

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 (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 6,25 mg și ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 12,5 mg și ivabradină 5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 12,5 mg și ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).

Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 25 mg și ivabradină 5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).


Fiecare comprimat filmat conține carvedilol 25 mg și ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).


Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat (68,055 mg pentru Dilorym 6,25/5 mg, 65,360 mg pentru Dilorym 6,25/7,5 mg, 78,710 mg pentru Dilorym 12,5/5 mg, 76,015 mg pentru Dilorym 12,5/7,5 mg, 85,530 mg pentru Dilorym 25/5 mg și 82,835 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 sinus 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.

Combi-nația 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.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min (vezi pct. 5.2) și TA sistolică > 100 mmHg nu este necesară ajustarea dozei.

Nu sunt disponibile date la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. Dilorym trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

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

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 nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date pentru Dilorym. Datele pentru ivabradină sunt prezentate la punctul 5.1.

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;
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.5);
- Asociere 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);
- 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

Atenționări speciale

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 înaintea tratamentului mai mică de 50 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. Nu este recomandată administrarea Dilorym 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.

Precauții

Întreruperea tratamentului

Dacă este necesar, administrarea ivabradinei poate fi întreruptă, dar trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării beta-blocanților, 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.

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 vârfulor*.

Pacienți cu hipertensiune arterială care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale

În studiul SHIFT, mai mulți pacienți tratați cu ivabradină au avut episoade de creștere a tensiunii arteriale (7,1%) comparativ cu pacienții care au primit placebo (6,1%). Aceste episoade au apărut mai frecvent la scurt timp după modificarea tratamentului pentru tensiune arterială, au fost tranzitorii și nu au afectat efectul tratamentului cu ivabradină. 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 și insuficiență cardiacă 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-blocanțele 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).

Tireotoxicoză/hipertiroidism

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

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 alergeni, cât și severitatea reacțiilor anafilactice.

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.

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”.

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 plasmatiche 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 interacțiunile medicament-medicament 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 asociere cu carvedilol. În plus, biodisponibilitatea carvedilolului poate fi modificată de inductori sau inhibitori 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).
	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Pacienții tratați cu medicamente care inhibă enzimele citocromului P450 (de exemplu, cimetidină, fluoxetină, verapamil, ketoconazol, haloperidol, eritromicină) trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului concomitent cu carvedilol.
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>	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

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
		verapamilului sau diltiazemului, deoarece administrarea concomitentă a carvedilolului cu aceste medicamente poate crește riscul de apariție a tulburărilor de conducere atrio-ventriculară.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4):

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Medicamente care prelungesc intervalul QT <u>Medicamente utilizate în tratamentul unor afecțiuni cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT</u> (de exemplu, chinidină, disopiramidă, bepridil, sotalol, ibutilidă, amiodaronă). <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).	Ivabradină <i>Asocieri nerecomandate</i>	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).
	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție (cu amiodaronă)</i>	La pacienții cu insuficiență cardiacă, amiodaronă a scăzut clearance-ul S-carvedilolului, cel mai probabil prin inhibarea CYP2C9. Concentrația plasmatică medie a R-carvedilolului a rămas nemodificată. Ca urmare, există un risc potențial de beta-blocare accentuată cauzată de creșterea concentrației plasmatice a S-carvedilolului. 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, 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.
Medicamente antiaritmice administrate intravenos (altele decât verapamil, diltiazem)	Carvedilol <i>Asocieri nerecomandate</i>	Există risc de apariție a insuficienței cardiace în cazul asocierii medicamentelor antiaritmice clasa Ia sau Ic administrate intravenos cu carvedilol. Administrarea concomitentă a beta-blocantelor cu acest tip de medicamente trebuie monitorizată atent.
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.

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 efectul inductor al rifampicinei asupra glicoproteinei P. Aceasta a produs o scădere a absorbției intestinale a carvedilolului și a efectului antihipertensiv.
Cimetidină	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Cimetidina a crescut ASC a carvedilolului cu aproximativ 30%, dar nu modifică C _{max} . Se recomandă precauție la pacienții care utilizează inhibitori ai oxidazei mixte, de exemplu cimetidină, deoarece pot crește valorile concentrației serice a carvedilolului. Cu toate acestea, având în vedere efectul relativ redus al cimetidinei asupra concentrației carvedilolului, probabilitatea apariției unui efect clinic important este minimă.
Fluoxetină	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 medie de 77% a ASC a enantiomerului R(+). Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește evenimentele adverse, tensiunea arterială sau frecvența cardiacă.

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Componentă	Interacțiuni cu alte medicamente
Glicozide cardiotonice (digoxină, digitoxină)	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Concentrațiile plasmatice ale digoxinei și digitoxinei sunt crescute atunci când digoxina se administrează concomitent cu carvedilolul. Digoxina, digitoxina și carvedilolul prelungesc timpul de conducere atrioventriculară; prin urmare, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei la începerea, ajustarea sau întreruperea tratamentului cu Dilorym.
Ciclosporină	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 plasmatice ale 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.
Insulină sau antidiabetice orale	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	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.
Medicamente care produc depleție de catecolamine	Carvedilol <i>Asocieri care necesită precauție</i>	Pacienții care utilizează concomitent un beta-blocant (cum este carvedilolul) și un medicament care poate produce depleție de catecolamine (de exemplu, rezepină, 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.

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.

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.
Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)	Administrarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și a beta-blocantelor 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 corticosteroizi	Acțiunea antihipertensivă a carvedilolului poate fi redusă ca urmare a retenției de apă și sodiu la pacienții cu tensiune arterială controlată, care

Interacțiuni cunoscute pentru medicament	Interacțiuni cu alte medicamente
	primesc suplimentar tratament cu estrogeni sau corticosteroizi.
Nitrați	Nitrații accentuează efectul hipotensor.
Medicamente simpatomimetice cu efecte alfa-mimetice și beta-mimetice	Medicamentele simpatomimetice cu efecte alfa-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 enzimatic.

Studiile asupra interacțiunilor specifice medicament-medicament 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 antialdosteronice, 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

Studiile 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 Dilorm 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. Prin urmare, ivabradina este contraindicată în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Studiile la animale au demonstrat excreția carvedilolului și a metaboliților săi în lapte. 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 poate influența capacitatea pacienților de a conduce vehicule. Pacienții trebuie avertizați că ivabradina poate produce fenomene luminoase tranzitorii (constând în special în fosfene). Fenomenele luminoase se pot produce în situații în care pot apărea variații bruște ale intensității luminii, în special în cazul conducerii vehiculelor pe timp de noapte. Ivabradina nu are nicio influență asupra capacității de a folosi utilaje. 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.

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, fenomenele luminoase (fosfene) și bradicardia, 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 limfatic	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	-
	Deteriorare a controlului glicemic (hiperglicemie sau hipoglicemie) 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	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Presincope	Mai puțin 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	Reacții adverse	Frecvență	
Tulburări cardiace	Insuficiență cardiacă	Foarte frecvente	-
	Bradycardie	Frecvente	Frecvente
	Edem pulmonar	Frecvente	-
	Edem (inclusiv edem generalizat și sistemic, inflamare a zonei genitale și a picioarelor, hipervolemie și retenție de lichide)	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	-
	Tensiune arterială necontrolată	-	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Astm la pacienții cu predispoziție	Frecvente	-
	Congestie nazală	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	-
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	Mai puțin frecvente	-

Clasificarea	Reacții adverse	Frecvență	
		apare după câteva săptămâni până la ani de la începerea tratamentului). Leziunile existente se pot agrava.	
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-
	Angioedem	-	Mai puțin frecvente
	Eruptions	-	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
	Durere	Frecvente	-
	Stare generală de rău (posibil legată de bradicardie)	-	Rare
Investigații diagnostice	Creștere a greutății 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.

Carvedilol 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. Fosfenele 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. Fosfenele 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].

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 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, parametri vitali trebuie monitorizați și corecți, 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 simptomatic care să includă atropină 0,5 - 2 mg administrată intravenos și/sau glucagon 1 - 10 mg administrat intravenos (urmat de o perfuzie lentă cu 2 - 5 mg/oră, dacă este necesar). 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. Dacă este necesar, se poate institui electrostimularea cardiacă temporară. 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, fie în doze de 5 - 10 mg administrate intravenos și repetate în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, fie în doză de 5 micrograme pe minut administrată în perfuzie și ajustată în funcție de valoare tensiunii arteriale.

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 plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante, alte combinații.

Cod ATC: C07FX06.

Carvedilol

Mecanism de acțiune

Carvedilolul este un beta-blocant vasodilatator neselectiv, care reduce rezistența vasculară periferică prin blocarea selectivă a receptorilor alfa1 și realizează supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron prin beta-blocare neselectivă.

Activitatea reninei plasmatică este redusă și retenția de lichide este rară.

Carvedilolul nu are activitate simpatomimetică intrinsecă. Similar propranololului, are proprietăți de stabilizare a membranei.

Carvedilolul este un compus racemic din doi stereoizomeri. În cadrul experimentelor la animale s-a observat că ambii enantiomeri au proprietăți de blocare alfa-adrenergică. Blocarea neselectivă a receptorilor beta1- și beta2-adrenergici este atribuită în special enantiomerului S(-).

Proprietățile antioxidante ale carvedilolului și metaboliților săi au fost demonstrate *in vitro* și *in vivo* în cadrul studiilor la animale și *in vitro* la un număr de tipuri de celule umane.

Efecte farmacodinamice

La pacienții cu hipertensiune arterială, o reducere a tensiunii arteriale nu este asociată cu o creștere concomitentă a rezistenței vasculare periferice, așa cum a fost observat la beta-blocantele pure. Frecvența cardiacă este ușor scăzută. Volumul-bătăie rămâne nemodificat. Fluxul sanguin renal și funcția renală sunt menținute, la fel și fluxul sanguin periferic; prin urmare, extremitățile reci, observate adesea după administrarea medicamentelor cu acțiune beta-blocantă, sunt raportate rar. La pacienții cu hipertensiune arterială, carvedilolul crește concentrația plasmatică a noradrenalinei.

În tratamentul de lungă durată al pacienților cu angină pectorală, carvedilolul a demonstrat efect antiischemic și de atenuare a durerii. Studiile hemodinamice au demonstrat reducerea pre- și post-sarcinii ventriculare cu carvedilol.

La pacienții cu disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă congestivă, carvedilolul are efecte favorabile asupra hemodinamicii și asupra fracției de ejeție și dimensiunilor ventriculului stâng. Carvedilolul reduce mortalitatea și spitalizarea de cauze cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Carvedilolul nu are efecte negative asupra profilului lipidelor serice și electroliților. Raportul dintre lipoproteinele cu densitate mare și lipoproteinele cu densitate mică se menține în limite normale.

Eficacitate și siguranță clinică

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

- La pacienții cu hipertensiune arterială, reducerea tensiunii arteriale nu este asociată cu creșterea rezistenței vasculare periferice.
- Frecvența cardiacă rămâne nemodificată sau poate scădea ușor.
- Circulația la nivel renal și filtrarea glomerulară nu se modifică.
- Carvedilolul menține circulația periferică, astfel încât extremitățile reci pot fi observate doar în cazuri excepționale.
- Se menține un raport normal între HDL și LDL.
- Valorile serice ale electroliților nu se modifică.
- Carvedilolul nu stimulează sistemul renină-angiotensină; de fapt, renina plasmatică se reduce. Retenția de lichide apare rar.
- La pacienții cu insuficiență cardiacă, carvedilolul a demonstrat efecte favorabile asupra hemodinamicii și o ameliorare a fracției de ejeție și dimensiunilor ventriculului stâng. La pacienții cu boală cardiacă ischemică, carvedilolul a demonstrat proprietăți antiischemice și antianginoase. Carvedilolul reduce pre- și post-sarcina ventriculară.

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 ejecție medie mai mică de 20%. Mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 35%, de la -19,7% în grupul placebo până la -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%).

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 nesemnificative 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 semn 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, ÎI 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 ≥ 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 ejeție a ventriculului stâng redusă (FEVS ≤ 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%ÎI [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% ÎI]	Valoarea p
Criteriul de evaluare primar compozit	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentele:				
- deces CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- spitalizare pentru agravarea IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Alte criterii de evaluare secundare:				
- deces de orice cauză	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- deces din cauza IC	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003

- spitalizare de orice cauză - spitalizare din motive CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	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 kinetice, 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 \geq 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, ÎÎ 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. Există o relație liniară între doză și concentrațiile plasmatică. La pacienții cu metabolizare lentă prin hidroxilare a debrisochinei, concentrația plasmatică a carvedilolului a crescut de 2 până la 3 ori, comparativ cu pacienții cu metabolizare rapidă a debrisochinei. Alimentele nu afectează biodisponibilitatea, cu toate că se prelungește timpul până la atingerea concentrației plasmatică maxime.

Distribuție

Carvedilolul este puternic lipofil. Proporția legării de proteinele plasmatică este de aproximativ 98-99%. Volumul de distribuție este aproximativ 2 l/kg. După administrare orală, efectul primului pasaj hepatic este de aproximativ 60-75%.

Metabolizare

Carvedilolul este metabolizat intens 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.

Carvedilolul este metabolizat hepatic, în principal prin oxidarea inelului aromatic și glucuronoconjugare. Demetilarea și hidroxilarea la nivelul inelului fenol produc trei metaboliți cu activitate beta-blocantă. Acești trei metaboliți activi au un efect vasodilatator slab, comparativ cu carvedilolul. Conform studiilor pre-clinice, activitatea beta-blocantă a metabolitului 4-hidroxifenol este de aproximativ 13 ori mai mare decât cea a carvedilolului. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatică ale metabolitului la om sunt de aproximativ 10 ori mai mici decât ale carvedilolului. Doi dintre metaboliții carbazol-hidroxi ai carvedilolului sunt antioxidanți extrem de puternici, ceea ce îi face de 30-80 ori mai puternici decât carvedilolul.

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. La persoanele cu metabolizare lentă prin CYP2D6 poate apărea o creștere a concentrației plasmatică a carvedilolului, în special a enantiomerului R, ceea ce determină o creștere a activității alfa-blocante.

Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a carvedilolului variază între 6 și 10 ore. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 590 ml/min. Eliminarea se realizează predominant pe cale biliară, iar excreția în principal prin materii fecale. O porțiune minoră se elimină pe cale renală, sub formă de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

- Vârstnici: Proprietățile farmacocinetice ale carvedilolului sunt dependente de vârstă. Valorile plasmatică ale carvedilolului sunt cu aproximativ 50% mai mari la vârstnici comparativ cu populația tânără.
- Insuficiență hepatică: Într-un studiu care a inclus pacienți cu ciroză hepatică, biodisponibilitatea carvedilolului a fost de patru ori mai mare, concentrația plasmatică maximă de cinci ori mai mare și volumul de distribuție de trei ori mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși.
- Insuficiență renală: La unii pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 20-30 ml/min) sau severă (clearance-ul creatininei <20 ml/min) s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatică ale carvedilolului de aproximativ 40-55%, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, a existat o variabilitate mare a rezultatelor.

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 plasmatică 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 plasmatică. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot afecta substanțial concentrațiile plasmatică 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 metaboliților 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 plasmatiche 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 plasmatiche 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

24 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

Decembrie 2021