

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dilorym 6,25 mg/5 mg
Dilorym 6,25 mg/7,5 mg
Dilorym 12,5 mg/5 mg
Dilorym 12,5 mg/7,5 mg
Dilorym 25 mg/5 mg
Dilorym 25 mg/7,5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu (množstvo zodpovedajúce 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (68,055 mg v lieku Dilorym 6,25/5 mg, 65,360 mg v lieku Dilorym 6,25/7,5 mg, 78,710 mg v lieku Dilorym 12,5/5 mg, 76,015 mg v lieku Dilorym 12,5/7,5 mg, 85,530 mg v lieku Dilorym 25/5 mg a 82,835 mg v lieku Dilorym 25/7,5 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela šesťhranná filmom obalená tableta (6,25/5 mg) (najdlhšia uhlopriečka 7,3 mm) s označením CI2 na jednej a *☞ na druhej strane.

Žltá šesťhranná filmom obalená tableta (6,25/7,5 mg) (najdlhšia uhlopriečka 7,3 mm) s označením CI3 na jednej a *☞ na druhej strane.

Biela oválna filmom obalená tableta (12,5/5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s označením CI4 na jednej a *☞ na druhej strane.

Žltá oválna filmom obalená tableta (12,5/7,5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s označením CI5 na jednej a *☞ na druhej strane.

Biela osemhranná filmom obalená tableta (25/5 mg) (priemer 7,8 mm) s označením CI6 na jednej a *☞ na druhej strane.

Žltá osemhranná filmom obalená tableta (25/7,5 mg) (priemer 7,8 mm) s označením CI7 na jednej a *☞ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dilorym je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrolovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na:

- symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u pacientov s koronárnou chorobou srdca
- liečbu chronického srdcového zlyhania (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Dilorymu je jedna tableta dvakrát denne, užitá ráno a večer.

Dilorym sa má používať len u pacientov kontrolovaných stabilnými dávkami jednotlivých zložiek podávaných súčasne, pričom karvedilol a ivabradín sú v optimálnej dávke.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak je nutná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami, karvedilolom aj ivabradínom, aby sa u pacienta zabezpečilo optimálne nastavenie dávky oboch liečiv. Odporúča sa, aby sa rozhodnutie titrovať liečivá uskutočnilo s dostupnosťou postupných meraní srdcovej frekvencie, EKG alebo ambulantného 24-hodinového monitorovania.

Ak počas liečby klesá pokojová srdcová frekvencia pod 50 úderov za minútu alebo pacient pocíti príznaky spojené s bradykardiou, ako sú závrat, únava alebo hypotenzia, titrácia sa má vykonať nadol s jednotlivými zložkami karvedilolom a ivabradínom, aby sa zabezpečilo u pacienta udržanie na optimálnej dávke karvedilolu a ivabradínu. Po znížení dávky sa má sledovať srdcová frekvencia (pozri časť 4.4).

Liečba sa má zastaviť, ak srdcová frekvencia stále zostáva pod 50 úderov za minútu alebo ak príznaky bradykardie aj napriek zníženiu dávky pretrvávajú.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou a klírensom kreatinínu vyšším ako 15 ml/min (pozri časť 5.2) a ak je hodnota STK > 100 mmHg, nie je potrebná zmena dávkovania.

O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 15 ml/min nie sú k dispozícii žiadne údaje. U pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 15 ml/min sa má Dilorym podávať s opatnosťou.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním s hodnotou STK <100 mmHg sa odporúča sledovať funkciu obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná úprava dávky.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je podávanie Dilorymu kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší ľudia

Dilorym sa má podávať s opatnosťou starším pacientom (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Dilorymu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa podávania Dilorymu. Údaje týkajúce sa ivabradínu sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety Dilorymu sa užívajú dvakrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na akékoľvek iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Závažná porucha funkcie pečene;
- Akútne alebo nestabilné/dekompenzované srdcové zlyhanie;
- Nestabilná angina pectoris;
- Prinzmetalova angína;
- AV blokáda II. alebo III. stupňa;
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sinoatriálnej blokády);
- Symptomatická alebo závažná bradykardia (< 50 úderov za minútu);
- Akútny infarkt myokardu;
- Kardiogénny šok;
- Závislosť na kardiostimulátore (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom);
- Závažné periférne vaskulárne ochorenie (napr. Raynaudov fenomén);
- Ťažká hypotenzia (systolický arteriálny krvný tlak < 90 mmHg, diastolický arteriálny krvný tlak < 50 mmHg);
- Chronická obštrukčná choroba pľúc spojená s obštrukciou priedušiek;
- Bronchospazmus alebo astma v anamnéze;
- Metabolická acidóza;
- Neliečený feochromocytóm;
- Kombinácia s verapamilom alebo diltiazemom, ktoré sú stredne silnými inhibítormi CYP3A4 s vlastnosťami znižujúcimi srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5);
- Kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón (pozri časti 4.5 a 5.2);
- Gravidita, laktácia a ženy v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Nedostatočný prínos v klinických výsledkoch u pacientov so symptomatickou chronickou stabilnou anginou pectoris

Dilorym je indikovaný len na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, pretože ivabradín nemá prínos na kardiovaskulárne výsledky (napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárna smrť) (pozri časť 5.1).

Meranie srdcovej frekvencie

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže priebežne výrazne kolísať, majú sa zväziť opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie, pri stanovení pokojovej srdcovej frekvencie u pacientov liečených ivabradínom, u ktorých sa zvažuje titrácia. To sa týka aj pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou, najmä keď sa srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.2).

Srdcové arytmie

Ivabradín nie je účinný pri liečbe alebo prevencii srdcových arytmií a počas výskytu tachyarytmie pravdepodobne stráca svoju účinnosť (napr. ventrikulárna alebo supraventrikulárna tachykardia). Preto sa podávanie Dilorymu neodporúča pacientom s predsieňovou fibriláciou alebo s inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

U pacientov liečených ivabradínom je zvýšené riziko rozvoja predsieňovej fibrilácie (pozri časť 4.8). Predsieňová fibrilácia je častejšia u pacientov súbežne užívajúcich amiodarón alebo silné antiarytmikum triedy I. Odporúča sa pravidelne klinicky monitorovať pacientov liečených ivabradínom kvôli výskytu predsieňovej fibrilácie (trvalej alebo paroxyzmálnej), ktoré má zahŕňať monitorovanie EKG, ak je to klinicky indikované (napr. v prípade zhoršujúcej sa anginy pectoris, palpitácií, nepravidelného pulzu).

Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch predsieňovej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa tieto prejavy a príznaky vyskytnú. Ak sa počas liečby rozvinie predsieňová fibrilácia, má sa opätovne starostlivo prehodnotiť pomer prínosov a rizík pokračovania liečby Dilorymom.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním s poruchou intraventrikulárneho vedenia (blokáda ľavého ramienka, blokáda pravého ramienka) a s komorovou dyssynchróniou sa majú dôkladne monitorovať.

Použitie u pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou

Liečba Dilorymom sa nesmie iniciovať u pacientov s pokojovou srdcovou frekvenciou pred liečbou nižšou ako 50 úderov za minútu (pozri časť 4.3).

Ak sa počas liečby Dilorymom pokojová srdcová frekvencia stále znižuje pod 50 úderov za minútu alebo ak sa u pacienta vyskytnú príznaky spojené s bradykardiou, ako závraty, únava alebo hypotenzia, dávka sa má titrovať nadol s jednotlivými zložkami, aby sa zabezpečilo optimálne dávkovanie karvedilolu a ivabradínu, alebo sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.2).

Kombinácia s blokátormi vápnikových kanálov

Súbežné podávanie Dilorymu s blokátormi vápnikových kanálov znižujúcimi srdcovú frekvenciu, ako sú napríklad verapamil alebo diltiazem, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Pri kombinácii ivabradínu s nitrátmi a dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov, ako je amlodipín, sa nezistili problémy týkajúce sa bezpečnosti. Aditívna účinnosť ivabradínu v kombinácii s dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Chronické srdcové zlyhanie

Pred zvažovaním liečby Dilorymom musí byť srdcové zlyhanie stabilné. Dilorym sa neodporúča u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA, kvôli nedostatku údajov týkajúcich sa liečby v tejto populácii.

Dilorym sa má používať s opatnosťou v kombinácii s digitalisovými glykozidmi, pretože tieto lieky, podobne ako karvedilol, môžu spomaľovať atrioventrikulárne vedenie (pozri časť 4.5).

Cievna mozgová príhoda

Použitie Dilorymu sa neodporúča ihneď po cievnej mozgovej príhode, keďže nie sú k dispozícii údaje pre takúto situáciu.

Zrakové funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice. Nie sú žiadne dôkazy o toxickom účinku dlhodobej liečby ivabradínom na sietnicu (pozri časť 5.1). Ak sa vyskytne akékoľvek neočakávané zhoršenie zrakových funkcií, má sa zvážiť prerušenie liečby. U pacientov s pigmentovou retinitídou sa má postupovať opatrne.

Opatrenia pri používaní

Zastavenie liečby

V prípade potreby je možné liečbu ivabradínom prerušiť, avšak náhlemu prerušeniu liečby betablokátorom sa treba vyhnúť, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Po prerušení liečby Dilorymom sa má ďalej podávať karvedilol samostatne, aby sa zabezpečilo udržanie pacienta na optimálnej dávke karvedilolu. Dávkovanie samostatne podávaného karvedilolu sa má znižovať postupne; napríklad znižovaním dennej dávky o polovicu každé tri dni. Ak je to potrebné, má sa

súčasne začať substitučná liečba, aby sa predišlo zhoršeniu anginy pectoris. Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek príznaky, dávka sa má znižovať pomalšie.

Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhaní

Reverzibilné zhoršenie renálnych funkcií sa pozorovalo počas liečby karvedilolom u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a s nízkym arteriálnym krvným tlakom (STK < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdca a s difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo so základnou renálnou insuficienciou.

Pacienti s hypotenziou

U pacientov s miernou až stredne ťažkou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov, a preto sa má ivabradín u týchto pacientov používať s opatnosťou. Dilorym je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypotenziou (systolický arteriálny krvný tlak <90 mmHg a diastolický arteriálny krvný tlak < 50 mmHg) (pozri časť 4.3).

Fibrilácia predsiení – srdcové arytmie

Nie sú žiadne dôkazy o riziku (nadmernej) bradykardie pri návrate k sínusovému rytmu, keď sa iniciuje farmakologická kardioverzia u pacientov liečených ivabradínom. Keďže nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov, neurgentná DC-kardioverzia by sa mala zvážiť 24 hodín po poslednej dávke Dilorymu.

Použitie u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT

Je potrebné vyhnúť sa použitiu ivabradínu u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT (pozri časť 4.5). Ak je táto kombinácia nutná, je potrebné dôsledné kardiálne monitorovanie.

Zníženie srdcovej frekvencie, ktoré je spôsobené ivabradínom, môže vyvolať predĺženie intervalu QT, čo môže viesť k vzniku závažných arytmií, najmä *Torsade de pointes*.

Pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku

V štúdií SHIFT viac pacientov zaznamenalo epizódy zvýšeného krvného tlaku počas liečby ivabradínom (7,1 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (6,1 %). Tieto epizódy sa vyskytovali najčastejšie krátko po zmene liečby krvného tlaku, boli prechodné a nemali vplyv na liečebný účinok ivabradínu. Ak dochádza k zmene liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, ktorí sú liečení ivabradínom, krvný tlak sa má sledovať vo vhodných intervaloch.

Pacienti s diabetom

Karvedilol môže maskovať príznaky a prejavy akútnej hypoglykémie. V súvislosti s užívaním karvedilolu sa niekedy môže u pacientov s diabetom mellitus a srdcovým zlyhaním objaviť porucha kontroly glykémie. Preto je potrebné u diabetických pacientov užívajúcich Dilorym pravidelne sledovať hladinu glukózy v krvi a v prípade potreby upraviť dávkovanie antidiabetika (pozri časť 4.5).

Periférne vaskulárne ochorenie

Dilorym sa má používať s opatnosťou u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením, pretože betablokátory môžu urýchliť alebo zhoršiť príznaky ochorenia. To isté platí pre pacientov s Raynaudovým syndrómom, keďže u nich tiež môže dôjsť k zhoršeniu alebo vystupňovaniu symptómov. Dilorym je kontraindikovaný v prípade ťažkého periférneho cievneho ochorenia (pozri časť 4.3).

Anestézia a veľký operačný zákrok

Betablokátory znižujú riziko arytmií počas anestézie, ale riziko hypotenzie sa môže zvýšiť. S opatnosťou je preto potrebné postupovať pri používaní určitých anestetík kvôli negatívnym synergickým, inotropným účinkom karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.5).

Tyreotoxikóza/hypertyreóza

Betablokátory, ako napríklad karvedilol, môžu maskovať prejavy hypertyreózy a príznaky tyreotoxikózy.

Kontaktné šošovky

Pacienti, ktorí nosia kontaktné šošovky a liečia sa Dilorymom, majú byť upozornení na možné zníženie tvorby slz kvôli obsahu zložky karvedilol.

Hypersenzitivita

Dilorym sa má používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou závažných hypersenzitívnych reakcií a u tých, ktorí podstupujú desenzibilizačnú liečbu, pretože betablokátory, akým je karvedilol, môžu zvýšiť citlivosť voči alergénom a závažnosť anafylaktických reakcií.

Psoriáza

Pacientom s osobnou alebo rodinnou anamnézou psoriázy v súvislosti s liečbou betablokátormi sa má Dilorym predpísať len po dôkladnom zvážení prínosov a rizík, pretože betablokátory môžu zhoršiť kožné reakcie.

Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom sa má liečba alfablokátorom začať pred podaním akéhokoľvek betablokátora. I keď karvedilol má farmakologickú aktivitu na blokádu alfa aj beta receptorov, neexistujú údaje o používaní karvedilolu za takýchto podmienok. Preto sa vyžaduje opatnosť pri podávaní Dilorymu pacientom s podozrením na feochromocytóm.

Ďalšie opatrenia

Kvôli nedostatku klinických údajov sa karvedilol nemá podávať pacientom s nestálou alebo sekundárnou hypertenziou, ortostatickou hypotenziou, akútnou myokarditídou a s hemodynamicky významnou stenózou srdcových chlopní alebo výtokovej časti srdca, ochorením periférnych artérií v poslednom štádiu alebo u pacientov súbežne liečených antagonistom alfa₁-receptora alebo agonistom alfa₂-receptora.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózovo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Dilorym obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Športovci

Tento liek obsahuje liečivo karvedilol, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdiu uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch neboli pozorované žiadne interakcie medzi karvedilolom a ivabradínom. Nižšie sú uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Ivabradín je metabolizovaný výhradne cez CYP3A4 a je veľmi slabým inhibítorom tohto cytochrómu. Preukázalo sa, že ivabradín neovplyvňuje metabolizmus a plazmatické koncentrácie iných substrátov CYP3A4 (mierne, stredne silné a silné inhibítory). Inhibítory a induktory CYP3A4 podliehajú interakciám s ivabradínom a ovplyvňujú jeho metabolizmus a farmakokinetiku do klinicky významnej miery. Štúdie liekových interakcií preukázali, že inhibítory CYP3A4 zvyšujú plazmatické koncentrácie ivabradínu, zatiaľ čo induktory ich znižujú. Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu byť spojené s rizikom nadmernej bradykardie (pozri časť 4.4).

Karvedilol je substrát a zároveň inhibítor P-glykoproteínu. Z tohto dôvodu sa biologická dostupnosť liečiva transportovaného P-glykoproteínom môže zvýšiť súbežným podaním karvedilolu. Okrem toho

môže byť biologická dostupnosť karvedilolu modifikovaná induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Inhibítory aj induktory izoenzýmov CYP2D6 a CYP2C9 môžu stereoselektívne modifikovať systémový a presystémový metabolizmus karvedilolu, čo môže znižovať alebo zvyšovať plazmatické koncentrácie R a S-karvedilolu (pozri časť 5.2).

Niektoré z týchto typov interakcií, ktoré boli pozorované u pacientov alebo u zdravých jedincov, sú uvedené nižšie. Zoznam však nie je vyčerpávajúci.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
Silné inhibítory CYP3A4 (azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín <i>per os</i> , josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón)	Ivabradín <i>Kontraindikované súbežné použitie</i>	Farmakokinetická interakcia: súbežné použitie ivabradínu so silnými inhibítormi CYP3A4 je kontraindikované. Silné inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili priemernú plazmatickú expozíciu ivabradínu 7- až 8-násobne. (pozri časť 4.3)
	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť</i>	Pacienti užívajúci lieky, ktoré inhibujú enzýmy cytochrómu P450 (napr. cimetidín, fluoxetín, verapamil, ketokonazol, haloperidol, erytromycín) majú byť počas súbežnej liečby karvedilolom starostlivo monitorovaní.
Stredne silné inhibítory CYP3A4 (diltiazem, verapamil)	Ivabradín <i>Kontraindikované súbežné použitie</i>	Farmakokinetická a farmakodynamická interakcia: špecifické interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov a pacientov preukázali, že kombinácia ivabradínu s liekmi znižujúcimi srdcovú frekvenciu diltiazemom alebo verapamilom viedla k zvýšeniu expozície ivabradínu (2- až 3-násobné zväčšenie AUC) a k ďalšiemu zníženiu srdcovej frekvencie o 5 úderov za minútu (pozri časť 4.3).
	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Pri podávaní karvedilolu s diltiazemom alebo verapamilom boli pozorované jednotlivé prípady porúch vedenia (zriedkavo s hemodynamickým účinkom). Podobne ako u iných betablokátorov, ak sa karvedilol podáva perorálne súbežne s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu alebo diltiazemu, odporúča sa monitorovať EKG a krvný tlak, pretože súbežné podávanie karvedilolu s týmito látkami môže zvýšiť riziko porúch atrioventrikulárneho vedenia.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
Lieky predlžujúce QT interval <u>Kardiovaskulárne lieky predlžujúce QT interval</u> (napr. chinidín, dizopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodarón). <u>Nekardiovaskulárne lieky predlžujúce QT interval</u> (napr. pimoqid, ziprasidón, sertindol, meflochín, halofantrín, pentamidín, cisaprid, erytromycín <i>i.v.</i>).	Ivabradín <i>Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča</i>	Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich QT interval s ivabradínom sa má vyhnúť, pretože predĺženie QT intervalu môže byť zhoršené poklesom srdcovej frekvencie. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, je potrebné dôsledné monitorovanie srdcovej činnosti (pozri časť 4.4).
	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť s amiodarónom</i>	U pacientov so srdcovým zlyhaním znížil amiodarón klírens S-karvedilolu, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP2C9. Priemerná plazmatická koncentrácia R-karvedilolu ostala nezmenená. V dôsledku toho existuje potenciálne riziko zvýšenej betablokády kvôli nárastu plazmatickej koncentrácie S-karvedilolu. Ojedinele boli pri podávaní karvedilolu s amiodarónom pozorované poruchy vedenia (zriedkavo s hemodynamickým účinkom). Súbežné podávanie karvedilolu s amiodarónom (perorálne) sa musí starostlivo monitorovať, pretože krátko po začatí liečby po súbežnom použití betablokátora (ako je karvedilol) s amiodarónom boli hlásené prípady bradykardie, zástavy srdca a predsieňovej fibrilácie.
Intravenózne antiarytmikum (iné ako verapamil, diltiazem)	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča</i>	V prípade súbežného intravenózneho podávania antiarytmík triedy Ia alebo Ic s karvedilolom existuje riziko srdcového zlyhania. Súbežné použitie betablokátorov s týmto typom liekov sa má starostlivo monitorovať.
Grapefruitový džús	Ivabradín <i>Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča</i>	Po podaní spolu s grapefruitovým džúsom sa expozícia ivabradínu zvýšila 2-násobne. Konzumácii grapefruitového džúsu s ivabradínom sa preto treba vyhnúť.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť:

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
Stredne silné inhibítory CYP3A4 (iné ako diltiazem, verapamil) napr. flukonazol	Ivabradín <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Súbežné použitie ivabradínu s ďalšími stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol) možno zvážiť pri začiatkovej dávke 2,5 mg dvakrát denne a ak je pokojová srdcová frekvencia nad 70 úderov za minútu, s monitorovaním srdcovej frekvencie.
Induktory enzýmov cytochrómu P450	Ivabradín <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje</i>	Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, barbituráty, fenytoín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
	<i>opatrnosť</i>	bodkovaný]) môžu znížiť expozíciu a aktivitu ivabradínu. Súbežné použitie liekov indukujúcich CYP3A4 si môže vyžadovať úpravu dávky ivabradínu. Ukázalo sa, že kombinácia ivabradínu 10 mg dvakrát denne s ľubovníkom bodkovaným znižuje AUC ivabradínu o polovicu. Príjem ľubovníka bodkovaného sa má počas liečby ivabradínom obmedziť.
	Karvedilol <i>Súbežné použitie s rifampicínom, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	V štúdií s 12 zdravými osobami podanie rifampicínu s karvedilolom znížilo plazmatické koncentrácie karvedilolu približne o 70 %, čo bolo najpravdepodobnejšie spôsobené indukciou P-glykoproteínu. To spôsobilo zníženie črevnej absorpcie karvedilolu a antihypertenzného účinku.
Cimetidín	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Cimetidín zvyšuje AUC karvedilolu približne o 30 %, ale k zmenám C _{max} nedochádza. Môže sa vyžadovať opatrnosť u pacientov užívajúcich inhibítory oxidázy so zmiešanou funkciou, napr. cimetidín, pretože plazmatické hladiny karvedilolu môžu byť zvýšené. Avšak, na základe relatívne malého účinku cimetidínu na hladiny karvedilolu, je pravdepodobnosť akejkoľvek klinicky významnej interakcie minimálna.
Fluoxetín	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	V randomizovanej skríženej štúdií s 10 pacientmi so srdcovým zlyhaním súbežné podávanie karvedilolu s fluoxetínom, silným inhibítorom CYP2D6, viedlo k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu s 77 % nárastom AUC R(+) enantioméru. Avšak nezistil sa žiaden rozdiel v nežiaducich účinkoch, v krvnom tlaku ani v srdcovej frekvencii medzi liečenými skupinami.
Kardioglykozidy (digoxín, digitoxín)	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Koncentrácie digoxínu a digitoxínu sú zvýšené, keď sa digoxín a karvedilol podávajú súbežne. Digoxín, digitoxín a karvedilol predlžujú dobu AV vedenia, a preto sa odporúča zvýšené monitorovanie hladín digoxínu pri začatí liečby, pri úprave dávkovania a pri prerušení liečby Dilorymom.
Cyklosporín	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Dve štúdie u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom užívajúcich perorálne cyklosporín preukázali nárast plazmatickej koncentrácie cyklosporínu po začatí podávania karvedilolu. Zdá sa, že karvedilol zvyšuje absorpciu perorálne podaného cyklosporínu inhibovaním

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
		aktivity P-glykoproteínu v čreve. Na udržanie terapeutických hladín bolo približne u 30 % pacientov potrebné zníženie dávky cyklosporínu, pričom u ostatných pacientov sa úprava dávky nevyžadovala. V priemere sa u týchto pacientov znížila dávka približne o 20 %. Vzhľadom na rozsiahlu variabilitu dávkovania u jednotlivých pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie koncentrácií cyklosporínu po začatí liečby Dilorymom a dávka cyklosporínu sa primerane upraví. Pri intravenóznom podaní cyklosporínu sa neočakávajú žiadne interakcie s karvedilolom.
Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Lieky s betablokačnými účinkami môžu zvyšovať hypoglykemizujúce účinky inzulínu a perorálnych antidiabetík. Príznaky hypoglykémie (najmä tachykardia a palpitácie) môžu byť maskované alebo zmiernené. Preto je u pacientov užívajúcich inzulín alebo perorálne antidiabetiká potrebné starostlivé monitorovanie hladín glukózy v krvi.
Lieky spôsobujúce depléciu katecholamínov	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Pacienti, ktorí užívajú betablokátor (ako je karvedilol) a liek, ktorý spôsobuje depléciu katecholamínov (napr. rezerpín, guanetidín, metyldopa, guanfacín a inhibítory monoaminoxidázy (okrem inhibítorov MAO-B)) sa majú starostlivo sledovať kvôli prejavom hypotenzie a/alebo ťažkej bradykardie.
Klonidín	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Súbežné podávanie klonidínu s betablokátormi (ako je karvedilol) môže zosilňovať účinky znižujúce krvný tlak a srdcovú frekvenciu. Ak je potrebné súbežnú liečbu betablokátormi a klonidínom ukončiť, betablokátor sa má vysadiť ako prvý. Liečba klonidínom môže byť ukončená o niekoľko dní, postupným znižovaním dávky.
Dihydropyridín	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Kvôli hláseniam o srdcovom zlyhaní a ťažkej hypotenzii v týchto situáciách sa má súbežné podávanie dihydropyridínov a karvedilolu starostlivo monitorovať.
Anestetiká	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Počas anestézie sa odporúča starostlivé monitorovanie vitálnych funkcií, vzhľadom na synergické negatívne inotropné a hypotenzné účinky karvedilolu a anestetík.
Beta-agonistické bronchodilatanciá	Karvedilol <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Nekardioselektívne betablokátory antagonizujú bronchodilatačné účinky agonistov beta-receptorov. Títo pacienti sa musia starostlivo monitorovať.

Známa interakcia s liekom	Zložka	Interakcia s iným liekom
Draslík nešetriace diuretiká (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká)	Ivabradín <i>Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť</i>	Hypokaliémia môže zvýšiť riziko arytmie. Keďže ivabradín môže spôsobiť bradykardiu, výsledná kombinácia hypokaliémie a bradykardie predstavuje predispozičný faktor vzniku ťažkých arytmií, najmä u pacientov so syndrómom predĺženého QT intervalu, či vrodeného alebo liekmi indukovaného.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy (kvôli karvedilolu):

Známa interakcia s liekom	Interakcia s iným liekom
Antihypertenzíva	Podobne ako u iných látok s betablokačnou aktivitou môže karvedilol potencovať účinok iných súbežne podávaných antihypertenzív (napr. antagonistov alfa ₁ -receptorov) alebo liekov, ktoré majú hypotenziu v profile nežiaducich účinkov.
Nesteroidné antiflogistiká (NSAID)	Súbežné podávanie nesteroidných antiflogistík a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a k zníženiu kontroly nad krvným tlakom. Antihypertenzný účinok karvedilolu je znížený v dôsledku retencie vody a sodíka.
Estrogény a kortikosteroidy	Antihypertenzný účinok karvedilolu môže byť znížený u pacientov so stabilizovaným krvným tlakom, ktorí užívajú ďalšie lieky, ako sú estrogény alebo kortikosteroidy, kvôli retencii vody a sodíka.
Nitráty	Nitráty zvyšujú hypotenzný účinok.
Sympatomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami	Sympatomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami zvyšujú riziko hypotenzie a nadmernej bradykardie.
Ergotamín	Zvýšená vazokonstrikcia.
Neuromuskulárne blokátory	Zvýšená neuromuskulárna blokáda.
Betablokátoary vo forme očných kvapiek	Súbežné používanie karvedilolu s inými betablokátormi vo forme očných kvapiek môže spôsobiť nárast nežiaducich účinkov, pričom betablokátoary predstavujú najmä riziko nadmernej bradykardie.
Barbituráty	Súbežné podávanie karvedilolu s barbiturátmi môže viesť k zníženej účinnosti karvedilolu v dôsledku indukcie enzýmov.

Špecifické štúdie liekových interakcií nepreukázali klinicky významný účinok nasledujúcich liekov na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradínu: inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibítory HMG CoA reductázy (simvastatín), dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (amlodipín, lacidipín), digoxín a warfarín. Okrem toho sa nezistil žiadny klinicky významný účinok ivabradínu na farmakokinetiku simvastatínu, amlodipínu, lacidipínu, a na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, a na farmakodynamiku aspirínu.

V pivotných klinických štúdiách III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov týkajúcich sa bezpečnosti: inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonisti angiotenzínu II, betablokátoary, diuretiká, antagonisti aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, aspirín a ďalšie antiagregačné lieky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Gravidita

Na základe existujúcich údajov pre jednotlivé zložky je podávanie Dilorymu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Údaje o podávaní karvedilolu tehotným ženám sú nedostatočné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko používania u ľudí je neznáme. Betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, ktorej následkom je intrauterinné odumretie plodu a pôrod nezrelého plodu alebo predčasný pôrod. Okrem toho sa u plodu a novorodenca môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (najmä hypoglykémia a bradykardia, hypotenzia, respiračná depresia a hypotermia). U novorodenca v postnatálnom období môže vzniknúť zvýšené riziko kardiálnych a pulmonálnych komplikácií.

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách s ivabradínom preukázali reprodukčnú toxicitu. Tieto štúdie preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Dilorym je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Štúdie na zvieratách preukázali, že karvedilol alebo jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. Nie je známe, či sa karvedilol vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že ivabradín sa vylučuje do materského mlieka. Ženy, ktoré potrebujú liečbu ivabradínom musia ukončiť dojčenie a vybrať iný spôsob výživy dieťaťa.

Fertilita

Pre použitie Dilorymu neexistujú klinické údaje o fertilitate.

Štúdie s karvedilolom preukázali poškodenú fertilitu u dospelých samíc potkanov. Štúdie s ivabradínom u potkanov nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe dostupných údajov o jednotlivých zložkách môže použitie Dilorymu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Z dôvodu variability reakcií karvedilolu u jednotlivcov (napr. závrat, únava alebo znížená pozornosť) môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Týka sa to najmä začiatku liečby, zvyšovania dávky, počas prechodu na nový liek alebo po konzumácii alkoholu.

Ivabradín môže ovplyvňovať schopnosť pacienta viesť vozidlá. Pacient má byť upozornený, že ivabradín môže vyvolávať prechodné svetelné fenomény (pozostávajúce hlavne z fosfénov). Svetelné fenomény sa môžu vyskytovať v situáciách, kedy môžu nastať náhle zmeny v intenzite svetla, obzvlášť počas vedenia vozidla v noci. Ivabradín nemá žiadny vplyv na schopnosť obsluhovať stroje. Avšak po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zníženej schopnosti viesť vozidlá kvôli zrakovým príznakom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pre karvedilol nie je frekvencia nežiaducich účinkov závislá na dávke, s výnimkou závratu, porúch videnia a bradykardie.

Najčastejšie nežiaduce reakcie ivabradínu, svetelné fenomény (fosfény) a bradykardia, sú závislé od dávky a súvisia s farmakologickým účinkom lieku.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby karvedilolom a ivabradínom podávanými samostatne a sú usporiadané podľa klasifikácie MedDRA podľa orgánových systémov a nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Karvedilol	Ivabradín
Infekcie a nákazy	Bronchitída	Časté	-
	Pneumónia	Časté	-
	Infekcie horných ciest dýchacích	Časté	-
	Infekcie močového traktu	Časté	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Časté	-
	Eozinofília	-	Menej časté
	Trombocytopenia	Zriedkavé	-
	Leukopénia	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie (precitlivenosť)	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia	Časté	-
	Zhoršenie kontroly glykémie (hyperglykémia alebo hypoglykémia) u pacientov s existujúcim diabetom	Časté	-
	Diabetes mellitus	Časté	-
	Hyperurikémia	-	Menej časté
Psychické poruchy	Depresívna nálada, depresia	Časté	-
	Poruchy spánku, nočné mory	Menej časté	-
	Zmätenosť	Menej časté	-
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté	Časté
	Závrat	Veľmi časté	Časté
	Synkopa	Menej časté	Menej časté
	Presynkopa	Menej časté	-
	Parestézia	Menej časté	-
Poruchy oka	Svetelné fenomény (fosfény)	-	Veľmi časté
	Zhoršené videnie	Časté	Menej časté
	Podráždenie oka	Časté	-
	Rozmazané videnie	-	Časté
	Znížená tvorba slz	Časté	-
	Diplopia	-	Menej časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	-	Menej časté

Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Zlyhanie srdca	Veľmi časté	-
	Bradykardia	Časté	Časté
	Edém pľúc	Časté	-
	Edém (vrátane generalizovaného a periférneho edému a opuchu genitálií a chodidiel, hypervolémia a retencia tekutín)	Časté	-
	AV blokáda 1. stupňa (predĺženie intervalu PQ)	-	Časté
	Komorové extrasystoly	-	Časté
	Fibrilácia predsiení	-	Časté
	Angina pectoris	Menej časté	-
	Palpitácie	-	Menej časté
	Supraventrikulárne extrasystoly	-	Menej časté
	AV-blokáda	Menej časté	-
	AV blokáda 2. stupňa	-	Veľmi zriedkavé
	AV blokáda 3. stupňa	-	Veľmi zriedkavé
	Syndróm chorého sínusu	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Hypotenzia	Veľmi časté	Menej časté (možná súvislosť s bradykardiou)
	Posturálna hypotenzia	Časté	-
	Poruchy periférnej cirkulácie (studené končatiny, periférne vaskulárne ochorenie, zhoršenie intermitentnej klaudikácie a Raynaudov fenomén)	Časté	-
	Nekontrolovaný krvný tlak	-	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Časté	Menej časté
	Astma u predisponovaných pacientov	Časté	-
	Kongescia nosovej sliznice	Zriedkavé	-
	Sipot	Zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté	Menej časté
	Hnačka	Časté	Menej časté
	Bolesť brucha	Časté	Menej časté*
	Vracanie	Časté	-
	Dyspepsia	Časté	-
	Zápcha	Menej časté	Menej časté
	Suchosť v ústach	Zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kožné reakcie (napríklad alergický exantém, dermatitída, urtikária, pruritus a zvýšené potenie)	Menej časté	-
	Reakcie podobné lichen planus, psoriáza alebo psoriaziformný exantém (vyskytujú sa niekoľko týždňov až rokov po začatí liečby). Existujúce lézie sa môžu zhoršovať.	Menej časté	-
	Alopécia	Menej časté	-
	Angioedém	-	Menej časté
	Vyrážka	-	Menej časté
	Erytém	-	Zriedkavé
	Pruritus	-	Zriedkavé

	Urtikária	-	Zriedkavé
	Závažné kožné reakcie (napríklad multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť v končatinách	Časté	-
	Dna	Časté	-
	Svalové spazmy	-	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zlyhanie obličiek a abnormality vo funkcii obličiek u pacientov s difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo pridruženou renálnou insuficienciou	Časté	-
	Poruchy močenia	Časté	-
	Inkontinencia moču u žien	Veľmi zriedkavé	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava	Veľmi časté	Menej časté
	Bolesť	Časté	-
	Celková nevoľnosť (pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou)	-	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nárast telesnej hmotnosti	Časté	-
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	Menej časté
	Predĺžený QT interval na EKG	-	Menej časté
	Zvýšenie transamináz ALT, AST a GGT	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia, erektilná dysfunkcia	Menej časté	-

*Frekvencia vypočítaná z klinických štúdií, v ktorých boli nežiaduce účinky zaznamenané zo spontánnych hlásení.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Karvedilol

Závrat, synkopa, bolesť hlavy a celková slabosť sú zvyčajne mierne a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytujú na začiatku liečby.

Srdcové zlyhanie je často hlásené u pacientov s placebom aj u pacientov liečených karvedilolom (14,5 % a 15,4 %, v uvedenom poradí, u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu).

U pacientov s chronickou nedostatočnosťou srdca s nízkym krvným tlakom, ischemickou chorobou srdca a s difúznym cievnym ochorením a/alebo s bazálnou renálnou insuficienciou sa počas liečby karvedilolom pozorovalo reverzibilné zhoršenie činnosti obličiek (pozri časť 4.4).

Najmä neselektívne betablokátory môžu spôsobiť, že latentný diabetes sa stane zjavným, zjavný diabetes sa zhorší a naruší sa regulácia glukózy v krvi. Glukózovú rovnováhu môže tiež mierne narušiť liečba karvedilolom, nebýva to však častý jav.

Karvedilol môže u žien spôsobiť inkontinenciu moču. Problém sa upraví po ukončení liečby.

Ivabradín

Svetelné fenomény (fosfény) boli hlásené u 14,5 % pacientov, popisované ako prechodné zvýšenie jas v ohraničenej oblasti zrakového poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované aj ako prstenec svetla (halo), rozloženie obrazu (stroboskopické alebo kaleidoskopické účinky), farebné jasné svetlá alebo mnohopočetné obrazy (retinálna perzistencia). Nástup fosfénov sa vyskytuje zvyčajne počas prvých dvoch mesiacov liečby,

potom sa môžu objavovať opakovane. Zvyčajne boli hlásené fosfény slabej až stredne silnej intenzity. Všetky fosfény ustúpili počas liečby alebo po nej, väčšina z nich (77,5 %) ustúpila počas liečby. V súvislosti s fosfénmi menej ako 1 % pacientov zmenilo svoj bežný denný režim alebo prerušilo liečbu.

Bradykardia bola hlásená u 3,3 % pacientov, najmä počas prvých 2 až 3 mesiacov po začatí liečby. 0,5 % pacientov pocítilo ťažkú bradykardiu pod alebo rovnú 40 úderov za minútu.

V štúdií SIGNIFY bola pozorovaná predsieňová fibrilácia u 5,3 % pacientov užívajúcich ivabradín v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. V združenej analýze všetkých dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaní fázy II/III trvajúcich minimálne 3 mesiace zahŕňajúcich viac ako 40 000 pacientov bol výskyt predsieňovej fibrilácie 4,86 % u pacientov liečených ivabradínom, v porovnaní s 4,08 % u kontrolnej skupiny, čo zodpovedá pomeru rizika 1,26; 95% IS [1,15-1,39].

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistujú informácie o predávkovaní Dilorymom u ľudí.

Príznaky:

Súvisiace s karvedilolom

V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť závažná hypotenzia, bradykardia, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok a zástava srdca. Môžu sa tiež vyskytnúť respiračné ťažkosti, bronchospazmus, vracanie, porucha vedomia a generalizované záchvaty.

Súvisiace s ivabradínom

Predávkovanie môže viesť k ťažkej a dlhodobej bradykardii (pozri časť 4.8).

Liečba:

Okrem celkovej podpornej liečby sa musia monitorovať vitálne parametre a ak je to potrebné, ich úpravu vykonať za podmienok intenzívnej starostlivosti. Absorpcia karvedilolu z tráviaceho traktu môže byť znížená výplachom žalúdka, podaním aktívneho uhlia a vyvolaním vracania do 4 hodín po užití.

Pacient má byť uložený v polohe ležmo. Pri ťažkej bradykardii, ktorá sa má liečiť symptomaticky v špecializovanom prostredí, sa môže podať intravenózne (i.v.) 0,5 až 2 mg atropínu a/alebo 1 až 10 mg i.v. glukagónu (v prípade potreby pokračovať pomalou i.v. infúziou v dávke 2 až 5 mg/h). Na podporu činnosti komôr sa odporúča intravenózne podanie glukagónu alebo sympatomimetík (napr. dobutamín, izoprenalín, orciprenalín, adrenalín a to podľa telesnej hmotnosti a účinku). V prípade bradykardie s nedostatočnou hemodynamickou toleranciou má sa zvážiť symptomatická liečba, vrátane intravenózneho podania beta-stimulačných liekov, ako je izoprenalín a v prípade potreby sa môže použiť dočasná elektrická kardiostimulácia srdca. Výrazná hypotenzia sa môže liečiť intravenóznymi tekutinami.

Ak sa vyžaduje pozitívny inotropný účinok, má sa zvážiť podanie inhibítorov fosfodiesterázy, napr. milrinónu. V prípade bradykardie rezistentnej na lieky sa má začať liečba kardiostimulátorom. Ak v intoxikačnom profile dominuje periférna vazodilatácia, potom sa má podať norfenefrín alebo noradrenalín, s kontinuálnym monitorovaním krvného obehu, buď 5 až 10 mikrogramov i.v., opakovane podľa odpovede krvného tlaku, alebo 5 mikrogramov za minútu infúziou titrovanou podľa krvného tlaku.

Pri bronchospazme sa majú podávať beta-sympatomimetiká (vo forme aerosólu alebo intravenózne), alebo sa môže podať intravenózne aminofylín pomalou injekciou alebo infúziou.

V prípade záchvatov sa odporúča pomalá intravenózna injekcia diazepamom alebo klonazepamom.

V prípadoch závažného predávkovania s príznakmi šoku sa musí dostatočne dlho podávať podporná liečba, pretože sa očakáva predĺženie polčasu eliminácie a redistribúcia karvedilolu z hlbších kompartmentov. V podpornej liečbe je preto potrebné pokračovať až do stabilizovania stavu pacienta. Dĺžka liečby závisí od závažnosti predávkovania.

Karvedilol sa neeliminuje dialýzou, pretože účinná látka nemôže byť dialyzovaná, pravdepodobne kvôli svojej vysokej väzbe na plazmatické proteíny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, iné kombinácie, **ATC kód:** C07FX06

Karvedilol

Mechanizmus účinku:

Karvedilol je vazodilatačný neselektívny betablokátor, ktorý znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu selektívnou blokádou alfa₁ receptorov a neselektívnou blokádou beta receptorov potláča aktivitu systému renín-angiotenzín.

Aktivita plazmatického renínu je znížená a retencia tekutín je zriedkavá.

Karvedilol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu. Podobne ako propranolol má stabilizujúce účinky na membrány.

Karvedilol je racemát dvoch stereoisomérov. Na zvieracích modeloch sa zistilo, že obidva enantioméry majú schopnosť blokovat' alfa-adrenergické receptory. Neselektívna blokáda beta₁- a beta₂-adrenoreceptorov sa pripisuje najmä S(-) enantioméru.

Antioxidačné vlastnosti karvedilolu a jeho metabolitov boli potvrdené v *in vitro* a *in vivo* štúdiách na zvieratách a v *in vitro* štúdiách na mnohých druhoch ľudských buniek.

Farmakodynamické účinky:

U hypertenzných pacientov nie je pokles krvného tlaku sprevádzaný súčasným zvýšením periférnej rezistencie, ako to bolo pozorované u čistých betablokátorov. Srdcová frekvencia je mierne znížená. Vývrhový objem srdca ostáva nezmenený. Prietok krvi obličkami a funkcia obličiek zostávajú v norme, ako aj prietok krvi periférnymi tkanivami. Preto studené končatiny, ktoré sú často sprievodným javom pri liečbe betablokátormi, sú pri liečbe karvedilolom zriedkavé. U pacientov s hypertenziou karvedilol zvyšuje plazmatickú koncentráciu noradrenalínu.

Pri dlhodobej liečbe pacientov s anginou pectoris má karvedilol antiischemický účinok a zmiernuje bolesť. Hemodynamické štúdie preukázali, že karvedilol znižuje preload a afterload srdcových komôr.

U pacientov s dysfunkciou ľavej komory alebo s kongestívnym srdcovým zlyhaním má karvedilol priaznivý účinok na hemodynamiku, ejekčnú frakciu a rozmery ľavej komory. Karvedilol znižuje mortalitu a potrebu hospitalizácie z kardiovaskulárnej príčiny u pacientov so srdcovým zlyhaním.

Karvedilol nemá negatívny účinok na profil sérových lipidov alebo elektrolytov. Pomer lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) a lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) ostáva v norme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Klinické štúdie preukázali, že rovnováha medzi vazodilatáciou a betablokačným účinkom karvedilolu spôsobuje nasledujúce hemodynamické a metabolické účinky:

- U pacientov s hypertenziou nie je pokles krvného tlaku sprevádzaný nárastom celkovej periférnej rezistencie.
- Srdcová frekvencia ostáva nezmenená alebo sa môže mierne znížiť.
- Renálna cirkulácia a glomerulárna filtrácia sú nezmenené.
- Karvedilol udržiava periférnu cirkuláciu tak, že končatiny budú studené len vo výnimočných prípadoch.
- Medzi HDL a LDL sa udržiava normálny pomer.
- Sérové elektrolyty sú nezmenené.
- Karvedilol nestimuluje renín-angiotenzínový systém; plazmatická hladina renínu dokonca klesá. Retencia vody sa pozoruje len zriedkavo.
- U pacientov so srdcovým zlyhaním vykazuje karvedilol priaznivé účinky na hemodynamiku a zlepšenie veľkosti ľavej komory a ejekčnej frakcie. U pacientov s ischemickou chorobou srdca karvedilol preukázal antiischemické a antianginózne vlastnosti. Karvedilol znižuje ventrikulárny preload a afterload.

V rozsiahlej multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu mortality (COPERNICUS) bolo randomizovaných 2 289 pacientov so závažným ischemickým alebo neischemickým chronickým stabilným srdcovým zlyhaním so štandardnou liečbou, ktorí užívali buď karvedilol (1 156 pacientov) alebo placebo (1 133 pacientov). Pacienti trpeli systolickou dysfunkciou ľavej komory s priemernou ejekčnou frakciou nižšou než 20 %. Mortalita z akejkoľvek príčiny sa znížila o 35 % na 19,7 % v skupine s placebom a na 12,8 % v skupine s karvedilolom (Coxovo proporcionálne riziko, $p = 0,00013$). Priaznivý účinok karvedilolu na mortalitu bol stály vo všetkých sledovaných subpopuláciách. V skupine karvedilolu sa znížil počet náhlych úmrtí o 41 % (4,2 % verus 7,8 %). Zložené sekundárne hodnotiace parametre týkajúce sa mortality alebo hospitalizácií v dôsledku srdcového zlyhania, mortality alebo kardiovaskulárnych hospitalizácií a mortality alebo hospitalizácií zo všetkých príčin sa významne zlepšili v skupine karvedilolu v pomere k skupine s placebom (zníženie o 31 %, 27 % a 24 %, v uvedenom poradí, $p = 0,00004$). Výskyt závažných sekundárnych účinkov v štúdiu bol nižší v skupine karvedilolu (39 % verus 45,4 %). Na začiatku liečby bol výskyt zhoršeného srdcového zlyhania v oboch skupinách podobný. Výskyt zhoršeného srdcového zlyhania počas štúdie bol nižší v skupine karvedilolu (14,5 % verus 21,1 %).

Ivabradín

Mechanizmus účinku:

Ivabradín je látka, ktorej účinok na srdce spočíva výlučne v znižovaní srdcovej frekvencie. Tento účinok je sprostredkovaný selektívnou a špecifickou inhibíciou srdcového pacemakerového I_f prúdu, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v bunkách sínusového uzla, a tým reguluje srdcovú frekvenciu.

Kardiálne účinky sú špecifické pre sínusový uzol, bez vplyvu na intraatriálne, atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy, alebo bez vplyvu na kontraktilitu myokardu alebo repolarizáciu komôr.

Ivabradín môže tiež súčasne pôsobiť na I_h prúd v sietnici, ktorý sa veľmi podobá na srdcový I_f prúd. Podieľa sa na dočasnej zmene rozlišovacej schopnosti zrkovitého systému skrátením odpovede sietnice na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich okolnostiach (napr. náhle zmeny intenzity svetla) spôsobuje parciálna inhibícia I_h prúdu ivabradínom svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú popisované ako prechodné zvýšenie jasu v ohraničenej oblasti zrkovitého poľa (pozri časť 4.8).

Farmakodynamické účinky:

Hlavnou farmakodynamickou vlastnosťou ivabradínu u ľudí je špecifické zníženie srdcovej frekvencie závislé od dávky. Analýza zníženia srdcovej frekvencie s dávkami do 20 mg dvakrát denne naznačuje smer k plató efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom ťažkej bradykardie pod 40 úderov za minútu (pozri časť 4.8).

Pri bežných odporúčaných dávkach je zníženie srdcovej frekvencie v pokoji a počas záťaže približne 10 úderov za minútu. To vedie k zníženiu pracovnej záťaže srdca a spotreby kyslíka myokardom. Ivabradín neovplyvňuje intrakardiálne vedenie, kontraktilitu (nemá negatívny inotropný účinok) alebo komorovú repolarizáciu:

- v klinických elektrofyziológických štúdiách nemal ivabradín žiadny účinok na atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy alebo korigované intervaly QT;
- u pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory (EF ĽK) medzi 30 a 45 %) nemal ivabradín žiadny škodlivý účinok na EF ĽK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť:

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola hodnotená v piatich dvojito zaslepených, randomizovaných štúdiách (tri verzus placebo, jedna verzus atenolol a jedna verzus amlodipín). Tieto štúdie zahŕňali celkom 4111 pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, z ktorých 2617 dostávalo ivabradín.

Ivabradín 5 mg dvakrát denne preukázal účinnosť na parametre záťažového testu v priebehu 3 až 4 týždňov liečby. Účinnosť bola potvrdená so 7,5 mg dvakrát denne. Obzvlášť aditívny účinok dávky nad 5 mg dvakrát denne bol stanovený v referenčnej kontrolovanej štúdii verzus atenolol: celkové trvanie záťaže v dobe minimálneho účinku lieku sa predĺžilo o takmer 1 minútu po jednom mesiaci liečby s 5 mg dvakrát denne a ďalej sa zlepšilo o takmer 25 sekúnd po ďalšom 3-mesačnom období s cieľovou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdii boli potvrdené antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu u pacientov vo veku 65 rokov alebo viac. Účinnosť dávky 5 a 7,5 mg dvakrát denne bola konzistentná medzi jednotlivými štúdiami na parametre záťažového testu (celkové trvanie záťaže, čas do limitujúcej anginy, čas do nástupu anginy a čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm) a bola spojená so znížením výskytu frekvencie anginóznych záchvatov o približne 70 %. Dávkovací režim ivabradínu dvakrát denne priniesol rovnakú účinnosť počas 24 hodín.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 889 pacientov ivabradín pridávaný k atenololu 50 mg raz denne preukázal aditívnu účinnosť na všetky parametre záťažového testu v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii so 725 pacientmi ivabradín pridávaný k amlodipínu 10 mg raz denne nepreukázal aditívnu účinnosť v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití), zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3-4 hodiny po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s 1277 pacientmi preukázal ivabradín pridávaný k amlodipínu 5 mg raz denne alebo k nifedipínu GITS 30 mg raz denne štatisticky významnú aditívnu účinnosť v odpovedi na liečbu (definovaná ako zníženie o najmenej 3 záchvaty anginy pectoris za týždeň a/alebo predĺženie času depresie segmentu ST o 1 mm o najmenej 60 s počas záťažového testu), v dobe najnižšieho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití ivabradínu) počas 6 týždňovej liečby (OR = 1,3, 95 % IS [1,0 – 1,7]; p = 0,012). Ivabradín nepreukázal aditívnu účinnosť na sekundárne cieľové parametre záťažového testu v dobe najnižšieho účinku lieku, zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3 – 4 hodiny po perorálnom užití ivabradínu).

Účinnosť ivabradínu bola plne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v štúdiách zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti)

vyvíjajúcej sa počas liečby, ani rebound fenoménu po náhlom vysadení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislého od dávky a so signifikantným znížením dvojproduktu (srdcová frekvencia x systolický krvný tlak) v pokoji a počas záťaže. Účinky na krvný tlak a periférnu cievnu rezistenciu boli nepatrné a klinicky nevýznamné.

Trvalé zníženie srdcovej frekvencie bolo preukázané u pacientov liečených ivabradínom najmenej počas 1 roka (n = 713). Nebol pozorovaný vplyv na glukózový alebo lipidový metabolizmus.

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola zachovaná u diabetických pacientov (n = 457) s podobným bezpečnostným profilom ako v celkovej populácii.

Rozsiahla štúdia BEAUTIFUL (outcome study), zameraná na sledovanie 10917 pacientov s koronárnou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory (EF LK < 40 %) sa uskutočnila pridaním k optimálnej štandardnej terapii pacientov, z ktorých 86,9 % užívalo betablokátory. Hlavným kritériom účinnosti bol kombinovaný cieľ zahŕňajúci úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizáciu pre akútny infarkt myokardu alebo hospitalizáciu pre nový výskyt srdcového zlyhania alebo jeho zhoršenie. Štúdia nepreukázala rozdiel v pomere výsledkov primárneho kombinovaného cieľa v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín:placebo 1,00, p = 0,945).

V *post hoc* podskupine pacientov so symptomatickou anginou pectoris sa pri randomizácii (n = 1507) nezistil žiadny bezpečnostný signál týkajúci sa úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre akútny infarkt myokardu alebo srdcového zlyhania (ivabradín 12,0 % versus placebo 15,5 %, p = 0,05). Postanalýza pacientov z tejto podskupiny liečených v úvode karvedilolom (n = 254) preukázala podobné výsledky (ivabradín 8,4 % versus placebo 17,9 %, pomer rizika: 0,40; 95% IS [0,19;0,83]).

Rozsiahla štúdia SIGNIFY sa uskutočnila u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez klinického srdcového zlyhania (EF LK > 40 %) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. Bola použitá terapeutická schéma s vyšším dávkovaním ako je schválené dávkovanie (začiatková dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je \geq 75 rokov) a titrácia až do 10 mg dvakrát denne). Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality alebo nefatálneho infarktu myokardu. Štúdia nepreukázala rozdiel v hodnote primárneho zloženého ukazovateľa (PCE, Primary composite Endpoint) v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardia bola hlásená u 17,9 % pacientov v skupine s ivabradínom (2,1 % v skupine s placebom). Verapamil, diľtiazem alebo silné CYP 3A4 inhibítory užívalo počas štúdie 7,1 % pacientov.

Malý štatisticky významný nárast PCE bol pozorovaný vo vopred určenej podskupine pacientov s anginou pectoris CCS triedy II alebo vyššej na začiatku štúdie (n = 12 049) (ročný výskyt 3,4 % vs 2,9 %, relatívne riziko ivabradín/placebo 1,18, p = 0,018), ale nie v podskupine celkovej populácie s anginou CCS triedy \geq I (n = 14 286) (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,11, p = 0,110).

Dávka použitá v štúdií bola vyššia ako je schválená dávka, čo ale úplne nevysvetľuje tieto výsledky.

Štúdia SHIFT (outcome trial) bola veľká multicentrická, medzinárodná, randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia vykonaná u 6 505 dospelých pacientov so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním (počas \geq 4 týždňov), triedy II až IV podľa NYHA, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF \leq 35 %) a pokojovou srdcovou frekvenciou \geq 70 úderov za minútu.

Pacienti dostávali štandardnú liečbu vrátane betablokátorov (89 %), ACE inhibítorov a/alebo antagonistov angiotenzínu II (91 %), diuretík (83 %) a antagonistov aldosterónu (60 %). V skupine s ivabradínom bolo 67 % pacientov liečených dávkou 7,5 mg dvakrát denne. Priemerná dĺžka sledovania bola 22,9 mesiacov. Liečba ivabradínom bola spojená s priemerným znížením srdcovej frekvencie o 15 úderov za minútu zo vstupnej hodnoty 80 úderov za minútu. Rozdiel v srdcovej frekvencii medzi ivabradínovou a placebovou skupinou bol 10,8 úderov za minútu po 28 dňoch, 9,1 úderov za minútu po 12 mesiacoch a 8,3 úderov za minútu po 24 mesiacoch.

Štúdia preukázala klinicky a štatisticky signifikantné zníženie relatívneho rizika o 18 % v primárnom zloženom ukazovateli kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (pomer rizika: 0,82, 95 % IS [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), ktoré sa prejavilo v priebehu 3 mesiacov od začatia liečby. Zníženie absolútneho rizika bolo 4,2 %. Na výsledky primárneho ukazovateľa mali vplyv hlavne ukazovatele srdcového zlyhania, hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 4,7 %) a úmrtia v dôsledku srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 1,1 %).

Účinok liečby na primárny zložený ukazovateľ, jeho zložky a sekundárne ukazovatele

	Ivabradín (N=3 241) n (%)	Placebo (N=3 264) n (%)	Pomer rizika [95 % IS]	p-hodnota
Primárny zložený ukazovateľ	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Zložky zloženého ukazovateľa:				
- kardiovaskulárne úmrtie	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Iné sekundárne ukazovatele:				
- úmrtia zo všetkých príčin	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- úmrtie z dôvodu srdcového zlyhania	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitalizácia z akejkoľvek príčiny	1 231 (37,98)	1 356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizácia z kardiovaskulárnej príčiny	977 (30,15)	1 122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Zníženie primárneho ukazovateľa sa pozorovalo rovnomerne bez ohľadu na pohlavie, NYHA triedu, ischemickú alebo neischemickú etiológiu srdcového zlyhania a pôvod anamnézy diabetu alebo hypertenzie.

Pri poslednej zaznamenanej hodnote došlo k signifikantnému zlepšeniu v NYHA triede, u 887 (28 %) pacientov liečených ivabradínom došlo k zlepšeniu v porovnaní so 776 (24 %) pacientmi dostávajúcimi placebo ($p = 0,001$).

V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu ($n = 4 150$) sa pozorovalo väčšie zníženie v primárnom zloženom ukazovateli o 24 % (pomer rizika: 0,76, 95 % IS [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) a v iných sekundárnych ukazovateľoch, vrátane celkovej mortality (pomer rizika: 0,83, 95 % IS [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) a kardiovaskulárnej mortality (pomer rizika: 0,83, 95 % IS [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). V tejto podskupine pacientov je bezpečnostný profil ivabradínu v súlade s profilom v celkovej populácii.

Signifikantný účinok sa pozoroval v primárnom zloženom ukazovateli v celkovej skupine pacientov užívajúcich betablokátory (pomer rizika: 0,85, 95 % IS [0,76; 0,94]). V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu a liečených odporúčanou cieľovou dávkou betablokátora sa nepozoroval štatisticky signifikantný prínos v primárnom zloženom ukazovateli (pomer rizika: 0,97, 95 % IS [0,74; 1,28]) a v iných sekundárnych ukazovateľoch, vrátane hospitalizácie z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (pomer rizika: 0,79, 95 % IS [0,56; 1,10]) alebo úmrtia kvôli srdcovému zlyhaniu (pomer rizika: 0,69, 95 % IS [0,31; 1,53]).

V podskupine pacientov, ktorí užívali karvedilol na začiatku liečby ($n=2596$) sa pozorovala signifikantná redukcia relatívneho rizika v primárnom zloženom ukazovateli v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (pomer rizika: 0,80, 95 % IS [0,68; 0,94]). V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu, ktorí užívali karvedilol na začiatku ($n = 1654$) bol pozorovaný rovnaký trend (pomer rizika: 0,79, 95 % IS [0,65; 0,95]).

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu u 97 pacientov liečených ivabradínom na chronickú stabilnú anginu pectoris viac ako 3 roky, nepreukázali údaje zozbierané počas špecifických oftalmologických vyšetrení s cieľom zdokumentovať funkciu čapíkov a tyčínok sietnice a vzostupnú zrakovú dráhu (t. j. elektoretinogram, statické a kinetické zrakové pole, farebné videnie, ostrosť videnia) žiadnu toxicitu na sietnicu.

Pediatrická populácia

Ivabradín

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bola vykonaná u 116 pediatrických pacientov (17 z nich vo veku 6 až 12 mesiacov, 36 vo veku 1 až 3 roky a 63 vo veku 3 až 18 rokov) s chronickým srdcovým zlyhaním a dilatačnou kardiomyopatiou pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. 74 dostávalo ivabradín (pomer 2:1).

Úvodná dávka bola 0,02 mg/kg dvakrát denne vo vekovej podskupine 6 až 12 mesiacov; 0,05 mg/kg dvakrát denne u 1 až 3 ročných a 3 až 18 ročných < 40 kg; a 2,5 mg dvakrát denne u 3 až 18 ročných a ≥ 40 kg. Dávka bola jednotlivo prispôbena v závislosti na terapeuticko-odpovedi s maximálnymi dávkami 0,2 mg/kg dvakrát denne; 0,3 mg/kg dvakrát denne a 15 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. V tejto štúdiu bol ivabradín podávaný vo forme perorálnej tekutiny alebo tablety dvakrát denne. Neprítomnosť farmakokinetického rozdielu medzi dvomi liekovými formami sa ukázala v otvorenej randomizovanej dvojito skríženej štúdiu u 24 dospelých zdravých dobrovoľníkov.

20 % zníženie srdcovej frekvencie, bez bradykardie, bolo dosiahnuté u 69,9 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 12,2 % v skupine s placebom počas doby titrácie 2 až 8 týždňov (pomer šancí: E=17,24; 95 % IS [5,91 ; 50,30]).

Priemerné dávky ivabradínu umožňujúce dosiahnuť 20 % zníženie srdcovej frekvencie boli 0,13 ± 0,04 mg/kg dvakrát denne; 0,10 ± 0,04 mg/kg dvakrát denne a 4,1 ± 2,2 mg dvakrát denne vo vekových podskupinách [1 až 3[rokov, [3 až 18[rokov a < 40 kg a [3 až 18[rokov a ≥ 40 kg, v uvedenom poradí.

Priemerná EF LK sa zvýšila z 31,8 % na 45,3 % v M012 skupine s ivabradínom verzus z 35,4 % na 42,3 % v skupine s placebom. Zlepšenie v NYHA triede bolo u 37,7 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 25,0 % v skupine s placebom. Tieto zlepšenia neboli štatisticky významné. Bezpečnostný profil, počas jedného roka, bol podobný tomu opísanému u dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.

Dlhodobé účinky ivabradínu na rast, pubertu a celkový vývoj ako aj dlhodobá účinnosť terapie ivabradínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality neboli skúmané.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a rozsah absorpcie ivabradínu a karvedilolu z Dilorymu nie sú významne odlišné od rýchlosti a rozsahu absorpcie ivabradínu a karvedilolu užívaných samostatne vo forme monoterapie.

Karvedilol

Absorpcia

Absolútna biodostupnosť perorálne podávaného karvedilolu predstavuje približne 25 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne 1 hodinu po podaní. Medzi dávkou lieku a plazmatickými koncentraciami existuje lineárna závislosť. U pacientov s pomalou hydroxyláciou debrizochínu je plazmatická koncentrácia karvedilolu zvýšená 2 -3-násobne v porovnaní s pacientmi, ktorí sú rýchlymi metabolizérmi debrizochínu. Príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť napriek tomu, že sa plazmatická koncentrácia dosiahne za dlhší čas.

Distribúcia

Karvedilol je vysoko lipofilná látka. Približne 98 % až 99 % sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je približne 2 l/kg. „First-pass“ efekt (efekt prvého prechodu pečeňou) po perorálnom podaní je približne 60 % - 75 %.

Biotransformácia

Karvedilol sa vo veľkej miere metabolizuje na rôzne metabolity, ktoré sa vylučujú najmä žľou. First pass metabolizmus po perorálnom podaní je približne 60 % až 75 %. U zvierat sa preukázala enterohepatálna cirkulácia materskej zlúčeniny.

Karvedilol sa metabolizuje v pečeni, najmä oxidáciou aromatického jadra a glukuronidáciou. Demetyláciou a hydroxyláciou fenolového jadra vznikajú tri aktívne metabolity s aktivitou betablokátora. Tieto tri aktívne metabolity majú v porovnaní s karvedilolom slabý vazodilatačný účinok. Podľa predklinických štúdií má 4-hydroxyfenolový metabolit približne 13-násobne silnejšiu betablokačnú aktivitu ako karvedilol. U ľudí je však koncentrácia metabolitov približne 10-krát nižšia, ako je koncentrácia karvedilolu. Dva z hydroxykarbazolových metabolitov karvedilolu sú veľmi silné antioxidanty, ktorých účinok je 30-80-krát silnejší ako účinok karvedilolu.

Oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. R-enantiomér sa primárne metabolizuje pomocou CYP2D6 a CYP1A2, zatiaľ čo S-enantiomér sa primárne metabolizuje pomocou CYP2C9 a v menšej miere pomocou CYP2D6. K ďalším izoenzýmom CYP450 zúčastneným na metabolizme karvedilolu patrí CYP3A4, CYP2E1 a CYP2C19. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne dvojnásobkom koncentrácie S-karvedilolu. R-enantiomér sa metabolizuje predovšetkým hydroxyláciou. Pri pomalej metabolickej aktivite CYP2D6 môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie karvedilolu, najmä jeho R-enantioméru, čo vedie k nárastu alfablokačnej aktivity.

Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie karvedilolu je v rozsahu od 6 do 10 hodín. Plazmatický klírens je približne 590 ml/min. Eliminuje sa najmä žľou. Vylučuje sa najmä stolicou. Menší podiel sa eliminuje obličkami vo forme metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

- Starší ľudia: Farmakokinetiku karvedilolu ovplyvňuje vek. Plazmatické hladiny karvedilolu sú približne o 50 % vyššie u starších ako u mladých ľudí.
- Porucha funkcie pečene: v štúdií s pacientmi s cirhózou pečene bola biologická dostupnosť karvedilolu štvornásobne vyššia, maximálna plazmatická koncentrácia päťnásobne vyššia a distribučný objem trojnásobne vyšší ako u zdravých jedincov.
- Porucha funkcie obličiek: u niektorých hypertenzných pacientov so stredne ťažkou (klírens kreatinínu 20-30 ml/min) alebo ťažkou poruchou obličiek (klírens kreatinínu <20 ml/min) sa pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií karvedilolu o približne 40-55 %, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Avšak rozdiely vo výsledkoch boli dosť veľké.

Ivabradín

Za fyziologických podmienok sa ivabradín rýchlo uvoľňuje z tabliet a je vysokorozpustný vo vode (>10 mg/ml). Ivabradín je S-enantiomér bez preukázanej biokonverzie *in vivo*. N-demetylovaný derivát ivabradínu bol identifikovaný ako hlavný aktívny metabolit u ľudí.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Ivabradín sa rýchlo a takmer úplne absorbuje po perorálnom podaní nalačno s najvyššou plazmatickou hladinou dosiahnutou približne o 1 hodinu. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet je okolo 40 %, čo je dôsledkom „first-pass“ efektu v čreve a pečeni.

Jedlom sa absorpcia oneskorila o približne 1 hodinu a plazmatická expozícia sa zvýšila o 20 až 30 %. Odporúča sa užívať tablety počas jedla, aby sa znížila intraindividuálna variabilita v expozícii (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Ivabradín je viazaný na plazmatické bielkoviny v približne 70 % a distribučný objem je v rovnovážnom stave u pacientov blízko k 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia pri dlhodobom podávaní v odporúčenej dávke 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV=29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia je v rovnovážnom stave 10 ng/ml (CV=38 %).

Biotransformácia

Ivabradín sa extenzívne metabolizuje v pečeni a čreve výlučne oxidáciou cez cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Hlavným aktívnym metabolitom je N-demetylovaný derivát (S 18982) s expozíciou okolo 40 % v porovnaní s materskou zlúčeninou. Metabolizmus tohto aktívneho metabolitu tiež zahŕňa CYP3A4. Ivabradín má nízku afinitu k CYP3A4, nepreukazuje klinicky relevantnú indukciu alebo inhibíciu CYP3A4, a preto je nepravdepodobné, že by modifikoval metabolizmus alebo plazmatické koncentrácie CYP3A4 substrátov. Naopak, silné inhibítory a induktory môžu podstatne ovplyvniť plazmatické koncentrácie ivabradínu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ivabradín sa vylučuje s hlavným polčasom 2 hodiny (70-75 % AUC) v plazme a s efektívnym polčasom 11 hodín. Celkový klírens je približne 400 ml/min a renálny klírens je približne 70 ml/min. Vylučovanie metabolitov nastáva v podobnom rozsahu stolicou a močom. Približne 4 % perorálnej dávky sa vylučujú močom nezmenené.

Linearita/nelinearita

Kinetika ivabradínu je lineárna po perorálnej dávke v rozsahu 0,5 - 24 mg.

Osobitné skupiny pacientov

- Starší pacienti: neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely (AUC a C_{max}) medzi staršími (≥ 65 rokov) alebo veľmi starými pacientmi (≥ 75 rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, čo súvisí s nízkym podielom renálneho klírnsu (okolo 20 %) na celkovú elimináciu oboch, ivabradínu a jeho hlavného metabolitu s 18982 (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre do 7) boli AUC neviazaného ivabradínu a hlavného účinného metabolitu približne o 20 % vyššie ako u osôb s normálnou funkciou pečene. Na vyvodenie záverov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je k dispozícii dostatok údajov. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).
- Pediatrická populácia: farmakokinetický profil ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný farmakokinetike opísanej u dospelých, keď je aplikovaná titračná schéma na základe veku a telesnej hmotnosti.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer

Analýza FK/FD pomeru preukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentraciami ivabradínu a s 18982 pre dávky do 15 – 20 mg dvakrát denne. Pri vyšších dávkach zníženie srdcovej frekvencie už nie je proporcionálne k plazmatickým koncentraciám ivabradínu a má tendenciu dosiahnuť plató. Vysoké expozície ivabradínu, ktoré môžu nastať, keď je ivabradín podávaný v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, môžu viesť k nadmernému zníženiu srdcovej frekvencie, hoci toto riziko je menšie u stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5). FK/FD pomer ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný FK/FD pomeru opísanému u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s Dilorymom.

Karvedilol:

Predlinické štúdie farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanej dávke, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri vysokých dávkach sa v štúdií reprodukčnej toxicity pozorovala porucha fertility, embryotoxicita (zvyšovaná mortalita po transplantácii embrya, znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorený vývoj kostry) a zvyšovaná mortalita novorodencov do jedného týždňa po pôrode.

Ivabradín:

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv ivabradínu na fertilitu samcov a samíc potkanov. Keď boli gravidné zvieratá liečené počas organogenézy pri vystavení účinkom dávok blízkych terapeutickým, bola vyššia incidencia plodov so srdcovými defektmi u potkanov a nízky počet plodov s ektoaktíviou u králikov.

U psov, ktorým bol podávaný ivabradín (dávky 2, 7 alebo 24 mg/kg/deň) počas jedného roka, sa pozorovali reverzibilné zmeny vo funkcii sietnice, ale neboli spojené so žiadnym poškodením zrakových štruktúr. Tieto údaje sú v súlade s farmakologickým účinkom ivabradínu, ktorý sa týka jeho interakcie s hyperpolarizáciou aktivovanými I_h prúdmi v sietnici, ktoré sú veľmi podobné s I_f prúdmi sínusového uzla.

Iné štúdie s dlhodobými opakovanými dávkami a štúdie zamerané na karcinogenitu neodhalili žiadne klinicky relevantné zmeny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

predželatinovaný škrob (kukuričný)
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
maltodextrín
bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorná vrstva:

glycerol (E422)
hypromelóza (E464)
stearát horečnatý (E470b)
oxid titaničitý (E171)
oxid železitý žltý (E172) (*pre sily 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg a 25/7,5 mg*)
makrogol 6000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkový blister balený v papierových škatuľkách.
Kalendárové balenia obsahujúce 14, 28, 56, 98 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA o REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Dilorym 6,25 mg/5 mg: 41/0523/16-S
Dilorym 6,25 mg/7,5 mg: 41/0524/16-S
Dilorym 12,5 mg/5 mg: 41/0525/16-S
Dilorym 12,5 mg/7,5 mg: 41/0526/16-S
Dilorym 25 mg/5 mg: 41/0527/16-S
Dilorym 25 mg/7,5 mg: 41/0528/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. decembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. novembra 2021

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

December 2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).