacocinetică la subiecți umani au arătat că CYP2D6 joacă un rol major în metabolismul R- și S-carvedilolului. În consecință, concentrațiile plasmatice ale R- și S-carvedilolului sunt crescute la metabolizatorii lenți ai CYP2D6. Importanța genotipului CYP2D6 în farmacocinetica R- și S-carvedilolului a fost confirmată în studiile de farmacocinetică populațională, în timp ce alte studii nu au confirmat această observație. S-a ajuns la concluzia că polimorfismul genetic CYP2D6 poate avea o semnificație clinică limitată.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a carvedilolului este de aproximativ 6,5 ore după administrare orală. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 590 ml/min. Eliminarea se realizează predominant prin materii fecale, pe cale biliară. O proporție minoră se elimină pe cale renală, sub formă de metaboliți.

Linearitate/non-linearitate

Există o relație liniară între doză și concentrațiile plasmatice.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Proprietățile farmacocinetice ale carvedilolului sunt dependente de vârstă. Valorile plasmatice ale carvedilolului sunt cu aproximativ 50% mai mari la vârstnici comparativ cu populația tânără.

Copii și adolescenți

Clearance-ul ajustat în funcție de greutate la copii și adolescenți este semnificativ mai mare decât la adulți.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu la pacienți cu ciroză hepatică, biodisponibilitatea carvedilolului a fost de patru ori mai mare, concentrația plasmatică maximă de cinci ori mai mare comparativ cu subiecții sănătoși.

Insuficiență renală

Deoarece carvedilolul este excretat în principal prin fecale, este puțin probabilă o acumulare semnificativă la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu hipertensiune arterială și insuficiență renală, nivelul plasmatic-timp în aria de sub curba, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și concentrația plasmatică maximă nu se modifică semnificativ. Excreția renală a medicamentului

nemodificat scade la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, modificările parametrilor farmacocinetici sunt modeste.

Carvedilolul nu este eliminat în timpul dializei deoarece nu traversează membrana de dializă, probabil datorită legăturii mari de proteinele plasmaticice.

Insuficiența cardiacă

Într-un studiu la 24 de pacienți japonezi cu insuficiență cardiacă, clearance-ul R- și S-carvedilol a fost semnificativ mai mic decât estimat anterior la voluntari sănătoși. Aceste rezultate au sugerat că farmacocinetica R- și S-carvedilol este modificată semnificativ de insuficiența cardiacă la pacienții japonezi.

Ivabradină

În condiții fiziologice, ivabradina este eliberată rapid din comprimate și are o hidrosolubilitate foarte mare (>10 mg/ml). Ivabradina este enantiomerul S fără bioconversie demonstrată *in vivo*. Derivatul N-demetilat al ivabradinei a fost identificat ca fiind principalul metabolit activ la om.

Absorbție și biodisponibilitate

Ivabradina se absoarbe rapid și aproape complet după administrare orală, cu o concentrație plasmatică maximă atinsă în aproximativ 1 oră, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate este de aproximativ 40%, datorită efectului de prim pasaj intestinal și hepatic. Consumul de alimente a întârziat absorbția cu aproximativ o oră și a mărit expunerea plasmatică cu 20 până la 30%. Se recomandă administrarea comprimatului în timpul mesei pentru a scădea variabilitatea intraindividuală a expunerii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Ivabradina este legată în proporție de 70% de proteinele plasmaticice iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproape 100 l la pacienți. Concentrația plasmatică maximă după administrarea repetată a dozei recomandate de 5 mg de două ori pe zi este 22 ng/ml (VC=29%). Concentrația plasmatică medie este de 10 ng/ml (VC=38%) la starea de echilibru.

Metabolizare

Ivabradina este metabolizată în proporție mare de către ficat și intestin prin oxidare numai prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Metabolitul activ principal este derivatul N-demetilat (S 18982), cu expunere de 40% din cea a compusului de origine. Metabolizarea acestui metabolit activ implică, de asemenea, CYP3A4. Deoarece ivabradina are o afinitate mică pentru CYP3A4, nu are activitate inductoare sau inhibitoare relevantă clinic asupra CYP3A4 și este puțin probabil să modifice metabolizarea substratului CYP3A4 sau concentrațiile plasmaticice. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot afecta substanțial concentrațiile plasmaticice ale ivabradinei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Ivabradina este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică principal de 2 ore (70-75% din ASC) și cu un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 11 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 400 ml/min și clearance-ul renal este de aproximativ 70 ml/min. Excreția metabolitelor se realizează într-o măsură similară prin materii fecale și urină. Aproximativ 4% dintr-o doză orală este excretată nemodificată în urină.

Linearitate/Non-linearitate

Cinetica ivabradinei este liniară în intervalul dozei orale de 0,5 – 24 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice (ASC și C_{max}) între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sau foarte vârstnici (≥ 75 ani) și populația generală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Impactul insuficienței renale (clearance-ul creatininei între 15 și 60 ml/min) asupra farmacocineticii ivabradinei este minim, în relație cu contribuția mică a clearance-ului renal (aproximativ 20%) la eliminarea totală, atât în cazul ivabradinei, cât și al principalului său metabolit S 18982 (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh de maximum 7), ASC a ivabradinei nelegată de proteine și a principalului metabolit activ au fost cu aproximativ 20% mai mari decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu există date disponibile (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ivabradinei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la 18 ani, cu insuficiență cardiacă cronică, este similar cu profilul farmacocinetic la adulți atunci când se aplică o schemă de titrare a dozei bazată pe vârstă și greutate.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Analiza relației FC/FD a indicat faptul că frecvența cardiacă scade aproape liniar cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale ivabradinei și ale S 18982, pentru doze de până la 15-20 mg de două ori pe zi. În cazul unor doze mai mari, scăderea frecvenței cardiace nu mai este proporțională cu concentrațiile plasmatice ale ivabradinei și tinde să atingă un platou. Expuneri mari la ivabradină, care pot apărea când ivabradina se administrează în asociere cu inhibitori puternici de CYP3A4, pot duce la scăderea excesivă a frecvenței cardiace, cu toate că acest risc este mai mic cu inhibitori moderați de CYP3A4 (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5). Relația FC/FD a ivabradinei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la 18 ani, cu insuficiență cardiacă cronică, este similară cu relația FC/FD descrisă la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii pre-clinice cu Dilorym.

Carvedilol:

Studiile non-clinice farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea nu au evidențiat niciun risc special pentru om. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere, la administrarea de doze mari s-au observat afectarea fertilității, embriotoxicitate (pierdere post-implantare crescută, greutate fetală scăzută și întârziere a dezvoltării scheletului) și mortalitate neonatală crescută după o săptămână de la naștere.

Ivabradină:

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au indicat efecte ale ivabradinei asupra fertilității la șobolanii de ambele sexe. La administrarea de doze apropiate de cele terapeutice, la animale gestante în perioada de organogeneză, s-a observat o incidență mai mare a defectelor cardiace la feteșii de șobolan și un număr mic de feteși de iepure cu ectrodactilie.

La administrarea de ivabradină (în doză de 2, 7 sau 24 mg/kg și zi) timp de un an la câine s-au observat modificări reversibile ale funcției retiniene, care însă nu s-au asociat cu afectarea structurilor oculare. Aceste date sunt în concordanță cu efectul farmacologic al ivabradinei legat de interacțiunea

acesteia cu I_h , curentul activat de hiperpolarizarea în retină, foarte asemănător curentului I_f de pacemaker cardiac.

Alte studii de toxicitate după administrarea de doze repetate și de carcinogenitate nu au indicat modificări relevante clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb pregelatinizat

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Maltodextrină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Film

Glicerol (E422)

Hipromeloză (E464)

Stearat de magneziu (E470b)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172) (pentru 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg și 25/7,5 mg)

Macrogol 6000 (E1521)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al ambalate în cutii de carton:

Cutii cu blistere tip calendar conținând 14, 28, 56, 98 sau 112 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14229/2021/01-05
14230/2021/01-05
14231/2021/01-05
14232/2021/01-05
14233/2021/01-05
14234/2021/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2017
Reînnoirea autorizației: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2024