

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Carivalan 6,25 mg/5 mg filmsko obložene tablete

[Carivalan 6,25 mg/7,5 mg filmsko obložene tablete]

[Carivalan 12,5 mg/5 mg filmsko obložene tablete]

[Carivalan 12,5 mg/7,5 mg filmsko obložene tablete]

[Carivalan 25 mg/5 mg filmsko obložene tablete]

[Carivalan 25 mg/7,5 mg filmsko obložene tablete]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,25 mg karvedilola in 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,25 mg karvedilola in 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg karvedilola in 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg karvedilola in 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg karvedilola in 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).]


[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg karvedilola in 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).]


Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat (68,055 mg za Carivalan 6,25 mg/5 mg, 65,360 mg za Carivalan 6,25 mg/7,5 mg, 78,710 mg za Carivalan 12,5 mg/5 mg, 76,015 mg za Carivalan 12,5 mg/7,5 mg, 85,530 mg za Carivalan 25 mg/5 mg in 82,835 mg za Carivalan 25 mg/7,5 mg).


Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.


3. FARMACEVTSKA OBLIKA


filmsko obložena tableta


Bela, heksagonalna filmsko obložena tableta (6,25 mg/5 mg)(najdaljša diagonalna 7,3 mm) z vrezano oznako CI2 na eni ter  na drugi strani.

[Rumena, heksagonalna, filmsko obložena tableta (6,25 mg/7,5 mg)(najdaljša diagonalna 7,3 mm) z vrezano oznako CI3 na eni ter  na drugi strani.]

[Bela, ovalna filmsko obložena tableta (12,5 mg/5 mg)(10,6 mm x 5,3 mm) z vrezano oznako CI4 na eni ter  na drugi strani.]

[Rumena, ovalna filmsko obložena tableta (12,5 mg/7,5 mg)(10,6 mm x 5,3 mm) z vrezano oznako CI5 na eni ter  na drugi strani.]

[Bela, oktagonalna filmsko obložena tableta (25 mg/5 mg)(premer 7,8 mm) z vrezano oznako CI6 na eni ter  na drugi strani.]

[Rumena, oktagonalna filmsko obložena tableta (25 mg/7,5 mg)(premer 7,8 mm) z vrezano oznako CI7 na eni ter  na drugi strani.]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Carivalan je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih z normalnim sinusnim ritmom, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem ivabradina in karvedilola z enako kombinacijo jakosti, za:

- simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo,
- zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja (II. do IV. razreda Newyorškega društva za srce [NYHA]) s sistolično disfunkcijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Carivalan je ena tableta dvakrat dnevno, ena zjutraj in ena zvečer.

Zdravilo Carivalan se lahko daje le bolnikom, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem stalnega odmerka posameznih učinkovin, kadar sta karvedilol in ivabradin v optimalnem odmerku.

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, morate titriranje odmerkov izvesti s posameznima učinkovinama (karvedilolom in ivabradinom), s čimer boste bolniku zagotovili optimalni vzdrževalni odmerek karvedilola in ivabradina. Priporočljivo je, da se za titriranje odmerkov pri zdravljenju odločite na podlagi razpoložljivih zaporednih meritev srčne frekvenca, EKG ali 24-urnega ambulantnega spremljanja.

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca v mirovanju zniža pod 50 utripov na minuto ali če se pri bolniku pojavijo simptomi, povezani z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je treba zmanjšati odmerek posameznih učinkovin (karvedilola in ivabradina) ter zagotoviti vzdrževalno zdravljenje bolnika z optimalnim odmerkom karvedilola in ivabradina. Po zmanjšanju odmerka je potrebno spremljanje srčne frekvenca (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje morate prekiniti, če srčna frekvenca ostane pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo kljub zmanjšanju odmerka.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in očistkom kreatinina nad 15 ml/min in sistoličnim krvnim tlakom > 100 mm Hg odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 15 ml/min podatkov ni na voljo. Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 15 ml/min morate zdravilo Carivalan uporabljati previdno.

Spremljanje delovanja ledvic je priporočljivo pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem s sistoličnim krvnim tlakom < 100 mm Hg.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro bo morda potrebna prilagoditev odmerka.

Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Carivalan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši

Zdravilo Carivalan lahko dajete starejšim bolnikom, vendar je pri uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Carivalan pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Podatki za ivabradin so predstavljeni v poglavju 5.1.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Carivalan je treba jemati dvakrat dnevno med jedjo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali na kateri koli drug antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- huda jetrna okvara,
- akutno ali nestabilno/dekompenzirano srčno popuščanje,
- nestabilna angina pektoris,
- Prinzmetalova angina,
- atrioventrikularni blok 2. in 3. stopnje,
- sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrijskim blokom),
- simptomatska ali huda bradikardija (< 50 utripov na minuto),
- akutni miokardni infarkt,
- kardiogeni šok,
- odvisnost od srčnega spodbujevalnika (srčna frekvenca, ki jo narekuje izključno srčni spodbujevalnik),
- huda periferna žilna bolezen (npr. Raynaudov sindrom),
- huda hipotenzija (sistolni arterijski krvni tlak < 90 mm Hg, diastolni arterijski krvni tlak < 50 mm Hg),
- kronična obstruktivna pljučna bolezen, povezana z bronhialno obstrukcijo,
- bronhospazem ali astma v anamnezi,
- metabolna acidoza,
- nezdravljen feokromocitom,
- kombinacija z verapamilom ali diltiazemom, zmernima zaviralcema citokroma CYP3A4, ki imata lastnosti zniževanja srčne frekvenca (glejte poglavje 4.5),
- kombinacija z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon (glejte poglavji 4.5 in 5.2),
- nosečnost, dojenje in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pomanjkanje koristi glede kliničnih izidov pri bolnikih s simptomatsko kronično stabilno angino pektoris
Zdravilo Carivalan je indicirano samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris, ker ivabradin nima koristi na srčno-žilne izide (npr. miokardni infarkt ali srčno-žilno smrt) (glejte poglavje 5.1).

Merjenje srčne frekvenca

Glede na to, da lahko srčna frekvenca precej niha, morate razmisliti o serijskem merjenju srčne frekvenca, EKG ali 24-urnem ambulantnem spremljanju, ko določate srčno frekvenca v mirovanju pred uvedbo zdravljenja z ivabradinom ter pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin in pri katerih menite, da je treba titrirati odmerke. To velja tudi za bolnike z nizko srčno frekvenca, zlasti kadar se srčna frekvenca zniža pod 50 utripov na minuto, ali po zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Srčne aritmije

Ivabradin ni učinkovit pri zdravljenju ali preprečevanju srčnih aritmij in verjetno izgubi učinkovitost ob pojavu tahiaritmij (npr. ventrikularne ali supraventrikularne tahikardije). Zdravilo Carivalan torej ni priporočljivo pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali drugimi srčnimi aritmijami, ki motijo delovanje sinusnega vozla.

Tveganje za razvoj atrijske fibrilacije je povečano pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin (glejte poglavje 4.8). Atrijska fibrilacija je bolj pogosta pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amjodaron in močne antiaritmike razreda I. Pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, je priporočljivo redno klinično spremljanje možnosti pojava atrijske fibrilacije (vztrajne ali paroksizmalne), kar mora vključevati tudi elektrokardiogram, če je klinično indiciran (npr. pri bolnikih s poslabšanjem angine pektoris, palpitacijami, nerednim utripom).

Bolnike morate obvestiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava za pomoč prosijo svojega zdravnika. Če se atrijska fibrilacija razvije med zdravljenjem, morate pazljivo pretehtati ravnovesje med koristmi in tveganji nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Carivalan.

Bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z motnjami intraventrikularne prevodnosti (levokračni blok, desnokračni blok) in prekatno dissinhronijo je treba pozorno spremljati.

Uporaba pri bolnikih z nizko srčno frekvenco

Zdravila Carivalan ne smete uvajati pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem srčno frekvenco med mirovanjem pod 50 utripov na minuto (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem z zdravilom Carivalan srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če imajo bolniki simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, morate odmerek titrirati navzdol s posameznima učinkovinama, s čimer boste bolniku zagotovili optimalni vzdrževalni odmerek karvedilola in ivabradina, ali zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinacija z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasno jemanje zdravila Carivalan s kalcijevimi antagonisti, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta verapamil ali diltiazem, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri kombinaciji ivabradina z nitrati in dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatna učinkovitost ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti še ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje naj bo stabilno, preden se odločite za zdravljenje z zdravilom Carivalan. Zdravilo Carivalan ni priporočljivo pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA), ker pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov o ivabradinu. Zdravilo Carivalan je treba uporabljati previdno pri sočasnem zdravljenju z digitalisovimi glikozidi, ker lahko ta zdravila, kot karvedilol, upočasnijo atrioventrikularno prevajanje (glejte poglavje 4.5).

Možganska kap

Jemanje ivabradina takoj po možganski kapi ni priporočljivo, ker ni podatkov o tovrstnih stanjih z ivabradinom.

Funkcija vida

Ivabradin vpliva na delovanje mrežnice. Ni dokazov, da bi imelo dolgotrajno zdravljenje z ivabradinom toksičen učinek na mrežnico (glejte poglavje 5.1). Če se pojavi kakršno koli nepričakovano poslabšanje funkcije vida, razmislite o prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih s pigmentoznim retinitisom morate biti previdni.

Previdnostni ukrepi

Prekinitiv zdravljenja

Jemanje ivabradina lahko prekinete, če je to potrebno, vendar pa se je treba izogibati nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, zlasti pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Ukinitvi zdravljenja z zdravilom Carivalan mora takoj slediti jemanje karvedilola v obliki posameznih tablet, s čimer boste zagotovili optimalni vzdrževalni odmerek karvedilola. Odmerjanje karvedilola v posameznih tabletah morate zmanjševati postopoma; na primer z zmanjšanjem dnevnega odmerka na polovico vsake tri dni. Po potrebi sočasno uvedemo tudi nadomestno zdravljenje, da preprečimo poslabšanje angine pectoris. Če se pri bolnikih pojavijo kakršni koli simptomi, je treba odmerek zmanjševati počasneje.

Ledvično delovanje pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom (sistolični < 100 mm Hg), ishemično srčno boleznijo in difuznimi žilnimi boleznimi in/ali že prej obstoječim popuščanjem delovanja ledvic, so med zdravljenjem s karvedilolom opažali reverzibilno poslabšanje ledvičnega delovanja.

Bolniki s hipotenzijo

Podatki pri bolnikih z blago do zmerno hipotenzijo so omejeni, zato morate pri njih ivabradin uporabljati previdno. Zdravilo Carivalan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipotenzijo (sistolčni arterijski krvni tlak < 90 mm Hg, diastolični arterijski krvni tlak < 50 mm Hg) (glejte poglavje 4.3).

Atrijska fibrilacija – srčne aritmije

Ni dokazov o tveganju (prevelike) bradikardije ob vrnitvi na sinusni ritem pri sprožanju farmakološke kardioverzije pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin. Toda ker ni obsežnejših podatkov, razmislite o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku zdravila Carivalan.

Uporaba pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo

Uporabi zdravila Carivalan se moramo izogibati pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo (glejte poglavje 4.5). Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce. Zniževanje srčne frekvence, ki ga povzroči ivabradin, lahko poslabša podaljšanje intervala QT, kar lahko povzroči hude aritmije, kot je *Torsade de pointes*.

Bolniki s hipertenzijo, ki potrebujejo spremembo zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

V študiji SHIFT je imelo več bolnikov med zdravljenjem z ivabradinom obdobja zvišanega krvnega tlaka (7,1 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,1 %). Ta obdobja so največkrat sledila kmalu po spremembi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka, bila so prehodna in niso vplivala na učinek zdravljenja z ivabradinom. Kadar pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zdravljenih z ivabradinom, spremenite zdravljenje, je treba v primernem intervalu spremljati krvni tlak.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Karvedilol lahko prikrije simptome in znake akutne hipoglikemije. V povezavi z uporabo karvedilola se lahko občasno pojavi poslabšanje nadzora koncentracije glukoze v krvi pri bolnikih s sladkorno boleznijo in srčnim popuščanjem. Zato je treba sladkorne bolnike, ki prejemajo zdravilo Carivalan, skrbno spremljati z rednimi meritvami koncentracije glukoze v krvi in po potrebi s prilagoditvijo antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Periferna žilna bolezen

Zdravilo Carivalan je treba uporabljati previdno pri bolnikih s periferno žilno boleznijo, ker lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pospešijo ali poslabšajo simptome bolezni. Enako velja za zdravljenje bolnikov z Raynaudovim sindromom, ker lahko pride do izbruha ali poslabšanja simptomov. Zdravilo Carivalan je kontraindicirano v primeru hude periferne žilne bolezni (glejte poglavje 4.3).

Anestezija in večje operacije:

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo nevarnost za motnje srčnega ritma ob anesteziji, lahko pa je povečana nevarnost hipotenzije. Zato je pri uporabi določenih anestetikov zaradi možnih sinergističnih negativnih inotropnih učinkov karvedilola in anestetikov potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Tirotoksikoza/hipertiroidizem

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kot je karvedilol, lahko prikrijejo znake hipertiroidizma in simptome tirotoksikoze.

Kontaktne leče

Bolnike, ki nosijo kontaktne leče in jemljejo zdravilo Carivalan, je treba opozoriti na možnost zmanjšane solzenja zaradi vsebovanega karvedilola.

Preobčutljivost

Pri uporabi zdravila Carivalan pri bolnikih z resnimi preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi in bolnikih, ki so vključeni v desenzibilizacijsko zdravljenje, je potrebna previdnost, ker lahko zaviralci receptorjev beta povečajo tako občutljivost za alergene kot tudi resnost anafilaktičnih reakcij.

Psoriaza

Bolnikom s psoriazo v osebni ali družinski anamnezi, povezano z zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, lahko zdravilo Carivalan predpišete le po pazljivem pretehtanju razmerja med tveganjem in koristjo, saj lahko ti poslabšajo kožne reakcije.

Feokromocitom:

Pri bolnikih s feokromocitomom je treba pred uporabo katerega koli antagonista adrenergičnih receptorjev beta uvesti antagonist adrenergičnih receptorjev alfa. Čeprav karvedilol farmakološko zavira tako receptorje alfa kot tudi receptorje beta, izkušenj z uporabo karvedilola pri tem stanju ni. Pri uporabi zdravila Carivalan pri bolnikih s sumom na feokromocitom je zato potrebna previdnost.

Nadaljnji previdnostni ukrepi

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj karvedilola ne smemo dajati bolnikom z labilno ali sekundarno hipertenzijo, ortostatsko hipotenzijo, akutnim miokarditisom, hemodinamsko pomembno obstrukcijo srčnih zaklopk ali iztočnih poti, periferno arterijsko boleznijo v končnem stadiju, ali bolnikom, ki se sočasno zdravijo z antagonisti α_1 -receptorjev ali agonisti α_2 -receptorjev.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Med karvedilolom in ivabradinom v študiji medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih niso opazili nobenih interakcij. Spodaj so navedeni samo znani podatki o medsebojnem delovanju posameznih zdravilnih učinkovin z drugimi zdravili.

Ivabradin se presnavlja samo preko citokroma P4503A4 (CYP3A4) in je njegov zelo blag zaviralec. Dokazali so, da ivabradin ne vpliva na presnovo drugih substratov citokroma CYP3A4 (blagih, zmernih in močnih zaviralcev) in njihove koncentracije v plazmi. Zaviralci in spodbujevalci citokroma CYP3A4 lahko medsebojno delujejo z ivabradinom ter klinično signifikantno vplivajo na njegovo presnovo in farmakokinetiko. Študije medsebojnega delovanja z zdravili so pokazale, da zaviralci citokroma CYP3A4 povečujejo koncentracijo ivabradina v plazmi, medtem ko jo spodbujevalci zmanjšujejo. Povečana koncentracija ivabradina v plazmi je lahko povezana s tveganjem prevelike bradikardije (glejte poglavje 4.4).

Karvedilol je tako substrat kot zaviralec P-glikoproteina. Torej se biološka razpoložljivost zdravil, ki se prenašajo prek P-glikoproteina, ob sočasni uporabi karvedilola lahko poveča. Poleg tega lahko spodbujevalci in zaviralci P-glikoproteina spremenijo biološko razpoložljivost karvedilola.

Spodbujevalci in zaviralci izoencimov CYP2D6 ter CYP2C9 lahko stereoselektivno spremenijo sistemsko in predsistemsko presnovo karvedilola, kar povzroči zmanjšanje ali zvečanje koncentracij R- in S-karvedilola (glejte poglavje 5.2).

Nekateri primeri, ki so jih opazili tako pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, so navedeni spodaj, vendar seznam ni popoln.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|--|--|
| močni zaviralci CYP3A4 (azolski antimikotiki [ketokonazol, itraconazol], makrolidni antibiotiki [klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin], zaviralci proteaze virusa HIV [nelfinavir, ritonavir] in nefazodon) | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki je kontraindicirana</i> | Farmakokinetično medsebojno delovanje: sočasna uporaba ivabradina z močnimi zaviralci CYP3A4 je kontraindicirana. Močna zaviralca CYP3A4 ketokonazol (200 mg enkrat na dan) in josamicin (1 g dvakrat na dan) sta povečala srednjo izpostavljenost ivabradinu v plazmi za 7- do 8-krat (glejte poglavje 4.3). |
| | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki zavirajo encime citokroma P450 (npr. cimetidin, fluoksetin, verapamil, ketokonazol, haloperidol, eritromicin), je treba med sočasnim zdravljenjem s karvedilolom skrbno spremljati. |
| zmerni zaviralci citokroma CYP3A4 (diltiazem, verapamil) | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki je kontraindicirana</i> | Farmakokinetična in farmakodinamična interakcija: specifične študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so pokazale, da je kombinacija ivabradina z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta diltiazem ali verapamil, povečala izpostavljenost ivabradinu (od 2- do 3-kratno povečanje površine pod krivuljo [AUC]) ter dodatno znižala srčno frekvenco za 5 utripov na minuto (glejte poglavje 4.3). |
| | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Ob sočasnem dajanju karvedilola in diltiazema ali verapamila so opažali posamezne primere motenj prevajanja (redko s hemodinamskimi učinki). Zato je, kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo receptorje beta, ob sočasnem jemanju peroralnega karvedilola in zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa treba spremljati EKG in krvni tlak, saj lahko sočasna uporaba poveča tveganje za motnje atrioventrikularnega (AV) prevajanja. |

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|--|---|
| zdravila, ki podaljšujejo interval QT: <u>srčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT</u> (npr. kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amjodaron); <u>nesrčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT</u> (npr. pimozid, ziprazidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin intravensko). | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki ni priporočljiva</i> | Sočasni uporabi srčno-žilnih in nesrčno-žilnih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, se morate ob ivabradinu izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko poslabša z zniževanjem srčne frekvence. Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce (glejte poglavje 4.4). |
| | karvedilol <i>sočasna uporaba z amjodaronom, ki zahteva posebno pozornost</i> | Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je amjodaron zmanjšal očistek S-karvedilola, verjetno prek zaviranja CYP2C9. Povprečna koncentracija R-karvedilola v plazmi je ostala nespremenjena. Obstaja torej možnost za močnejše zaviranje receptorjev beta, ki ga povzroči zvečana plazemska koncentracija S-karvedilola. Ob sočasnem dajanju karvedilola z amjodaronom so opažali posamezne primere motenj prevajanja (redko s hemodinamskimi učinki). Ob sočasnem dajanju karvedilola in amjodarona (peroralno) je potrebno skrbno spremljanje, saj so kmalu po uvedbi sočasnega zdravljenja z antagonistmi adrenergičnih receptorjev beta (kot je karvedilol) in amjodaronom poročali o bradikardiji, srčnem zastoju in fibrilaciji prekatov. |
| intravenska antiaritmčna zdravila (poleg verapamila, diltiazema) | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki ni priporočljiva</i> | Ob sočasnem zdravljenju z intravenskimi antiaritmiki razreda Ia ali Ic in karvedilolom obstaja tveganje za srčno popuščanje. Sočasno uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta s tovrstnimi zdravili je treba skrbno spremljati. |
| grenivkin sok | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki ni priporočljiva</i> | Izpostavljenost ivabradinu se je 2-kratno povečala po sočasnem jemanju z grenivkinim sokom. Uživanju grenivkinega soka z ivabradinom se je torej treba izogibati. |

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|---|--|
| zmerni zaviralci CYP3A4 (poleg diltiazema, verapamila) npr. flukonazol | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | O sočasnem jemanju ivabradina z drugimi zmernimi zaviralci citokroma CYP3A4 (npr. flukonazolom) se lahko odločate ob začetnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan, in če je srčna frekvenca med mirovanjem nad 70 utripov na minuto, ob spremljanju srčne frekvence. |
| spodbujevalci encimov citokroma P450 | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Spodbujevalci CYP3A4: CYP3A4 (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, <i>Hypericum perforatum</i> [šentjanževka]) lahko zmanjšajo izpostavljenost ivabradinu in njegovo |

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|---|---|--|
| | | aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki spodbujajo CYP3A4, lahko zahteva prilagoditev odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjšuje njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti. |
| | karvedilol <i>sočasna uporaba z rifampicinom, ki zahteva posebno pozornost</i> | V študiji pri 12 zdravih preiskovancih je uporaba rifampicina zmanjšala plazemske koncentracije karvedilola za približno 70 %, najverjetneje prek indukcije P-glikoproteina; to je vodilo k zmanjšani absorpciji karvedilola iz črevesja in zmanjšanju antihipertenzivnega učinka. |
| cimetidin | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Cimetidin poveča AUC za približno 30 %, toda brez spremembe C _{max} . Bolnike, ki prejemajo zdravila, ki zavirajo encime oksidaze z mešano aktivnostjo, npr. cimetidin, je treba skrbno spremljati zaradi možnega povečanja koncentracije karvedilola v serumu. Ker pa je učinek cimetidina na koncentracijo karvedilola razmeroma majhen, je verjetnost za klinično pomembno medsebojno delovanje zelo majhna. |
| fluoksetin | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | V randomizirani navzkrižni študiji pri 10 bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba fluoksetina, močnega zaviralca CYP2D6, povzročila stereoselektivno zaviranje presnove karvedilola s 77-% povečanjem povprečne AUC R(+) enantiomera. Vendar pa med zdravljenimi skupinami niso opazili razlike v incidenci neželenih učinkov, arterijskem krvnem tlaku ali srčni frekvenci. |
| srčni glikozidi (digoksin, digitoksin) | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Pri sočasni uporabi digoksina in karvedilola se povečajo koncentracije digoksina in digitoksina. Digoksin, digitoksin in karvedilol podaljšajo čas AV prevajanja, zato je priporočljivo bolj pogosto spremljanje koncentracij digoksina ob uvedbi zdravljenja, prilagajanju odmerka in ukinjanju zdravljenja z zdravilom Carivalan. |
| ciklosporin | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Dve študiji pri bolnikih s presajeno ledvico ali presajenim srcem, ki so prejeli ciklosporin peroralno, sta pokazali povečanje plazemske koncentracije ciklosporina po uvedbi zdravljenja s karvedilolom. Kaže, da karvedilol poveča absorpcijo ciklosporina danega peroralno, in sicer prek zaviranja delovanja P-glikoproteina v črevesju. Da bi ohranili koncentracije ciklosporina v terapevtskem |

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|--|---|
| | | razponu, je bilo treba pri približno 30 % bolnikih zmanjšati odmerek ciklosporina, pri ostalih pa prilagajanje ni bilo potrebno. Odmerek ciklosporina je bilo treba povprečno zmanjšati za približno 20 %. Zaradi velike variabilnosti koncentracij ciklosporina med posamezniki je priporočljivo, da se po uvedbi zdravljenja z zdravilom Carivalan koncentracije ciklosporina pozorno spremlja in da se odmerek ciklosporina ustrezno prilagodi. Pri intravenski aplikaciji ciklosporina interakcije s karvedilolom ni pričakovati. |
| inzulin ali peroralni hipoglikemiki | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Zdravila, ki zavirajo adrenergične receptorje beta, lahko okrepijo učinke zniževanja glukoze inzulina ali peroralnih hipoglikemikov. Prikrijejo ali zmanjšajo lahko znake hipoglikemije (predvsem tahikardijo in palpitacije). Pri bolnikih, ki uporabljajo insulin ali peroralne hipoglikemike, je zato priporočeno redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi. |
| zdravila, ki lahko izčrpajo zaloge kateholaminov | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Bolnike, ki sočasno jemljejo učinkovino, ki zavira receptorje beta (kot je karvedilol), in zdravilo, ki lahko izčrpa zaloge kateholaminov (npr. reserpin, gvanetidin, metildopa, gvanfacin in zaviralce monoaminooksidaze [z izjemo zaviralcev MAO-B]), je treba skrbno opazovati, če se pojavijo znaki hipotenzije in/ali hude bradikardije. |
| klonidin | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Sočasno dajanje klonidina in zdravil, ki zavirajo receptorje beta (kot je karvedilol), lahko poveča učinek na znižanje krvnega tlaka in srčne frekvence. Ko se zaključuje sočasno zdravljenje s karvedilolom in klonidinom, je treba najprej ukiniti antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Zdravljenje s klonidinom se ukine več dni pozneje s postopnim zmanjševanjem odmerka. |
| dihidropiridini | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Sočasno dajanje dihidropiridinov in karvedilola naj poteka pod skrbnim nadzorom, saj so ob sočasni uporabi poročali o srčnem popuščanju in hudi hipotenziji. |
| anestetiki | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Med anestezijo je potrebno pozorno spremljanje vitalnih znakov zaradi možnih sinergističnih, negativnih, inotropnih in hipotenzivnih učinkov karvedilola in anestetikov. |
| bronhodilatatorji z beta-agonističnim delovanjem | karvedilol <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Ne-kardioselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta nasprotujejo bronhodilatacijskim učinkom beta-agonističnih bronhodilatatorjev. |

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Zdravilna učinkovina | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|---|--|
| | | Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov. |
| diuretiki, ki povzročijo izgubo kalija (tiazidni diuretiki in diuretiki zanke) | ivabradin <i>sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost</i> | Hipokaliemija lahko poveča tveganje za aritmijo. Ivabradin lahko povzroči bradikardijo, posledična kombinacija hipokaliemije in bradikardije pa je dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebno pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo. |

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati (zaradi karvedilola):

| Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom | Medsebojno delovanje z drugim zdravilom |
|--|--|
| antihipertenzivi | Tako kot druge učinkovine, ki zavirajo receptorje beta, lahko karvedilol okrepi učinke drugih sočasno uporabljenih antihipertenzivnih zdravil (denimo antagonistov alfa ₁ -receptorjev) ali zdravil z antihipertenzivnimi neželenimi učinki. |
| nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) | Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil ter antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka ter poslabšanje nadzora krvnega tlaka. Antihipertenzivni učinek karvedilola je šibkejši zaradi zadrževanja soli in vode. |
| estrogeni in kortikosteroidi | Antihipertenzivni učinek karvedilola je šibkejši zaradi zadrževanja soli in vode pri bolnikih s stabiliziranim krvnim tlakom, ki prejemajo dodatna zdravila, kot so estrogeni ali kortikosteroidi. |
| nitriti | Okrepljen hipotenzivni učinek. |
| simpatikomimetiki z alfa-mimetičnimi in beta-mimetičnimi učinki | Simpatikomimetiki z alfa-mimetičnimi in beta-mimetičnimi učinki povečajo tveganje za pojav hipotenzije in čezmerne bradikardije. |
| ergotamin | Okrepljena vazokonstrikcija. |
| nevromišični zaviralci | Okrepljena nevromišična zavora. |
| antagonisti adrenergičnih receptorjev beta v obliki kapljic za oči | Sočasna uporaba karvedilola z drugimi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta v obliki kapljic za oči lahko poveča pojavnost neželenih učinkov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pa predstavljajo posebno tveganje za preveliko bradikardijo. |
| barbiturati | Sočasna uporaba karvedilola z barbiturati lahko zmanjša učinkovitost karvedilola zaradi spodbujanja encimov. |

Specifične študije medsebojnega delovanja z zdravili niso pokazale klinično signifikantnega učinka naslednjih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamiko ivabradina: zaviralcev protonske črpalke (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, zaviralcev hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze (simvastatina), dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov (amlodipina, lacidipina), digoksina in varfarina. Poleg tega ivabradin ni imel klinično signifikantnega učinka na farmakokinetiko simvastatina, amlodipina in lacidipina, na farmakokinetiko ter farmakodinamiko digoksina in varfarina ter na farmakodinamiko aspirina.

V ključnih kliničnih študijah III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opažali težave z varnostjo: zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretike, antagonist aldosterona, kratko in dolgodelujoče nitrates, zaviralce hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze, fibrates, zaviralce protonske črpalke, peroralne antidiabetike, aspirin ter druga antitrombotična zdravila.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah je uporaba zdravila Carivalan kontraindicirana med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

O uporabi karvedilola pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Eksperimentalne študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo perfuzijo posteljice, kar lahko povzroči intrauterino odmrtnost ploda ter prezgodnji porod. Poleg tega se lahko pri plodu in novorojenčku pojavijo neželeni učinki (zlasti hipoglikemija in bradikardija, hipotenzija, zavora dihanja in hipotermija). V poporodnem obdobju obstaja pri novorojenčkih povečana nevarnost za srčne in pljučne zaplete. Podatkov o uporabi ivabradina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih z ivabradinom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Te študije so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano.

Dojenje

Zdravilo Carivalan je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Študije na živalih so pokazale, da se karvedilol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni znano, ali se karvedilol izloča v materino mleko.

Študije na živalih kažejo, da se ivabradin izloča v materino mleko. Ženske, ki potrebujejo zdravljenje z ivabradinom, naj prenehajo z dojenjem ter izberejo drug način hranjenja otroka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Carivalan ni na voljo.

Študije s karvedilolom so pokazale učinek na plodnost pri odraslih podganjih samicah. Študije na podganah z ivabradinom niso pokazale učinka na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah zdravila Carivalan lahko njegova uporaba vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi različnih reakcij na karvedilol, ki se pojavijo pri posameznikih (kot so omotica, utrujenost ali zmanjšana pozornost), je lahko motena sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. To je še posebno pomembno pri uvedbi zdravljenja, povečanju odmerka, zamenjavi zdravila ali ob sočasnem pitju alkohola.

Ivabradin lahko vpliva na sposobnost vožnje. Bolnike morate opozoriti, da lahko ivabradin povzroči prehodne pojave svetlikanja (ki zajemajo predvsem fosfene). Nastanek tovrstnih pojavov svetlikanja je možen predvsem v pogojih, kjer se lahko nenadno spreminja jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči. Ivabradin nima vpliva na sposobnost upravljanja strojev. V obdobju trženja zdravila pa so poročali o primerih zmanjšane sposobnosti vožnje zaradi simptomov motenj vida.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov karvedilola ni odvisna od velikosti odmerka, z izjemo omotice, motenj vida in bradikardije.

Najpogostejša neželena učinka ivabradina, pojavi svetlikanja (fosfeni) in bradikardija, sta odvisna od odmerka in povezana s farmakološkim delovanjem zdravila.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj naštetih neželenih učinkov, ki so jih opazili med zdravljenjem s karvedilolom in z ivabradinom, ki so ju dajali ločeno, so razvrščeni po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in po naslednjih pogostnostih:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Razred organskega sistema po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|--------------------------------------|---|--------------|--------------|
| | | karvedilol | ivabradin |
| Infekcijske in parazitske bolezni | bronhitis | pogosti | - |
| | pljučnica | pogosti | - |
| | okužbe zgornjih dihal | pogosti | - |
| | okužbe sečil | pogosti | - |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | anemija | pogosti | - |
| | eozinofilija | - | občasni |
| | trombocitopenija | redki | - |
| | levkopenija | zelo redki | - |
| Bolezni imunskega sistema | alergijske reakcije (preobčutljivost) | zelo redki | - |
| Presnovne in prehranske motnje | hiperholesterolemija | pogosti | - |
| | poslabšanje nadzora koncentracije glukoze v krvi (hiperglikemija ali hipoglikemija) pri bolnikih s prej obstoječo sladkorno boleznijo | pogosti | - |
| | sladkorna bolezen | pogosti | - |
| | hiperurikemija | - | občasni |
| Psihiatrične motnje | depresivno razpoloženje, depresija | pogosti | - |
| | motnje spanja, nočne more | občasni | - |
| | zmedenost | občasni | - |
| Bolezni živčevja | glavobol | zelo pogosti | pogosti |
| | omotica | zelo pogosti | pogosti |
| | sinkopa | občasni | občasni |
| | presinkopa | občasni | - |
| | parestezija | občasni | - |
| Očesne bolezni | pojavi svetlikanja (fosfeni) | - | zelo pogosti |
| | okvara vida | pogosti | občasni |
| | draženje očesa | pogosti | - |
| | zamegljen vid | - | pogosti |
| | zmanjšano nastajanje solz | pogosti | - |
| | diplopija | - | občasni |

| Razred organskega sistema po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|--|---|--------------|--|
| | | karvedilol | ivabradin |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | vertoglavica | - | občasni |
| Srčne bolezni | srčno popuščanje | zelo pogosti | - |
| | bradikardija | pogosti | pogosti |
| | pljučni edem | pogosti | - |
| | edem (vključno z generaliziranim in perifernim edemom ter otekanjem genitalnega predela in stopal, hipervolemijo in zadrževanjem tekočin) | pogosti | - |
| | atrioventrikularni blok 1. stopnje (podaljšanje intervala PQ na elektrokardiogramu) | - | pogosti |
| | ventrikularne ekstrasistole | - | pogosti |
| | atrijska fibrilacija | - | pogosti |
| | angina pektoris | občasni | - |
| | palpitacije | - | občasni |
| | supraventrikularne ekstrasistole | - | občasni |
| | atrioventrikularni blok | občasni | - |
| | atrioventrikularni blok 2. stopnje | - | zelo redki |
| | atrioventrikularni blok 3. stopnje | - | zelo redki |
| sindrom bolnega sinusnega vozla | - | zelo redki | |
| Žilne bolezni | hipotenzija | zelo pogosti | občasni (možno zaradi bradikardije) |
| | posturalna hipotenzija | pogosti | - |
| | motnje perifernega krvnega obtoka (hladne okončine, periferna žilna bolezen, poslabšanje intermitentne klavdikacije in Raynaudov fenomen) | pogosti | - |
| | nenadzorovan krvni tlak | - | pogosti |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja | pogosti | občasni |
| | astma pri dovzetnih bolnikih | pogosti | - |
| | zamašen nos | redki | - |
| | sopenje | redki | - |
| Bolezni prebavil | navzea | pogosti | občasni |
| | diareja | pogosti | občasni |
| | bolečina v trebuhu | pogosti | občasni* |
| | bruhanje | pogosti | - |
| | dispepsija | pogosti | - |
| | zaprtje | občasni | občasni |
| | suha usta | redki | - |
| Bolezni kože in podkožja | kožne reakcije (kot so alergijski izpuščaj, dermatitis, urtikarija, pruritus in močnejše potenje) | občasni | - |
| | reakcije, podobne lichen planus, psoriaza ali psoriazi podoben izpuščaj (ki se pojavi več tednov ali let po začetku zdravljenja). Obstoječe lezije se lahko poslabšajo. | občasni | - |
| | alopecija | občasni | - |
| | angioedem | - | občasni |
| | izpuščaj | - | občasni |
| | eritem | - | redki |
| | pruritus | - | redki |

| Razred organskega sistema po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|---|--|--------------|-----------|
| | | karvedilol | ivabradin |
| | urtikarija | - | redki |
| | hude kožne reakcije (kot so multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) | zelo redki | - |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | bolečine v okončinah | pogosti | - |
| | putika | pogosti | - |
| | mišični spazmi | - | občasni |
| Bolezni sečil | ledvična odpoved in motnje delovanja ledvic pri bolnikih z difuzno žilno boleznijo in/ali okvarjenim delovanjem ledvic | pogosti | - |
| | motnje uriniranja | pogosti | - |
| | urinska inkontinenca pri ženskah | zelo redki | - |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | astenija, utrujenost | zelo pogosti | občasni |
| | bolečina | pogosti | - |
| | splošno slabo počutje (možno zaradi bradikardije) | - | redki |
| Preiskave | povečanje telesne mase | pogosti | - |
| | povečanje kreatinina v krvi | - | občasni |
| | podaljšanje intervala QT na EKG | - | občasni |
| | povečanje aminotransferaz ALT, AST in GGT | zelo redki | - |
| Motnje reprodukcije in dojk | impotenca, erektilna disfunkcija | občasni | - |

* Pogostnost neželenih učinkov iz spontanih poročil je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih študij.

Opis izbranih neželenih učinkov

Karvedilol

Omotica, sinkopa, glavobol in astenija so običajno blagi in se bolj verjetno pojavijo na začetku zdravljenja.

Srčno popuščanje je bil pogost neželen dogodek pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata po akutnem miokardnem infarktu tako pri tistih, ki so prejeli placebo (14,5 %), kot tudi pri tistih, ki so prejeli karvedilol (15,4 %).

Pri zdravljenju s karvedilolom so opazili reverzibilno poslabšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem z nizkim krvnim tlakom, ishemično boleznijo srca in difuznimi žilnimi boleznimi ali/in že prej prisotnim okvarjenim ledvičnim delovanjem (glejte poglavje 4.4).

Zlasti neselektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo, da se izrazi sicer latentna sladkorna bolezen, da se izražena sladkorna bolezen poslabša in da se zavre mehanizem uravnavanja koncentracije glukoze v krvi. Uravnavanje glukoze se lahko rahlo poslabša tudi med zdravljenjem s karvedilolom, a do tega ne pride pogosto.

Karvedilol lahko povzroči urinsko inkontinenco pri ženskah, ki se izboljša po prekinitvi zdravljenja.

Ivabradin

O pojavih svetlikanja (fosfenih) so poročali pri 14,5 % bolnikov, opisujejo pa jih kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja. Običajno jih sprožajo nenadna nihanja jakosti svetlobe. Fosfene lahko opišemo tudi kot svetle kolobarje, razgradnje slike (stroboskopski ali kalejdoskopski učinki), obarvane svetle luči ali pomnožene slike (vztrajnost mrežnice). Fosfeni se večinoma pojavljajo v prvih dveh mesecih zdravljenja in se nato lahko večkrat ponovijo. Fosfeni so bili na splošno blage do zmerne jakosti. Vsi fosfeni so ponehali med zdravljenjem ali po njem, in sicer večina med zdravljenjem (77,5 %). Manj kot 1 % bolnikov je zaradi fosfenov spremenilo svojo vsakdanjo rutino ali prekinilo zdravljenje.

O bradikardiji so poročali pri 3,3 % bolnikov, zlasti v prvih 2 do 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. 0,5 % bolnikov je doživelo hudo bradikardijo s 40 utripi na minuto ali manj.

V študiji SIGNIFY so opažali atrijsko fibrilacijo pri 5,3 % bolnikov, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V združeni analizi vseh dvojno slepih nadzorovanih kliničnih preskušanj II. ali III. faze, ki so trajala najmanj 3 mesece, in v katera je bilo vključenih več kot 40.000 bolnikov, je bila pojavnost atrijske fibrilacije 4,86-% pri bolnikih, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 4,08-% pojavnostjo v kontrolni skupini, kar ustreza razmerju tveganja 1,26, 95-% IZ [1,15-1,39].

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju z zdravilom Carivalan pri ljudeh ni podatkov.

Simptomi:

Povezani s karvedilolom

V primeru prevelikega odmerjanja lahko pride do hude hipotenzije, bradikardije, srčnega popuščanja, kardiogenega šoka in srčnega zastoja. Pojavijo se lahko tudi dihalna stiska, bronhospazem, bruhanje, motnje zavesti in generalizirani krči.

Povezani z ivabradinom

Preveliko odmerjanje lahko privede do hude in podaljšane bradikardije (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje:

Poleg splošnega podpornega zdravljenja je treba spremljati ter korigirati vitalne znake in jih po potrebi obravnavati v enoti intenzivne nege. V 4 štirih urah po zaužitju je mogoče absorpcijo karvedilola iz prebavnega trakta zmanjšati z izpiranjem želodca, dajanjem aktivnega oglja in sprožitvijo bruhanja.

Bolnika je treba namestiti v ležeči položaj. V primeru hude bradikardije se lahko uporabi atropin, 0,5 mg – 2 mg intravensko (i.v.), in/ali glukagon, 1 – 10 mg i.v. (ki mu sledi počasna i.v. infuzija 2 – 5 mg/h, če je potrebno). Bolnike s hudo bradikardijo morate zdraviti simptomatsko v specializiranem okolju. Za podporo delovanja prekatov je priporočena uporaba intravenskega glukagona ali simpatikomimetikov (npr. dobutamina, izoprenalina, orciprenalina, adrenalina, in sicer glede na telesno maso in učinek). V primeru bradikardije s slabim hemodinamičnim prenašanjem, razmislite o simptomatskem zdravljenju, vključno z intravenskimi spodbujevalci receptorjev beta, kot je izoprenalin. Če je potrebno, lahko uvedete začasno električno spodbujanje srca. Obsežno hipotenzijo lahko zdravimo z dajanjem intravenskih tekočin. Če je potreben pozitiven inotropni učinek, je treba razmisliti o uporabi zaviralcev fosfodiesteraze, npr. milrinona. V primeru bradikardije, ki se na zdravljenje z zdravili ne odziva, bo morda potrebna uvedba srčnega spodbujevalnika. Če med učinki intoksikacije prevladuje periferna vazodilatacija, se med skrbnim spremljanjem krvnega obtoka dajeta norfenefrin ali noradrenalin, bodisi 5 – 10 mikrogramov i.v., večkrat glede na odgovor arterijskega krvnega tlaka, bodisi 5 mikrogramov na minuto v obliki infuzije, titrirana glede na arterijski krvni tlak.

Za zdravljenje bronhospazma morate bolniku dati beta-simpatikomimetike (v obliki razpršila ali intravensko) ali pa se lahko da aminofilin intravensko v obliki počasne injekcije ali infuzije.

V primeru krčev je priporočeno počasno intravensko injiciranje diazepama ali klonazepama.

V primerih hudega prevelikega odmerjanja s simptomi šoka, moramo s podpornim zdravljenjem nadaljevati dovolj dolgo, saj lahko pričakujemo podaljšan razpolovni čas izločanja in porazdelitev karvedilola iz globjih razdelkov. S podpornim zdravljenjem moramo tako nadaljevati do stabilizacije bolnika. Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti prevelikega odmerjanja.

Karvedilola z dializo ne odstranimo, ker se zdravilne učinkovine ne da dializirati, verjetno zaradi visoke stopnje vezave na plazemske beljakovine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, druge kombinacije, **oznaka ATC:** C07FX06

Karvedilol

Mehanizem delovanja:

Karvedilol je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta z vazodilatacijskim učinkom. Zmanjšuje periferni žilni upor s selektivno zavoro adrenergičnih receptorjev alfa1 in zavira sistem renin-angiotenzin prek neselektivne zavore adrenergičnih receptorjev beta.

Aktivnost plazemskega renina je zmanjšana, zadrževanje tekočine je redko.

Karvedilol nima intrinzičnega simpatikomimetičnega delovanja in ima kot propranolol membrano-stabilizirajoče lastnosti.

Karvedilol je racemat dveh stereoizomerov. Za oba enantiomera so ugotovili, da zavirata adrenergične receptorje alfa v živalskih modelih. Neselektivno zavoro adrenergičnih receptorjev beta1 in beta2 pripisujemo zlasti S(-) enantiomeru.

Antioksidativne lastnosti karvedilola in njegovih presnovkov so dokazali v *in vitro* ter *in vivo* študijah na živalih ter *in vitro* študijah pri številnih vrstah človeških celic.

Farmakodinamični učinki:

Pri hipertenzivnih bolnikih znižanje krvnega tlaka ni povezano s sočasnim povečanjem perifernega upora, kot opazamo pri zaviralcih samo adrenergičnih receptorjev beta. Srčna frekvenca je rahlo znižana. Utripni volumen ostane nespremenjen. Krvni pretok skozi ledvice ter ledvično delovanje ostaneta normalna, prav tako periferni krvni obtok, zato le redko vidimo hladne okončine, ki se sicer pogosto pojavijo pri antagonistih adrenergičnih receptorjev beta. Pri hipertenzivnih bolnikih karvedilol poveča plazemsko koncentracijo noradrenalina.

Pri podaljšanem zdravljenju bolnikov z angino pectoris so opazali, da ima karvedilol antiishemični učinek ter da blaži bolečino. Hemodinamske študije so pokazale, da karvedilol zmanjša pred- in poobremenitev prekatov.

Pri bolnikih z motenim delovanjem levega prekata ali s kongestivnim srčnim popuščanjem ima karvedilol ugoden učinek na hemodinamiko ter iztisni delež ter dimenzije levega prekata. Karvedilol zmanjša umrljivost in potrebo po hospitalizacijah zaradi kardiovaskularnih vzrokov pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Karvedilol nima negativnega vpliva na profil serumskih lipidov ali elektrolitov. Razmerje lipoproteinov velike gostote (HDL – high density lipoproteins) in majhne gostote (LDL – low density lipoproteins) ostane normalno.

Klinična učinkovitost in varnost:

Klinične študije so pokazale, da ima ravnovesje vazodilatacije in zaviranja receptorjev beta zaradi karvedilola za posledico naslednje hemodinamske in metabolne učinke:

- pri hipertenzivnih bolnikih znižanje krvnega tlaka ni povezano s sočasnim povečanjem celokupnega perifernega upora;
- srčna frekvenca ostane nespremenjena ali se lahko rahlo zniža;
- krvni pretok skozi ledvice ter glomerulna filtracija se ne spremenita;
- karvedilol ohrani periferni krvni obtok, zato se hladne okončine pojavijo le v izjemnih primerih;
- razmerje med HDL in LDL ostane normalno;
- raven elektrolitov v serumu se ne spremeni;
- karvedilol ne stimulira sistema renin-angiotenzin; aktivnost plazemskega renina se pravzaprav zmanjša. Zadrževanje tekočine je redko;
- pri bolnikih s srčnim popuščanjem je karvedilol pokazal ugoden učinek na hemodinamiko in izboljšanje dimenzij ter iztisnega deleža levega prekata. Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca je karvedilol izkazal antiishemične in antianginozne lastnosti. Karvedilol zmanjša pred- in po-obremenitev prekatov.

V veliki multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji o umrljivosti (COPERNICUS) so 2289 bolnikov s hudim stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem ishemičnega ali neishemičnega izvora naključno razporedili v skupini, v katerih so bolniki poleg standardnega zdravljenja prejeli bodisi karvedilol (1156 bolnikov) bodisi placebo (1133 bolnikov). Bolniki so imeli moteno sistolično delovanje levega prekata s povprečnim iztisnim deležem manj kot 20 %. Celokupna umrljivost se je zmanjšala za 35 %, in sicer z 19,7 % v skupini placeba na 12,8 % v skupini karvedilola (Coxova sorazmerna tveganja, $p = 0,00013$). Korist karvedilola na umrljivost je bila dosledna pri vseh preučevanih podskupinah. Nenadna smrt je bila zmanjšana za 41 % v skupini karvedilola (4,2 % v primerjavi s 7,8 %). Sestavljeni sekundarni parametri ocenjevanja glede umrljivosti ali hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, umrljivosti ali hospitalizacije zaradi kardiovaskularnih vzrokov in umrljivosti ali hospitalizacije zaradi katerega koli vzroka so bili vsi značilno izboljšani v skupini karvedilola v primerjavi s skupino placebo (31-%, 27-% oziroma 24-% znižanje, $p = 0,00004$). Pojavnost hudih sekundarnih učinkov v študiji je bila manjša v skupini karvedilola (39-% v primerjavi s 45,4-%). Na začetku zdravljenja je bila pojavnost poslabšanj srčnega popuščanja podobna v obeh skupinah. Pojavnost poslabšanj srčnega popuščanja v času študije je bila manjša v skupini karvedilola (14,5-% v primerjavi z 21,1-%).

Ivabradin

Mehanizem delovanja:

Ivabradin je specifično zdravilo za zniževanje srčne frekvence, ki deluje s selektivnim in specifičnim zaviranjem frekvenčno urejevalnega toka I_f v srcu, ki ureja spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in regulira srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozle, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na kontraktilnost miokarda ali repolarizacijo prekatov.

Ivabradin lahko medsebojno deluje tudi z mrežničnim tokom I_h , ki je zelo podoben srčnemu I_f . Sodeluje v časovni ločljivosti vidnega sistema s skrajšanjem odziva mrežnice na močne svetlobne dražljaje. V sprožilnih okoliščinah (npr. ob hitrih spremembah svetlosti) je delno zaviranje I_h , ki ga povzroča ivabradin, osnova za pojave svetlikanja, ki jih lahko občasno opažajo bolniki. Pojave svetlikanja (fosfene) opisujejo kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja (glejte poglavje 4.8).

Farmakodinamski učinki:

Poglavitna farmakološka lastnost ivabradina pri ljudeh je specifično od odmerka odvisno zniževanje srčne frekvence. Analiza znižanja srčne frekvence ob odmerkih do 20 mg dvakrat na dan kaže na težnjo, da učinek doseže plato, kar je skladno z zmanjšanim tveganjem hude bradikardije pod 40 utripov na minuto (glejte poglavje 4.8).

Ob običajnih priporočenih odmerkih znaša znižanje srčne frekvence približno 10 utripov na minuto med mirovanjem in telesno obremenitvijo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v miokardu. Ivabradin ne vpliva na znotrjarsrčno prevajanje, kontraktilnost (ni negativnega inotropnega učinka) ali repolarizacijo prekatov:

- v kliničnih elektrofizioloških študijah ivabradin ni vplival na čase atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na interval QT s popravkom;
- pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisnim deležem levega prekata [LVEF] med 30 in 45 %) ivabradin ni imel nobenih škodljivih učinkov na LVEF.

Klinična učinkovitost in varnost:

Antianginozno in antiishemično učinkovitost ivabradina so proučevali v petih dvojno slepih randomiziranih študijah (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajele 4111 bolnikov s kronično stabilno angino pectoris, od katerih jih je 2617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede parametrov obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Dodatno korist odmerka, večjega od 5 mg dvakrat na dan, so zlasti dokazali v referenčni kontrolirani študiji v primerjavi z atenololom: skupno trajanje telesne obremenitve v času najmanjšega učinka se je povečalo za približno 1 minuto po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 5 mg dvakrat na dan in še nadalje izboljšalo za skoraj 25 sekund po dodatnem 3-mesečnem obdobju z obveznim titriranjem na 7,5 mg dvakrat na dan. V tej študiji so antianginozni in antiishemični učinek ivabradina potrdili pri bolnikih, starih 65 ali več let. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede parametrov obremenitvenega testa (skupnega trajanja telesne obremenitve, časa do omejujoče angine pectoris, časa do nastopa angine pectoris in časa do 1-mm depresije segmenta ST) je bila dosledna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila anginoznih napadov za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost vseh 24 ur.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 889 bolnikih, ki so ivabradin jemali poleg atenolola 50 mg enkrat na dan, je ivabradin pokazal dodatno učinkovitost na vse parametre obremenitvenega testa v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju).

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 725 bolnikih ivabradin kot dodatek amlodipinu ni pokazal dodatne učinkovitosti v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju), medtem ko so dodatno učinkovitost zasledili v času največjega učinka (od 3 do 4 ure po peroralnem jemanju).

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 1277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu 5 mg enkrat na dan ali nifedipinu GITS (gastrointestinalni terapevtski sistem) 30 mg enkrat na dan v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju ivabradina) med 6-tedenskim zdravljenjem pokazal statistično značilno dodatno učinkovitost pri odzivu na zdravljenje (definiranem kot zmanjšanje za najmanj 3 napade angine pectoris na teden in/ali podaljšanje časa do 1-mm depresije segmenta ST za najmanj 60 s med obremenitvenim testiranjem (ETT) hoje po tekočem traku) (razmerje obetov = 1,3; 95-% interval zaupanja [1,0–1,7]; $p = 0,012$). Ivabradin ni pokazal dodatne učinkovitosti na sekundarne končne izide parametrov obremenitvenega testiranja v času najmanjšega učinka, medtem ko so dodatno učinkovitost zasledili v času največjega učinka (od 3 do 4 ure po peroralnem jemanju ivabradina).

Učinkovitost ivabradina se je v študijah o učinkovitosti v celoti ohranjala med 3- ali 4-mesečnim zdravljenjem. Dokazov o nastajanju farmakološke tolerance med zdravljenjem (zmanjšanje učinkovitosti) ali o povratnem učinku po nenadni prekinitvi zdravljenja ni bilo. Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina je bil povezan z znižanjem srčne frekvence, odvisnim od odmerka ter s signifikantnim zmanjšanjem dvojnega produkta (srčna frekvenca x sistolični krvni tlak) med mirovanjem in telesno obremenitvijo. Učinek na krvni tlak in periferni žilni upor je bil majhen in klinično nesignifikanten.

Pri bolnikih, ki so ivabradin jemali najmanj 1 leto, so dokazali vztrajno znižanje srčne frekvence ($n = 713$). Vpliva na presnovo glukoze ali lipidov niso opazili.

Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina se je ohranjal pri bolnikih s sladkorno boleznijo (n = 457) s podobnim profilom varnosti kot pri celotni populaciji.

Obsežna študija o izidih BEAUTIFUL je zajela 10.917 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in disfunkcijo levega prekata (LVEF < 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje, kar je pri 86,9 % bolnikov pomenilo antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta in hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji poglavitnega sestavljenega izida med ivabradinom in placebom (sorazmerno tveganje ivabradin : placebo 1,00; p = 0,945).

V *post-hoc* podskupini bolnikov, ki so ob naključni razvrstitvi imeli simptomatsko angino pektoris (n = 1507), niso zaznali signala o varnosti glede srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (ivabradin 12,0 %, placebo 15,5 %, p = 0,05). V tej podskupini je naknadna analiza pri bolnikih, zdravljenih s karvedilolom (n = 254) v izhodišču, pokazala podobne rezultate (ivabradin 8,4 % v primerjavi s placebom 17,9 %), razmerje tveganja: 0,40, 95-% interval zaupanja [0,19; 0,83]).

Obsežna študija o izidih SIGNIFY je zajela 19.102 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in brez kliničnega srčnega popuščanja (LVEF > 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. V študiji so uporabili shemo zdravljenja z odmerkom, ki je bil večji od odobrenega odmerjanja (začetni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan [5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, starih ≥ 75 let] in povečanje odmerka do 10 mg dvakrat na dan). Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega miokardnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega končnega izida med skupino, ki je jemala ivabradin, in skupino, ki je jemala placebo (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,08; p = 0,197). O bradikardiji so poročali pri 17,9 % bolnikov, ki so jemali ivabradin (2,1 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo). Verapamil, diltiazem ali močne zaviralce citokroma CYP 3A4 je med študijo prejelo 7,1% bolnikov.

Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni končni izid so opazili pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z angino pektoris II. ali višjega razreda v izhodišču glede na oceno kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS – Canadian Cardiovascular Society) (n = 12.049) (letna stopnja 3,4 % v primerjavi z 2,9 %, relativno tveganje ivabradin : placebo 1,18, p = 0,018), vendar ne v podskupini skupne populacije bolnikov z angino pektoris iz razreda ≥ I (n = 14.286) (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,11, p = 0,110) glede na oceno CCS.

Z uporabo odmerka, ki je bil večji kot odobreni odmerek, v študiji niso povsem pojasnili omenjenih ugotovitev.

Študija SHIFT je bila obsežno multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje o izidih, ki je zajelo 6505 odraslih bolnikov s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem (≥ 4 tedne) II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF ≤ 35 %) in srčno frekvenco v mirovanju ≥ 70 utripov na minuto.

Bolniki so prejeli standardno zdravljenje, ki je vključevalo antagonist adrenergičnih receptorjev beta (89 %), zaviralce ACE in/ali antagonist angiotenzina II (91 %), diuretike (83 %) in antagonist aldosterona (60 %). V skupini, ki je jemala ivabradin, je 67 % bolnikov prejelo 7,5 mg dvakrat na dan. Mediana trajanja spremljanja je bila 22,9 mesecev. Zdravljenje z ivabradinom je bilo povezano s povprečnim znižanjem srčne frekvence za 15 utripov na minuto od izhodiščne vrednosti 80 utripov na minuto. Razlika v srčni frekvenci med skupino z ivabradinom in skupino s placebom je bila 10,8 utripov na minuto v 28 dneh, 9,1 utripov na minuto v 12 mesecih in 8,3 utripov na minuto v 24 mesecih.

Študija je dokazala klinično in statistično značilno zmanjšanje relativnega tveganja za 18 % za primarni končni izid, sestavljen iz srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,82, 95-% interval zaupanja [0,75;0,90] – p < 0,0001), vidno po 3 mesecih po začetku zdravljenja. Absolutno tveganje se je zmanjšalo za 4,2 %. Rezultat končnega izida je izmerjen predvsem na podlagi izidov srčnega popuščanja, hospitalizacij zaradi poslabšanj srčnega popuščanja (zmanjšanje absolutnega tveganja za 4,7 %) in umrljivosti zaradi srčnega popuščanja (zmanjšanje absolutnega tveganja za 1,1 %).

Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni končni izid, njegove komponente in sekundarne končne izide

| | Ivabradin (N = 3241) n (%) | Placebo (N = 3264) n (%) | Razmerje tveganja [95-% interval zaupanja] | P-vrednost |
|---|----------------------------------|--------------------------------|--|------------|
| Primarni sestavljeni končni izid | 793 (24,47) | 937 (28,71) | 0,82 [0,75; 0,90] | < 0,0001 |
| Komponente sestavljenega končnega izida: | | | | |
| - srčno-žilna smrt | 449 (13,85) | 491 (15,04) | 0,91 [0,80; 1,03] | 0,128 |
| - hospitalizacija zaradi poslabšanja srčnega popuščanja | 514 (15,86) | 672 (20,59) | 0,74 [0,66; 0,83] | < 0,0001 |
| Drugi sekundarni končni izidi: | | | | |
| - smrt zaradi vseh vzrokov | 503 (15,52) | 552 (16,91) | 0,90 [0,80; 1,02] | 0,092 |
| - smrt zaradi odpovedi srca | 113 (3,49) | 151 (4,63) | 0,74 [0,58; 0,94] | 0,014 |
| - hospitalizacija zaradi katerega koli vzroka | 1231 (37,98) | 1356 (41,54) | 0,89 [0,82; 0,96] | 0,003 |
| - hospitalizacija zaradi srčno-žilnega vzroka | 977 (30,15) | 1122 (34,38) | 0,85 [0,78; 0,92] | 0,0002 |

Zmanjšanje primarnega končnega izida je bilo opaženo vedno neodvisno od spola, funkcijskega razreda NYHA, srčnega popuščanja ishemičnega ali neishemičnega izvora in diabetesa ali hipertenzije v anamnezi.

Pri razredu NYHA v zadnji zabeleženi vrednosti je bilo značilno izboljšanje, stanje se je izboljšalo 887 (28 %) bolnikom, zdravljenim z ivabradinom, v primerjavi z izboljšanjem pri 776 (24 %) bolnikih, ki so prejeli placebo (p = 0,001).

V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto (n = 4150) je bilo opazno večje zmanjšanje primarnega končnega izida za 24 % (razmerje tveganja: 0,76, 95-% interval zaupanja [0,68; 0,85] – p < 0,0001) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno s celokupno umrljivostjo (razmerje tveganja: 0,83, 95-% interval zaupanja [0,72; 0,96] – p = 0,0109) in srčno-žilno umrljivostjo (razmerje tveganja: 0,83, 95-% interval zaupanja [0,71; 0,97] – p = 0,0166). Pri tej skupini bolnikov je bil varnostni profil ivabradina v skladu s tistim pri celotni populaciji bolnikov.

Znaten učinek je bil opažen pri primarnem sestavljenem izidu v celotni skupini bolnikov, ki je prejela antagonist adrenergičnih receptorjev beta (razmerje tveganja: 0,85, 95 % interval zaupanja [0,76; 0,94]). V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto zdravljenih s priporočenim ciljnim odmerkom antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ni bilo opažene statistično značilne koristi glede primarnega sestavljenega končnega izida (razmerje tveganja: 0,97, 95 % interval zaupanja [0,74; 1,28]) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno s hospitalizacijo zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,79, 95 % interval zaupanja [0,56; 1,10]) ali umrljivosti zaradi srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,69, 95 % [0,31; 1,53]).

V podskupini bolnikov, ki so prejeli karvedilol v izhodišču (n = 2596), je bilo opazno značilno zmanjšanje relativnega tveganja za primarni sestavljeni končni izid v skupini bolnikov, zdravljenih z ivabradinom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (razmerje tveganja: 0,80, 95-% interval zaupanja [0,68; 0,94]). V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto, ki so prejeli karvedilol v izhodišču (n = 1654), je bil opazen značilen trend (razmerje tveganja: 0,79, 95-% interval zaupanja [0,65; 0,95]).

Podatki, ki so bili v randomizirani, s placebom nadzorovani študiji s 97 bolniki zbrani med specifičnimi oftalmološkimi preiskavami, namenjenimi dokumentiranju delovanja paličic in čepkov ter ascendentnih vidnih poti (kot so elektrokardiogram, statična in kinetična perimetrija, preiskava barvnega vida in ostrine vida), niso pokazali toksičnih učinkov na mrežnico pri bolnikih, ki so 3 leta prejeli ivabradin za zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.

Pediatrična populacija

Ivabradin

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je vključevala 116 pediatričnih bolnikov (17 bolnikov, starih [6-12[mesecev, 36 bolnikov, starih [1-3[leta in 63 bolnikov, starih [3-18[let) s kroničnim srčnim popuščanjem in dilatirano kardiomiopatijo (DKM), ki so prejeli ivabradin poleg optimalnega osnovnega zdravljenja. 74 bolnikov je prejelo ivabradin (razmerje 2:1).

Začetni odmerek ivabradina pri podskupini bolnikov, starih [6-12[mesecev, je bil 0,02 mg/kg dvakrat na dan, pri podskupini bolnikov, starih [1-3[leta, in bolnikih, starih [3-18[let, ki so tehtali manj kot 40 kg, je bil odmerek 0,05 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3-18[let, ki so tehtali 40 kg ali več, pa je bil odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Odmerek je bil prilagojen glede na terapevtski odziv, pri čemer so bili najvišji odmerki 0,2 mg/kg dvakrat na dan oz. 0,3 mg/kg dvakrat na dan oz. 15 mg dvakrat na dan. V tej študiji so ivabradin dajali v obliki peroralne tekočine oz. tablet dvakrat na dan. Odprta randomizirana navzkrižna študija z dvema periodama, v kateri je sodelovalo 24 odraslih zdravih prostovoljcev, je pokazala odsotnost farmakokinetičnih razlik med omenjenima dvema oblikama. Znižanje srčne frekvence za 20 % brez bradikardije so dosegli pri 69,9 % bolnikov iz skupine, ki je prejela ivabradin, v primerjavi z znižanjem za 12,2 % v skupini, ki je prejela placebo, med obdobjem povečevanja odmerka, ki je trajalo 2 – 8 tednov (razmerje obetov: E = 17,24, 95-% IZ [5,91; 50,30]).

Povprečni odmerki ivabradina, s katerimi so dosegli 20-% znižanje srčne frekvence, so bili pri podskupini bolnikov, starih [1–3[leta, $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3-18[let, ki so tehtali manj kot 40 kg, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan ter pri bolnikih, starih [3–18[let, ki so tehtali 40 kg ali več, $4,1 \pm 2,2$ mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih iz skupine, ki je prejela ivabradin, se je povprečni LVEF v 12. mesecu zdravljenja povečal z 31,8 % na 45,3 % v primerjavi s 35,4 % na 42,3 % v skupini, ki je prejela placebo. Funkcionalni razred NYHA se je izboljšal pri 37,7 % bolnikov, ki so prejeli ivabradin, v primerjavi s 25,0 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. Omenjeno izboljšanje ni bilo statistično značilno.

Po enem letu je bil varnostni profil v skladu s tistim pri odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Dolgoročni učinki ivabradina na rast, puberteto in splošen razvoj, kakor tudi dolgoročna učinkovitost terapije z ivabradinom za zmanjševanje srčno-žilne umrljivosti in umrljivosti v otroški dobi niso bili preučevani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije ivabradina in karvedilola iz zdravila Carivalan se signifikantno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije ivabradina in karvedilola, uporabljenih v monoterapiji.

Karvedilol

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost peroralno danega karvedilola je približno 25 %. Plazemske koncentracije dosežejo vrh približno 1 uro po odmerjanju. Razmerje med odmerkom in plazemsko koncentracijo je linearno. Pri bolnikih s počasno hidroksilacijo debrisoquina so bile plazemske koncentracije karvedilola v primerjavi s hitrimi presnavljalci debrisoquina od 2- do 3-krat večje. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost, podaljša pa se čas do dosega največje plazemske koncentracije.

Porazdelitev

Karvedilol je zelo lipofilna spojina. Približno od 98 % do 99 % se ga veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je približno 2 l/kg. Učinek prvega prehoda po peroralnem dajanju je približno od 60 % do 75 %.

Biotransformacija

Karvedilol se obsežno presnavlja v različne presnovke, ki se izločajo v glavnem z žolčem. Metabolizem prvega prehoda po peroralnem dajanju je približno od 60 % do 75 %. Pri živalih so dokazali enterohepatično cirkulacijo izhodiščne spojine.

Karvedilol se presnavlja v jetrih zlasti z oksidacijo aromatskih obročev in z glukuronidacijo. Demetilacija in hidroksilacija fenolnega obroča dajeta tri aktivne presnovke, ki zavirajo adrenergične receptorje beta. V

primerjavi s karvedilolom imajo ti trije aktivni presnovki le šibek vazodilatacijski učinek. Glede na predklinične študije ima 4-hidroksifenilni presnovek 13-krat močnejšo aktivnost zavore adrenergičnih receptorjev beta kot sam karvedilol. Vendar pa so koncentracije presnovkov pri človeku približno 10-krat manjše od koncentracije karvedilola. Dva od hidroksikarbazolnih presnovkov karvedilola sta izjemno močna antioksidanta, in sicer od 30- do 80-krat močnejša kot karvedilol.

Oksidativna presnova karvedilola je stereoselektivna. R-enantiomer se primarno presnavlja prek CYP2D6 in CYP1A2, S-enantiomer pa prek CYP2C9 ter v manjši meri prek CYP2D6. Med drugimi izoencimi CYP450, ki sodelujejo pri presnovi karvedilola, so: CYP3A4, CYP2E1 in CYP2C19. Maksimalne plazemske koncentracije R-karvedilola so približno dvakrat večje od koncentracij S-karvedilola. R-enantiomer se presnavlja predvsem s hidroksilacijo. Pri ljudeh, pri katerih je presnova prek CYP2D6 upočasnjena, lahko pride do povečanih plazemskih koncentracij karvedilola, predvsem R-enantiomera, kar lahko vodi do močnejšega zaviranja receptorjev alfa.

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja karvedilola je od 6 do 10 ur. Plazemski očistek je približno 590 ml/min. Izločanje poteka predvsem prek žolča. Ekskrecija poteka večinoma z blatom. Manjši delež se izloča prek ledvic v obliki presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši: Starost vpliva na farmakokinetiko karvedilola; plazemske koncentracije karvedilola so približno 50 % večje pri starejših v primerjavi z mlajšimi preiskovanci.
- Jetrna okvara: V študiji bolnikov z jetrno cirozo je bila biološka uporabnost karvedilola štirikrat večja, največje plazemske koncentracije petkrat večje in volumen porazdelitve trikrat večji kot pri zdravih osebah.
- Ledvična okvara: Pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih z zmernim (očistek kreatinina 20 – 30 ml/min) ali hudim (očistek kreatinina < 20 ml/min) popuščanjem delovanja ledvic so opažali približno od 40- do 55-% povečanje plazemskih koncentracij karvedilola v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Vendar pa je bila variabilnost med rezultati velika.

Ivabradin

V fizioloških pogojih se ivabradin hitro sprošča iz tablet in je zelo topen v vodi (> 10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer in ni dokazov za njegovo biološko konverzijo *in vivo*. N-demetilirani derivat ivabradina so določili kot poglavitni aktivni presnovek pri ljudeh.

Absorpcija in biološka uporabnost

Ivabradin se po peroralnem jemanju hitro in skoraj v celoti absorbira ter doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 1 uri v pogojih na tešče. Absolutna biološka uporabnost filmsko obloženih tablet znaša okoli 40 % zaradi učinka prvega prehoda skozi črevesje in jetra.

Hrana je upočasnila absorpcijo za približno 1 uro in povečala izpostavljenost v plazmi za 20 – 30 %.

Priporočljivo je jemanje tablet v času obrokov za zmanjšanje nihanj v izpostavljenosti med posameznimi bolniki (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ivabradin se veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih znaša blizu 100 l. Največja koncentracija v plazmi po kroničnem jemanju priporočenega odmerka 5 mg dvakrat na dan je 22 ng/ml (koeficient variacije = 29 %). Povprečna koncentracija v plazmi znaša 10 ng/ml (koeficient variacije = 38 %) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Ivabradin se obširno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo izključno prek citokroma P450 3A4 (CYP 3A4). Poglavitni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova aktivnega presnovka prav tako zajema citokrom CYP3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za citokrom CYP3A4, ki ga ne spodbuja ali zavira klinično pomembno, zato ni verjetno, da bi vplival na presnovo substratov citokroma CYP3A4 ali njihovo

koncentracijo v plazmi. Nasprotno pa lahko močni zaviralci in spodbujevalci izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Ivabradin se izloča z glavno razpolovno dobo 2 uri (od 70 do 75 % površine pod krivuljo (AUC)) v plazmi in efektivno razpolovno dobo 11 ur. Skupni očistek znaša približno 400 ml/min in ledvični približno 70 ml/min. Izločanje presnovkov poteka v podobnem obsegu s fecesom in urinom. Približno 4 % peroralnega odmerka se izloča nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna v razponu peroralnih odmerkov od 0,5 do 24 mg.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši: med starejšimi (≥ 65 let) ali najstarejšimi (≥ 75 let) bolniki in celotno populacijo niso opazili razlik v farmakokinetiki (površini pod krivuljo (AUC) ter največji koncentraciji v plazmi) (glejte poglavje 4.2).
- Ledvična okvara: učinek ledvične okvare (očistek kreatinina 15 – 60 ml/min) na farmakokinetiko ivabradina je minimalen, kar je povezano z majhnim prispevkom ledvičnega očistka (približno 20 %) k skupnemu izločanju tako ivabradina kot njegovega poglavitnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).
- Jetrno popuščanje: pri bolnikih z blagim jetrnim popuščanjem (Child-Pughov seštevek do 7) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in poglavitnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja, kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. O bolnikih z zmernim jetrnim popuščanjem ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. O bolnikih s hudim jetrnim popuščanjem podatkov ni (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- Pediatrična populacija: farmakokinetični profil ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podoben farmakokinetičnim lastnostim, ki so opisane pri odraslih bolnikih, ko se uporablja shema titriranja, ki temelji na starosti in telesni masi bolnika.

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Analiza razmerja med farmakokinetiko in farmakodinamiko je pokazala, da se srčna frekvenca znižuje skoraj linearno s povečevanjem koncentracije ivabradina in S 18982 v plazmi ob odmerkih do 15 – 20 mg dvakrat na dan. Ob večjih odmerkih znižanje srčne frekvence ni več sorazmerno s koncentracijo ivabradina v plazmi in kaže težnjo k doseganju platoja. Velika izpostavljenost ivabradinu, ki lahko nastaja ob jemanju ivabradina v kombinaciji z močnimi zaviralci citokroma CYP3A4, lahko povzroči preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je ob zmernih zaviralcih citokroma CYP3A4 tovrstno tveganje zmanjšano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5). PK/PD razmerje ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podobno PK/PD razmerju, ki so ga opisali pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij z zdravilom Carivalan niso izvedli.

Karvedilol:

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja so pri velikih odmerkih opazili okvare plodnosti, embriotoksičnost (povečanje izgub zarodkov po ugnezdenju, zmanjšanje telesne mase ploda in zakasnitev razvoja okostja) ter povečanje neonatalne umrljivosti en teden po kotitvi.

Ivabradin:

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka ivabradina na plodnost pri samcih in samicah podgan. Ko so brejim živalim dajali zdravilo med organogenezo pri izpostavljenostih, ki so bile blizu

terapevtskim odmerkom, so opazili večjo pojavnost fetusov s srčnimi napakami pri podganah in majhno število fetusov z ekto daktilijo pri kuncih.

Pri psih, ki so jim dajali ivabradin (v odmerkih 2, 7 ali 24 mg/kg/dan) eno leto, so opazili reverzibilne spremembe delovanja mrežnice, ki pa niso bile povezane z nobenimi poškodbami očesnih struktur. Ti podatki so skladni s farmakološkim učinkom ivabradina, povezanim z njegovim medsebojnim delovanjem z mrežničnimi hiperpolarizacijsko sproženimi tokovi I_h , ki si delijo obširno homologijo s srčnim frekvenčno urejevalnim tokom I_f . Druge študije o dolgotrajnem večkratnem odmerjanju in kancerogenosti niso pokazale klinično relevantnih sprememb.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
maltodekstrin
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete:

glicerol (E422)
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E470b)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172) (za 6,25 mg/7,5 mg, 12,5 mg/7,5 mg in 25 mg/7,5 mg)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu, pakirani v kartonastih škatlah:
Koledarska pakiranja, ki vsebujejo 14, 28, 56, 98 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d. o. o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02305/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 2. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 1. 2018