

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dilorym, 6,25 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Dilorym, 6,25 mg + 7,5 mg, tabletki powlekane
Dilorym, 12,5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Dilorym, 12,5 mg + 7,5 mg, tabletki powlekane
Dilorym, 25 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Dilorym, 25 mg + 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 6,25 mg karwedylolu i 5 mg iwabradyny (co odpowiada 5,390 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Każda tabletki powlekana zawiera 6,25 mg karwedylolu i 7,5 mg iwabradyny (co odpowiada 8,085 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg karwedylolu i 5 mg iwabradyny (co odpowiada 5,390 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg karwedylolu i 7,5 mg iwabradyny (co odpowiada 8,085 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg karwedylolu i 5 mg iwabradyny (co odpowiada 5,390 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg karwedylolu i 7,5 mg iwabradyny (co odpowiada 8,085 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (68,055 mg dla produktu Dilorym, 6,25 mg + 5 mg; 65,360 mg dla produktu Dilorym, 6,25 mg + 7,5 mg; 78,710 mg dla produktu Dilorym, 12,5 mg + 5 mg; 76,015 mg dla produktu Dilorym, 12,5 mg + 7,5 mg; 85,530 mg dla produktu Dilorym, 25 mg + 5 mg i 82,835 mg dla produktu Dilorym, 25 mg + 7,5 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, sześciokątne, tabletki powlekane 6,25 mg + 5 mg (dłuższa przekątna 7,3 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C12 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

Żółte, sześciokątne, tabletki powlekane 6,25 mg + 7,5 mg (dłuższa przekątna 7,3 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C13 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

Białe, w kształcie elipsy, tabletki powlekane 12,5 mg + 5 mg (10,6 mm x 5,3 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C14 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

Żółte, w kształcie elipsy, tabletki powlekane 12,5 mg + 7,5 mg (10,6 mm x 5,3 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C15 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

Białe, ośmiokątne, tabletki powlekane 25 mg + 5 mg (średnica 7,8 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C16 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

Żółte, ośmiokątne, tabletki powlekane 25 mg + 7,5 mg (średnica 7,8 mm), z wytłoczonym oznakowaniem C17 po jednej stronie i  po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Dilorym jest wskazane, jako leczenie zastępcze, u dorosłych pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym, u których uzyskano kontrolę podczas jednoczesnego stosowania iwabradyny i karwedylolu w takich samych dawkach:

- w objawowym leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z chorobą wieńcową;
- w leczeniu przewlekłej niewydolności serca (klasy II-IV wg NYHA) z zaburzeniem czynności skurczowej serca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Dilorym to jedna tabletka dwa razy na dobę, przyjmowana rano i wieczorem.

Dilorym należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których uzyskano kontrolę podczas jednoczesnego stosowania optymalnych dawek karwedylolu i iwabradyny w oddzielnych preparatach.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawkę poszczególnych substancji czynnych, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej karwedylolu i iwabradyny. Zaleca się, aby decyzję o dostosowaniu dawkowania podjąć po dokonaniu serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych.

Jeżeli w czasie leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się poniżej 50 skurczów na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, należy zmniejszyć dawkę poszczególnych substancji czynnych, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej karwedylolu i iwabradyny. Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się poniżej 50 skurczów na minutę lub jeśli pomimo zmniejszenia dawki utrzymują się objawy bradykardii.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min (patrz punkt 5.2) oraz skurczowym ciśnieniem tętniczym >100 mmHg.

Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. Dilorym należy ostrożnie stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ze skurczowym ciśnieniem tętniczym <100 mmHg, zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dilorym jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku produkt Dilorym należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dilorym u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych dotyczących produktu Dilorym. Dane dotyczące iwabradyny przedstawiono w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę produktu Dilorym należy przyjmować dwa razy na dobę, podczas posiłku (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne beta-adrenolityki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ostra lub niestabilna/niewyrównana niewydolność serca.
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Dławica Prinzmetala.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok węzłowo-przedsionkowy).
- Objawowa lub ciężka bradykardia (poniżej 50 skurczów na minutę).
- Ostry zawał mięśnia sercowego.
- Wstrząs kardiogeny.
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca).
- Ciężka choroba naczyń obwodowych (np. objaw Raynauda).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze <50 mmHg).
- Przewlekła obturacyjna choroba płuc związana ze zwężeniem oskrzeli.
- Skurcz oskrzeli lub astma oskrzelowa w wywiadzie.
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Jednoczesne stosowanie z werapamilem lub diltiazemem, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 o właściwościach zmniejszania częstości akcji serca (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami izoenzymów 3A4 cytochromu P450, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkty 4.5 i 5.2).
- Ciąża, karmienie piersią oraz stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Brak korzyści odnośnie klinicznych punktów końcowych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową

Produkt Dilorym jest wskazany tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ iwabradyna nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), patrz punkt 5.1.

Mierzenie częstości akcji serca

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, określając spoczynkową częstość akcji serca należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie, jeśli częstość akcji serca zmniejsza się poniżej 50 skurczów na minutę lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu ani zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Dilorym u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca, zakłócającymi czynność węzła zatokowego.

U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (patrz punkt 4.8). Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwaritmiczne klasy I. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych iwabradyną w celu obserwacji, czy nie wystąpiło migotanie przedsionków (przetrwale lub napadowe), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrzenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG.

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Jeśli podczas leczenia wystąpi migotanie przedsionków, należy ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Dilorym.

Należy dokładnie kontrolować pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór.

Stosowanie u pacjentów z małą częstością akcji serca

Nie należy rozpoczynać stosowania produktu Dilorym u pacjentów z częstością akcji serca wynoszącą przed leczeniem poniżej 50 skurczów na minutę (patrz punkt 4.3).

Jeżeli w czasie leczenia produktem Dilorym długotrwale zmniejsza się częstość akcji serca w spoczynku poniżej 50 skurczów na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, należy zmniejszyć dawkę poszczególnych substancji czynnych, aż do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej karwedylolu i iwabradyny, lub przerwać leczenie (patrz punkt 4.2).

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia

Jednoczesne stosowanie produktu Dilorym w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów wapnia, zmniejszającymi częstość akcji serca, takimi jak werapamil lub diltiazem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami lub antagonistami wapnia, pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Przewlekła niewydolność serca

Przed rozważeniem leczenia produktem Dilorym należy ustabilizować niewydolność serca. Nie zaleca się stosowania produktu Dilorym u pacjentów z niewydolnością serca klasy IV wg NYHA z powodu ograniczonej ilości danych dotyczących stosowania iwabradyny w tej populacji.

Dilorym należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z glikozydami naparstnicy, ponieważ te produkty, tak jak karwedylol, mogą zwalniać przewodzenie przedsionkowo-komorowe (patrz punkt 4.5).

Udar mózgu

Nie zaleca się stosowania produktu Dilorym bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania iwabradyny w takich przypadkach.

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Nie ma dowodów toksycznego wpływu iwabradyny na siatkówkę podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 5.1). Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Przerwanie leczenia

Podawanie iwabradyny można przerwać w razie potrzeby, jednak należy unikać nagłego przerwania leczenia beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Po zaprzestaniu leczenia produktem Dilorym należy niezwłocznie rozpocząć podawanie preparatu jednoskładnikowego zawierającego karwedylol, aby zapewnić pacjentowi optymalną dawkę podtrzymującą karwedylolu. Dawkowanie karwedylolu w preparacie jednoskładnikowym należy zmniejszać stopniowo; na przykład przez zmniejszanie dawki dobowej o połowę co trzy doby. W razie potrzeby, w tym samym czasie należy rozpocząć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy, należy wolniej zmniejszać dawkę.

Czynność nerek w zastoinowej niewydolności serca

W czasie leczenia karwedylolem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg), z niedokrwienną chorobą serca i uogólnioną chorobą naczyń krwionośnych, i (lub) z niewydolnością nerek, obserwowano przemijające pogorszenie czynności nerek.

Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z niedociśnieniem łagodnym do umiarkowanego, dlatego u tych pacjentów iwabradynę należy stosować z ostrożnością. Dilorym jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem tętniczym (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie tętnicze <50 mmHg), patrz punkt 4.3.

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów leczonych iwabradyną, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiowersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki produktu Dilorym.

Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstępy QT

Należy unikać stosowania produktu Dilorym u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstępy QT (patrz punkt 4.5). Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza *torsades de pointes*.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia

W badaniu SHIFT epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na skutek leczenia iwabradyną. Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje leczenia, należy monitorować ciśnienie tętnicze.

Pacjenci z cukrzycą

Karwedylol może maskować objawy podmiotowe i przedmiotowe ostrej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą i niewydolnością serca w związku ze stosowaniem karwedylolu może sporadycznie wystąpić zaburzenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Dlatego u pacjentów z cukrzycą otrzymujących Dilorym należy regularnie oznaczać stężenie glukozy we krwi oraz dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w razie potrzeby (patrz punkt 4.5).

Choroba naczyń obwodowych

U pacjentów z chorobami naczyń obwodowych należy stosować Dilorym z ostrożnością, ponieważ beta-adrenolityki mogą nasilać objawy choroby. To samo dotyczy pacjentów z zespołem Raynauda, ponieważ może wystąpić zaostrzenie objawów. Dilorym jest przeciwwskazany w przypadku ciężkiej choroby naczyń obwodowych (patrz punkt 4.3).

Znieczulenie ogólne i duże zabiegi chirurgiczne

Beta-adrenolityki zmniejszają ryzyko zaburzeń rytmu podczas znieczulenia ogólnego, ale zwiększa się ryzyko niedociśnienia tętniczego. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania pewnych leków znieczulających ze względu na ujemne, synergiczne działania inotropowe karwedylolu i leków znieczulających (patrz punkt 4.5).

Tyreotoksykoza/ nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki, takie jak karwedylol, mogą maskować objawy nadczynności tarczycy i objawy tyreotoksykozy.

Soczewki kontaktowe

Pacjentów noszących soczewki kontaktowe i leczonych produktem Dilorym należy uprzedzić o możliwym zmniejszeniu wydzielania łez ze względu zawarty w produkcie karwedylol.

Nadwrażliwość

Dilorym należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów poddawanych leczeniu odczulającemu, ponieważ beta-adrenolityki, takie jak karwedylol, mogą zwiększyć zarówno wrażliwość na alergen, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych.

Łuszczyca

U pacjentów z łuszczycą lub u pacjentów z łuszczycą w wywiadzie rodzinnym, związaną z leczeniem beta-adrenolitykami, Dilorym należy stosować tylko po rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ beta-adrenolityki mogą nasilać reakcje skórne.

Guz chromochłonny

U pacjentów z guzem chromochłonnym leczenie alfa-adrenolitykiem należy rozpocząć przed zastosowaniem jakiegokolwiek beta-adrenolityku. Chociaż karwedylol ma farmakologiczne działanie blokujące receptory alfa- i beta-adrenergiczne, nie ma danych dotyczących stosowania karwedylolu w tym przypadku.

Dlatego u pacjentów z podejrzanym guzem chromochłonnym podczas stosowania produktu Dilorym należy zachować ostrożność.

Inne środki ostrożności

Ze względu na niewystarczające dane kliniczne, karwedylolu nie należy podawać pacjentom z niestabilnym lub wtórnym nadciśnieniem tętniczym, niedociśnieniem ortostatycznym, ostrym zapaleniem mięśnia sercowego, hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawek serca lub drogi odpływu z komory, w końcowym stadium choroby tętnic obwodowych oraz pacjentom otrzymującym jednocześnie antagonistę receptora alfa₁-adrenergicznego lub agonistę receptora alfa₂-adrenergicznego.

Substancje pomocnicze

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, nie obserwowano interakcji między karwedylem i iwabradyną. Informacje dotyczące interakcji z innymi produktami, które są znane dla poszczególnych substancji czynnych, przedstawiono poniżej.

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450 i jest bardzo słabym inhibitorem tego cytochromu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenie w osoczu (w tym substancji o słabym, umiarkowanym lub silnym działaniu hamującym na ten izoenzym). Inhibitory i induktory CYP3A4 mogą wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji między poszczególnymi lekami wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie iwabradyny w osoczu, natomiast induktory zmniejszają stężenie. Zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może być związane z ryzykiem nasilonej bradykardii (patrz punkt 4.4).

Karwedylol jest substratem oraz inhibitorem glikoproteiny P. Z tego względu biodostępność leków transportowanych przez glikoproteinę P może być zwiększona podczas jednoczesnego podawania karwedylolu. Ponadto, biodostępność karwedylolu może być modyfikowana przez induktory lub inhibitory glikoproteiny P.

Inhibitory oraz induktory izoenzymów CYP2D6 i CYP2C9 mogą wpływać w sposób stereoselektywny na układowy i (lub) przedukładowy metabolizm karwedylolu, co prowadzi do zmniejszenia lub zwiększenia stężenia R- i S-karwedylolu w osoczu (patrz punkt 5.2).

Niektóre rodzaje interakcji obserwowanych u pacjentów lub u osób zdrowych wymieniono poniżej, lecz lista ta nie jest wyczerpująca.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3):

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
Silne inhibitory CYP3A4 (azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon)	Iwabradyna <i>Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie</i>	Interakcje farmakokinetyczne: jednoczesne stosowanie iwabradyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Silne inhibitory CYP3A4: ketokonazol (200 mg raz na dobę) i jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększyły 7 do 8 razy średnie stężenie iwabradyny w osoczu (patrz punkt 4.3).
	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Należy dokładnie monitorować pacjentów otrzymujących jednocześnie karwedylol i leki hamujące enzymy cytochromu P450 (np. cymetydyna, fluoksetyna, werapamil, ketokonazol, haloperydol, erytromycyna).
Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (diltiazem, werapamil)	Iwabradyna <i>Przeciwwskazane jednoczesne stosowanie</i>	Interakcje farmakokinetyczne i farmakodynamiczne: specyficzne badania interakcji u zdrowych ochotników i pacjentów wykazały, że skojarzenie iwabradyny z lekami zmniejszającymi częstość akcji serca - diltiazemem lub werapamilem, powodowało zwiększenie narazenia na iwabradynę (2- do 3-krotne zwiększenie wartości AUC) i dodatkowe zmniejszenie częstości akcji serca o 5 skurczów na minutę (patrz punkt 4.3).
	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko ze skutkami hemodynamicznymi), jeśli karwedylol podawano z diltiazemem lub werapamilem. Podobnie jak w

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
		przypadku innych beta-adrenolityków, podczas jednoczesnego, doustnego stosowania karwedylolu i antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, zaleca się monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego, ponieważ jednoczesne podanie karwedylolu z tymi substancjami może zwiększyć ryzyko przedsionkowo-komorowych zaburzeń przewodzenia.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4):

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT <u>Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych</u> (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron). <u>Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT niestosowane w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych</u> (np. pimozyd, zyprazdon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie).	Iwabradyna <i>Jednoczesne stosowanie niezalecane</i>	Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych i niestosowanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych z iwabradyną, ponieważ wydłużenie odstępu QT może być nasilone przez zmniejszenie częstości akcji serca. Jeśli takie skojarzenie leków jest konieczne, należy dokładnie monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).
	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie z amiodaronem wymagające zachowania ostrożności</i>	U pacjentów z niewydolnością serca, amiodaron zmniejsza klirens S-karwedylolu, najprawdopodobniej przez hamowanie CYP2C9. Średnie stężenie R-karwedylolu w osoczu pozostaje niezmienione. W rezultacie, istnieje ryzyko zwiększenia blokady receptorów beta-adrenergicznych, spowodowane przez zwiększone stężenie S-karwedylolu w osoczu. Obserwowano pojedyncze przypadki zaburzeń przewodzenia (rzadko ze skutkiem hemodynamicznym), gdy karwedylol podawano z amiodaronem. Należy uważnie monitorować stan pacjenta podczas jednoczesnego podawania karwedylolu i amiodaronu (doustnie), ponieważ zgłaszano wystąpienie bradykardii, zatrzymania czynności serca i migotania komór, wkrótce po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania beta-adrenolityków (takich jak karwedylol) i amiodaronu.
Lek przeciwaritmiczny podawany dożylnie (inny niż werapamil lub diltiazem)	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie niezalecane</i>	W przypadku jednoczesnego dożylnego podania leków przeciwaritmicznych klasy Ia lub Ic z karwedylem istnieje ryzyko niewydolności serca. Należy uważnie monitorować jednoczesne stosowanie beta-adrenolityków z lekami

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
		z tych grup.
Sok grejpfrutowy	Iwabradyna <i>Jednoczesne stosowanie niezalecane</i>	Po jednoczesnym spożyciu soku grejpfrutowego narażenie na iwabradynę zwiększyło się 2-krotnie. Dlatego należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania iwabradyny.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności:

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (inne niż diltiazem lub werapamil), np. flukonazol	Iwabradyna <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. flukonazolem) można rozważyć podając dawkę początkową 2,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi powyżej 70 skurczów na minutę oraz należy monitorować częstość akcji serca.
Induktory enzymów cytochromu P450	Iwabradyna <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)) mogą zmniejszyć narażenie na iwabradynę i jej działanie. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A4 może wymagać dostosowania dawki iwabradyny. Jednoczesne stosowanie iwabradyny w dawce 10 mg dwa razy na dobę z ziele dziurawca zwyczajnego powodowało zmniejszenie wartości AUC dla iwabradyny o połowę. Należy ograniczyć podawanie ziela dziurawca zwyczajnego podczas leczenia iwabradyną.
	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie z ryfampicyną wymagające zachowania ostrożności</i>	W badaniu, w którym uczestniczyło 12 zdrowych osób, podawanie ryfampicyny z karwedylem powodowało zmniejszenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 70%, najprawdopodobniej przez indukowanie glikoproteiny P. Powodowało to zmniejszenie wchłaniania jelitowego karwedylolu i osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
Cymetydyna	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Cymetydyna zwiększa wartość AUC dla karwedylolu o około 30%, ale nie powoduje zmiany wartości C_{max} . Może być konieczne zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów otrzymujących inhibitory oksydazy o mieszanej funkcji, np. cymetydynę, ponieważ stężenie karwedylolu w surowicy może się zwiększyć. Jednakże, na podstawie

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
		stosunkowo małego wpływu cymetydyny na stężenie karwedylolu, prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek klinicznie istotnej interakcji jest minimalne.
Fluoksetyna	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	W randomizowanym badaniu skrzyżowanym, w którym uczestniczyło 10 pacjentów z niewydolnością serca, jednoczesne podanie karwedylolu z fluoksetyną, silnym inhibitorem CYP2D6, powodowało stereoselektywne zahamowanie metabolizmu karwedylolu i zwiększenie średniej wartości AUC dla enancjomeru R(+) o 77%. Jednakże, nie odnotowano różnicy odnośnie występowania działań niepożądanych, wartości ciśnienia tętniczego lub częstości akcji serca między leczonymi grupami.
Glikozydy nasercowe (digoksyna, digitoksyna)	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Jeśli digoksyna i karwedylol są jednocześnie podawane, zwiększają się stężenia digoksyny i digitoksyny. Digoksyna, digitoksyna i karwedylol wydłużają czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i dlatego zaleca się częste oznaczanie stężenia digoksyny podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki lub odstawiania produktu Dilorym.
Cyklosporyna	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Dwa badania, w których uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu nerki lub serca, otrzymujący doustnie cyklosporynę, wykazały zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu po rozpoczęciu podawania karwedylolu. Wydaje się, że karwedylol zwiększa wchłanianie doustnie podanej cyklosporyny przez hamowanie aktywności glikoproteiny P w jelicie. W celu utrzymania stężeń terapeutycznych, u około 30% pacjentów było konieczne zmniejszenie dawki cyklosporyny, podczas gdy pozostali pacjenci nie wymagali dostosowania dawki. Średnio, dawkę u tych pacjentów zmniejszono o około 20%. Ze względu na znaczną indywidualną zmienność dawki między pacjentami, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny po rozpoczęciu podawania produktu Dilorym oraz odpowiednie dostosowanie dawki cyklosporyny. Nie należy spodziewać się interakcji z karwedylem po dożylnym podaniu

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
		cyklosporyny.
Insulina lub doustne leki hipoglikemizujące	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Leki o działaniu blokującym receptory beta- adrenergiczne mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych. Mogą być maskowane lub osłabione objawy hipoglikemii (zwłaszcza tachykardia i kołatanie serca). Dlatego należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi u pacjentów otrzymujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.
Leki zmniejszające stężenie katecholamin	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących beta-adrenolityk (taki jak karwedylol) i lek zmniejszający stężenie katecholamin (np. rezerpina, guanetydyna, metylodopa, guanfacyna i inhibitory monoaminooksydazy (oprócz inhibitorów MAO-B)), ze względu na możliwość wystąpienia objawów niedociśnienia i (lub) ciężkiej bradykardii.
Klonidyna	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Jednoczesne podawanie klonidyny z beta-adrenolitykami (takimi jak karwedylol) może nasilać działanie obniżające ciśnienie i zmniejszające częstość akcji serca. Jeśli planuje się zakończenie jednoczesnego leczenia beta-adrenolitykiem i klonidyną, jako pierwszy lek należy odstawić beta-adrenolityk. Klonidynę można odstawić kilka dni później, stopniowo zmniejszając dawkę.
Dihydropirydyna	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Należy dokładnie monitorować jednoczesne podawanie pochodnych dihydropirydyny i karwedylolu, ponieważ zgłaszano niewydolność serca i ciężkie niedociśnienie tętnicze w takim przypadku.
Leki znieczulające	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Podczas znieczulenia ogólnego należy uważnie monitorować parametry życiowe z powodu synergicznego, ujemnego działania inotropowego i hipotensyjnego karwedylolu i leków znieczulających.
Leki beta-adrenomimetyczne rozszerzające oskrzela	Karwedylol <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Niekardioselektywne beta-adrenolityki osłabiają działanie rozszerzające oskrzela beta-adrenomimetyków. Należy dokładnie monitorować takich pacjentów.
Leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (tiazydowe i pętlowe leki	Iwabradyna <i>Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności</i>	Hipokaliemia może zwiększać ryzyko zaburzeń rytmu serca. Ponieważ iwabradyna może powodować bradykardię, jednoczesne

Znana interakcja z produktem	Składnik	Interakcja z innym produktem leczniczym
moczopędne)		wystąpienie hipokaliemii i bradykardii jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT, zarówno wrodzonym, jak i wywołanym leczeniem.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć (ze względu na karwedylol):

Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Leki przeciwnadciśnieniowe	Tak jak w przypadku innych leków o działaniu blokującym receptory beta-adrenergiczne, karwedylol może nasilać działanie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych (np. antagoniści receptorów alfa ₁ -adrenergicznych) lub leków powodujących niedociśnienie tętnicze, jako część ich profilu działań niepożądanych.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Jednoczesne stosowanie NLPZ i beta-adrenolityków może prowadzić do zwiększenia ciśnienia tętniczego i zmniejszenia zdolności kontrolowania ciśnienia tętniczego. Działanie przeciwnadciśnieniowe karwedylolu jest osłabione z powodu zatrzymania wody i sodu.
Estrogeny i kortykosteroidy	Przeciwnadciśnieniowe działanie karwedylolu może być osłabione z powodu zatrzymania wody i sodu u pacjentów z ustabilizowanym ciśnieniem tętniczym, którzy stosują dodatkowe leki, takie jak estrogeny lub kortykosteroidy.
Azotany	Azotany nasilają działanie hipotensyjne.
Sympatykomimetyki o działaniu alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym	Sympatykomimetyki o działaniu alfa-mimetycznym i beta-mimetycznym zwiększają ryzyko niedociśnienia i nasilonej bradykardii.
Ergotamina	Nasilenie skurczu naczyń krwionośnych.
Leki blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe	Nasilenie blokady przewodzenia nerwowo-mięśniowego.
Beta-adrenolityki w postaci kropli do oczu	Jednoczesne stosowanie karwedylolu z innymi beta-adrenolitykami w postaci kropli do oczu może powodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych, z beta-adrenolitykami wykazującymi szczególne ryzyko nasilonej bradykardii.
Barbiturany	Jednoczesne stosowanie karwedylolu i barbituranów może prowadzić do zmniejszenia skuteczności karwedylolu z powodu indukcji enzymów.

Swoiste badania interakcji pomiędzy lekami nie wykazały klinicznie istotnego wpływu następujących produktów leczniczych na farmakokinetykę i farmakodynamikę iwabradyny: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna), antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (amlodypina, lacydypina), digoksyna i warfaryna. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu iwabradyny na właściwości farmakokinetyczne symwastatyny, amlodypiny, lacydypiny, ani na właściwości farmakokinetyczne

oraz farmakodynamiczne digoksyny i warfaryny, ani na właściwości farmakodynamiczne kwasu acetylosalicylowego.

W kluczowych badaniach klinicznych III fazy stosowano rutynowo następujące produkty lecznicze w skojarzeniu z iwabradyną, bez dowodów wpływu na bezpieczeństwo: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, leki moczopędne, antagoniści aldosteronu, krótko- i długo działające azotany, inhibitory reduktazy HMG-CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, doustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących poszczególnych składników produktu złożonego, Dilorym jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania karwedylolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska i mogą być przyczyną obumarcia płodu, niewczesnego lub przedwczesnego porodu. Ponadto, u płodów i noworodków mogą wystąpić działania niepożądane (zwłaszcza hipoglikemia i bradykardia, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i hipotermia). U noworodków w okresie pourodzeniowym może wystąpić zwiększone ryzyko powikłań sercowych i płucnych.

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iwabradyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania iwabradyny na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, a także działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznane.

Karmienie piersią

Dilorym jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach wykazały, że karwedylol lub jego metabolity przenikają do mleka. Nie wiadomo, czy karwedylol przenika do mleka ludzkiego.

Badania na zwierzętach wykazują, że iwabradyna przenika do mleka. Kobiety wymagające leczenia iwabradyną powinny przestać karmić piersią i wybrać inny sposób karmienia dziecka.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Dilorym.

Badania karwedylolu wykazały zaburzenie płodności u dorosłych samic szczurów. Badania iwabradyny na szczurach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie danych dotyczących poszczególnych składników, Dilorym może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na różnorodność indywidualnych reakcji na karwedylol (takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub zmniejszona czujność), zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Jest to szczególnie prawdopodobne na początku leczenia, podczas zwiększania dawki, podczas zmiany leku na inny produkt leczniczy lub w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu.

Iwabradyna może zaburzać u pacjentów zdolność prowadzenia pojazdów. Pacjentów należy ostrzec, że iwabradyna może powodować przemijające wrażenia wzrokowe o typie błysków (głównie fosfeny). Wrażenia wzrokowe mogą wystąpić w przypadku nagłych zmian natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów w nocy. Iwabradyna nie ma wpływu na zdolność obsługi maszyn. Jednakże, na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki zaburzonej zdolności prowadzenia pojazdów z powodu zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Odnośnie karwedylolu, częstość występowania działań niepożądanych nie zależy od dawki, z wyjątkiem zawrotów głowy, zaburzeń widzenia i bradykardii.

Odnośnie iwabradyny, najczęstsze działania niepożądane, wrażenia wzrokowe o typie błysków (fosfeny) i bradykardia, zależą od dawki i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane, obserwowane podczas leczenia karwedylem i iwabradyną, podawanymi w oddzielnych preparatach, przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo – narządową i następującymi określeniami częstości wg MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo - narządowa MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Karwedylol	Iwabradyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli	Często	-
	Zapalenie płuc	Często	-
	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Często	-
	Zakażenia dróg moczowych	Często	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często	-
	Eozynofilia	-	Niezbyt często
	Małopłytkowość	Rzadko	-
	Leukopenia	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość)	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Często	-
	Pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia lub hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą	Często	-
	Cukrzyca	Często	-
	Hiperurykemia	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresyjny nastrój, depresja	Często	-
	Zaburzenia snu, koszmary senne	Niezbyt często	-
	Splątanie	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Bardzo często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Stan przedomdleniowy	Niezbyt często	-
	Parestezja	Niezbyt często	-

Klasyfikacja	Działania niepożądane	Częstość występowania	
Zaburzenia oka	Wrażenia wzrokowe o typie błysków (fosfeny)	-	Bardzo często
	Pogorszenie widzenia	Często	Niezbyt często
	Podrażnienie oczu	Często	-
	Niewyraźne widzenie	-	Często
	Zmniejszone wydzielanie łez	Często	-
	Podwójne widzenie	-	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Niewydolność serca	Bardzo często	-
	Bradykardia	Często	Często
	Obrzęk płuc	Często	-
	Obrzęk (w tym obrzęk uogólniony i obwodowy oraz obrzęk okolic narządów płciowych i stóp, zwiększenie objętości krwi krążącej i zatrzymanie płynów)	Często	-
	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużenie odstępu PQ w badaniu EKG)	-	Często
	Skurcze komorowe dodatkowe	-	Często
	Migotanie przedsionków	-	Często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często	-
	Kołatanie serca	-	Niezbyt często
	Skurcze nadkomorowe dodatkowe	-	Niezbyt często
	Blok przedsionkowo-komorowy	Niezbyt często	-
	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia	-	Bardzo rzadko
	Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia	-	Bardzo rzadko
	Zespół chorego węzła zatokowego	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Bardzo często	Niezbyt często (prawdopodobnie związane z bradykardią)
	Niedociśnienie ortostatyczne	Często	-
	Zaburzenia krążenia obwodowego (zimne kończyny, choroba naczyń obwodowych, zaostrzenie chromania przestankowego i objawu Raynauda)	Często	-
	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze	-	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często	Niezbyt często
	Astma u predysponowanych pacjentów	Często	-
	Przekrwienie błony śluzowej nosa	Rzadko	-
	Świszczący oddech	Rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często	Niezbyt często
	Biegunka	Często	Niezbyt często
	Ból brzucha	Często	Niezbyt często*
	Wymioty	Często	-
	Niestrawność	Często	-
	Zaparcie	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko	-
Zaburzenia skóry i tkanki	Reakcje skórne (takie jak wysypka alergiczna, zapalenie skóry, pokrzywka,	Niezbyt często	-

Klasyfikacja	Działania niepożądane	Częstość występowania	
podskórnej	świąd i nasilone pocenie)		
	Reakcje podobne do liszaja płaskiego, łuszczyca lub wysypka łuszczycopodobna (występująca po kilku tygodniach lub latach po rozpoczęciu leczenia) - mogą się nasilić istniejące zmiany	Niezbyt często	-
	Łysienie	Niezbyt często	-
	Obrzęk naczynioruchowy	-	Niezbyt często
	Wysypka	-	Niezbyt często
	Rumień	-	Rzadko
	Świąd	-	Rzadko
	Pokrzywka	-	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ciężkie reakcje skórne (takie jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka)	Bardzo rzadko	-
	Ból kończyn	Często	-
	Dna moczanowa	Często	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kurcze mięśni	-	Niezbyt często
	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek u pacjentów z uogólnioną chorobą naczyń i (lub) istniejącym pogorszeniem czynności nerek	Często	-
	Zaburzenia oddawania moczu	Często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nietrzymanie moczu u kobiet	Bardzo rzadko	-
	Astenia, zmęczenie	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból	Często	-
	Złe samopoczucie (prawdopodobnie związane z bradykardią)	-	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Często	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ALAT, AspAT oraz GGTP	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja, zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-

* Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych dla zdarzeń niepożądanych zgłaszanych spontanicznie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Karwedylol

Zawroty głowy, omdlenie, ból głowy i osłabienie są zazwyczaj łagodne i występują częściej na początku leczenia.

Niewydolność serca to często zgłaszane zdarzenie niepożądane, zarówno u pacjentów z grupy placebo, jak i u pacjentów leczonych karwedylem (odpowiednio 14,5% i 15,4% w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca po ostrym zawale serca).

Przemijające pogorszenie czynności nerek obserwowano podczas leczenia karwedylem u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z niskim ciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwinną serca i uogólnioną chorobą naczyń i (lub) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Szczególnie nieselektywne beta-adrenolityki mogą powodować ujawnienie cukrzycy utajonej, nasilenie objawów istniejącej cukrzycy oraz pogorszenie kontroli stężenia glukozy we krwi. Także podczas leczenia karwedylem mogą wystąpić niewielkie zaburzenia stężenia glukozy, chociaż nie zdarza się to często.

Karwedylol może powodować nietrzymanie moczu u kobiet, które ustępuje po zakończeniu leczenia.

Iwabradyna

Wrażenia wzrokowe o typie błysków (fosfeny) zgłaszało 14,5% pacjentów, którzy opisywali je jako przemijające widzenie silnego światła w ograniczonej części pola widzenia. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia mogą być także opisywane jako aureola, dekompozycja obrazu (efekt stroboskopowy lub kalejdoskopowy), kolorowe jasne światła lub zwielokrotnione obrazy (przetwarte wrażenie wzrokowe na siatkówce, ang. *retinal persistency*). Zaburzenia widzenia na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a w późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Fosfeny są na ogół łagodne do umiarkowanych, ustępują w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków (77,5%) w czasie leczenia. Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwało leczenie w związku z wystąpieniem fosfenów.

Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2 – 3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością akcji serca wynoszącą 40 skurczów na minutę lub mniej.

W badaniu SIGNIFY migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę, w porównaniu do 3,8% pacjentów w grupie placebo. W sumarycznej analizie wszystkich podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badań klinicznych II/III fazy, trwających co najmniej 3 miesiące, z udziałem ponad 40 000 pacjentów, częstość występowania migotania przedsionków wynosiła 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną, w porównaniu do 4,08% w grupie kontrolnej, czemu odpowiada współczynnik ryzyka: 1,26, 95% CI (1,15-1,39).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu Dilorym u ludzi.

Objawy

Związane z karwedylem

W przypadku przedawkowania może wystąpić ciężkie niedociśnienie tętnicze, bradykardia, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny i zatrzymanie krążenia. Mogą również wystąpić zaburzenia oddychania, skurcz oskrzeli, wymioty, zaburzenia świadomości i uogólnione napady drgawkowe.

Związane z iwabradyną

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii (patrz punkt 4.8).

Leczenie

Oprócz zastosowania ogólnego postępowania, należy monitorować parametry czynności życiowych i w razie konieczności wyrównać je w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. W ciągu 4 godzin po zażyciu można zmniejszyć wchłanianie karwedylolu z przewodu pokarmowego przez zastosowanie płukania żołądka, podanie węgla aktywnego i sprowokowanie wymiotów.

Pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach. W przypadku ciężkiej bradykardii, którą należy leczyć objawowo w specjalistycznym oddziale, można podać atropinę - 0,5 mg do 2 mg dożylnie i (lub) glukagon w dawce 1 mg do 10 mg dożylnie (następnie, w razie konieczności, w powolnym wlewie dożylnym 2 mg do 5 mg/godzinę). W celu podtrzymania czynności komór zaleca się dożylne podanie glukagonu lub leków sympatykomimetycznych (np. dobutamina, izoprenalina, orcyprenalina, adrenalina, w zależności od masy ciała i uzyskanego skutku). W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, można rozważyć zastosowanie leczenia objawowego, w tym dożylne podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta-adrenergiczne, takich jak izoprenalina. W razie konieczności można zastosować czasową elektrostymulację serca. Nasilone niedociśnienie tętnicze można leczyć przez podanie dożylnych płynów.

Jeśli jest pożądane dodatkowe działanie inotropowe, należy rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy, np. milrynonu. W przypadku bradykardii odpornej na leczenie może być konieczne zastosowanie stymulatora serca. Jeśli w profilu zatrucia przeważa rozszerzenie naczyń obwodowych, należy podać norfenefrynę lub noradrenalinę, zapewniając ciągłe monitorowanie krążenia, w dawce 5 do 10 mikrogramów dożylnie, powtarzanej w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego lub w dawce 5 mikrogramów na minutę we wlewie, dostosowywanej do uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

W przypadku skurczu oskrzeli należy zastosować beta-sympatykomimetyki (wziewnie lub dożylnie) lub podać dożylnie aminofilinę w powolnym wstrzyknięciu lub we wlewie.

W przypadku napadów drgawkowych zaleca się podanie diazepam lub klonazepam w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

W przypadku ciężkiego przedawkowania z objawami wstrząsu, leczenie podtrzymujące należy prowadzić odpowiednio długo, ze względu na spodziewane wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji i redystrybucję karwedylolu z kompartmentów głębokich. Zatem leczenie podtrzymujące należy kontynuować do czasu ustabilizowania stanu pacjenta. Czas trwania leczenia zależy od ciężkości przedawkowania.

Karwedylolu nie można usunąć za pomocą dializy, ponieważ substancja czynna w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne, inne leki złożone; kod ATC: C07FX06

Karwedylol

Mechanizm działania

Karwedylol jest nioselektywnym beta-adrenolitykiem rozszerzającym naczynia krwionośne, który zmniejsza opór obwodowy naczyń w wyniku wybiórczego blokowania receptorów alfa₁-adrenergicznych oraz hamuje układ renina-angiotensyna na skutek niewybiórczej blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona, a zatrzymanie płynów występuje rzadko.

Karwedylol nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej. Podobnie jak propranolol, karwedylol stabilizuje błony komórkowe.

Karwedylol jest mieszaniną racemiczną dwóch stereoizomerów. Oba enancjomery wykazują działanie blokujące receptory alfa-adrenergiczne w modelach zwierzęcych. Nieselektywne blokowanie receptorów beta₁- i beta₂-adrenergicznych przypisuje się głównie enancjomerowi S(-).

Właściwości przeciwtłeniające karwedylolu i jego metabolitów wykazano w badaniach na zwierzętach *in vivo* i *in vitro* oraz *in vitro* w wielu rodzajach komórek ludzkich.

Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżenie ciśnienia nie jest związane z jednoczesnym zwiększeniem oporu obwodowego, jak w przypadku wybiórczych beta-adrenolityków. Częstość akcji serca zmniejsza się nieznacznie. Objętość wyrzutowa pozostaje niezmieniona. Przepływ krwi przez nerki i czynność nerek pozostają w normie, podobnie jak obwodowy przepływ krwi, dlatego ziębnienie kończyn, często obserwowane w przypadku beta-adrenolityków, zdarza się rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym karwedylol zwiększa stężenie noradrenaliny w osoczu.

W długotrwałym leczeniu pacjentów z dławicą piersiową karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i zmniejszał nasilenie bólu. Badania hemodynamiczne wykazały, że karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór.

U pacjentów z zaburzoną czynnością lewej komory lub zastoinową niewydolnością serca karwedylol wykazuje korzystny wpływ na hemodynamikę oraz frakcję wyrzutową i wielkość lewej komory. Karwedylol zmniejsza śmiertelność oraz konieczność hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca.

Karwedylol nie wywiera niekorzystnego wpływu na profil lipidowy, ani na stężenie elektrolitów w surowicy. Stosunek frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) do LDL (lipoproteiny o małej gęstości) pozostaje prawidłowy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych wykazano, że równowaga między rozszerzaniem naczyń krwionośnych i blokowaniem receptorów beta-adrenergicznych przez karwedylol powoduje następujące skutki hemodynamiczne i metaboliczne:

- u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obniżeniu ciśnienia nie towarzyszy zwiększenie całkowitego oporu obwodowego;
- częstość akcji serca pozostaje niezmieniona lub może się zmniejszyć w niewielkim stopniu;
- krążenie nerkowe i przesączanie kłębuszkowe nie ulegają zmianie;
- karwedylol utrzymuje krążenie obwodowe, w związku z tym ziębnienie kończyn obserwuje się tylko w wyjątkowych przypadkach;
- stosunek frakcji HDL do LDL pozostaje prawidłowy;
- stężenie elektrolitów w surowicy nie ulega zmianie;
- karwedylol nie pobudza układu renina-angiotensyna; zmniejsza się reniny w osoczu: rzadko obserwuje się zatrzymanie wody;
- u pacjentów z niewydolnością serca karwedylol wykazywał korzystny wpływ na hemodynamikę oraz poprawę wielkości lewej komory i frakcji wyrzutowej. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca karwedylol wykazywał działanie przeciwniedokrwienne i przeciwdławicowe. Karwedylol zmniejsza obciążenie wstępne i następne komór.

W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym śmiertelności (COPERNICUS), 2 289 pacjentów z ciężką, niedokrwinną lub inną niż niedokrwinną przewlekłą stabilną niewydolnością serca, otrzymujących standardową terapię, zostało losowo przydzielonych do grupy karwedylolu (1 156 pacjentów) lub do grupy placebo (1 133 pacjentów). U pacjentów występowały zaburzenia czynności lewej komory, ze średnią frakcją wyrzutową wynoszącą poniżej 20%. Śmiertelność z wszystkich przyczyn była zmniejszona o 35%, do 19,7% w grupie placebo i do 12,8% w grupie karwedylolu (model proporcjonalnego ryzyka Coxa, P=0,00013).

Korzyść ze stosowania karwedylolu odnośnie śmiertelności była stała we wszystkich badanych podgrupach pacjentów. W grupie karwedylolu częstość występowania nagłego zgonu sercowego była zmniejszona o 41% (4,2% wobec 7,8%). Złożone, wtórne parametry oceniane w odniesieniu do śmiertelności lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmiertelności lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności lub hospitalizacji z wszystkich przyczyn istotnie poprawiły się w grupie karwedylolu w stosunku do grupy placebo (zmniejszenie odpowiednio o 31%, 27% i 24%, $P=0,00004$). Częstość występowania ciężkich wtórnych działań w badaniu była mniejsza w grupie karwedylolu (39% wobec 45,4%). Na początku leczenia, częstość występowania nasilonej niewydolności serca była podobna w obu grupach. Podczas badania częstość występowania nasilonej niewydolności serca zmniejszyła się w grupie karwedylolu (14,5% wobec 21,1%).

Iwabradyna

Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem zmniejszającym częstość akcji serca poprzez wybiórcze i swoiste hamowanie prądu I_f układu bódźcotwórczego serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość akcji serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodzenia w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielności czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. W pewnych okolicznościach (np. przy nagłych zmianach natężenia światła), częściowe zahamowanie prądu I_h przez iwabradynę stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, które mogą być w rzadkich przypadkach odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie jasnego światła w ograniczonym obszarze pola widzenia (patrz punkt 4.8).

Działanie farmakodynamiczne

Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości akcji serca. Analiza zmniejszenia częstości akcji serca podczas podawania iwabradyny w dawce do 20 mg dwa razy na dobę wykazuje tendencję wystąpienia efektu *plateau*. Jest to zgodne ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej bradykardii z częstością akcji serca poniżej 40 skurczów na minutę (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania leku w zazwyczaj zalecanych dawkach stwierdzono zmniejszenie częstości akcji serca o około 10 skurczów na minutę w spoczynku i podczas wysiłku. Prowadzi to do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Iwabradyna nie ma wpływu na przewodzenie wewnątrzsercowe, kurczliwość (nie ma ujemnego działania inotropowego) ani repolaryzację komór:

- w badaniach z zakresu elektrofizjologii klinicznej stwierdzono, że iwabradyna nie ma wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, wewnątrzkomorowego lub skorygowany odstęp QT;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory – LVEF od 30% do 45%) iwabradyna nie miała niekorzystnego wpływu na LVEF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny wykazano w pięciu randomizowanych badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (trzy badania z grupą kontrolną placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę). W badaniach wzięło udział ogółem 4 111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, spośród których 2 617 przyjmowało iwabradynę.

Wykazano, że iwabradyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę była skuteczna pod względem wpływu na wszystkie parametry testu wysiłkowego, wykonywanego po 3 – 4 tygodniach leczenia. Potwierdzono także skuteczność leku w dawce 7,5 mg dwa razy na dobę. Dodatkową korzyść leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę potwierdzono w szczególności w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą atenolol. Po miesiącu podawania iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę wydłużenie ogólnego czasu trwania testu wysiłkowego w okresie minimalnego stężenia leku we krwi wynosiło w przybliżeniu

1 minutę. Natomiast po trzech miesiącach obowiązkowego, stopniowego zwiększenia dawki iwabradyny do 7,5 mg dwa razy na dobę, stwierdzono dalsze wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego o prawie 25 sekund. W tym badaniu potwierdzono korzystne działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Podczas podawania iwabradyny w dawkach 5 lub 7,5 mg dwa razy na dobę we wszystkich badaniach stwierdzono skuteczny wpływ leku na wszystkie parametry testu wysiłkowego (całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia ograniczających wysiłek objawów dławicy piersiowej, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm). Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania napadów dławicy piersiowej o około 70%. Podczas stosowania iwabradyny dwa razy na dobę uzyskiwano jednolitą skuteczność działania leku przez okres 24 godzin.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym z udziałem 889 pacjentów leczonych atenololem w dawce 50 mg raz na dobę, iwabradyna wykazała dodatkową skuteczność w stosunku do wszystkich parametrów ETT (testu wysiłkowego na bieżni), kiedy aktywność leku była najmniejsza (12 godzin po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym w grupie 725 pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę, nie wykazano dodatkowej skuteczności iwabradyny w czasie, kiedy jej stężenie było minimalne (12 godzin po doustnym przyjęciu leku), natomiast taką dodatkową skuteczność potwierdzono w czasie, kiedy stężenie iwabradyny było maksymalne (3-4 godziny po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 1 277 pacjentów, u których zastosowano amlodypinę w dawce 5 mg raz na dobę lub nifedypinę GITS w dawce 30 mg raz na dobę, po 6 tygodniach leczenia, w okresie najmniejszej aktywności leku (12 godzin po doustnym przyjęciu iwabradyny), iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność w zakresie reakcji na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie liczby napadów dławicy piersiowej o co najmniej 3 na tydzień i (lub) wydłużenie o co najmniej 60 s czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas testu wysiłkowego na bieżni) (iloraz szans OR=1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Iwabradyna nie wykazała dodatkowej skuteczności w zakresie drugorzędowych parametrów testu wysiłkowego w okresie najmniejszej aktywności leku, podczas gdy taka dodatkowa skuteczność została wykazana w okresie największej aktywności leku (3-4 godziny po doustnym przyjęciu iwabradyny).

Skuteczność iwabradyny utrzymywała się w pełni przez okresy stosowania leku, trwające 3 lub 4 miesiące w ramach prób klinicznych nad jej skutecznością. Nie stwierdzono cech tolerancji farmakologicznej (utruty skuteczności) rozwijającej się podczas leczenia, ani zjawiska „z odbicia” po nagłym przerwaniu leczenia. Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem częstości akcji serca oraz znamienym zmniejszeniem iloczynu częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego w spoczynku oraz podczas wysiłku. Wpływ na ciśnienie tętnicze i obwodowy opór naczyniowy był nieznaczny i klinicznie nieistotny.

Utrzymujące się zmniejszenie częstości akcji serca wykazano u pacjentów leczonych iwabradyną przez okres przynajmniej jednego roku (n=713). Nie obserwowano wpływu na stężenie glukozy ani na metabolizm lipidów.

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny występowało także u pacjentów z cukrzycą (n=457), a profil bezpieczeństwa w porównaniu z ogólną populacją był podobny.

U 10 917 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF<40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię, spośród których 86,9% pacjentów otrzymywało beta-adrenolityki, zostało przeprowadzone duże badanie z punktami końcowymi BEAUTIFUL. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub hospitalizacji z powodu wystąpienia albo nasilenia niewydolności serca. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę

w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (względne ryzyko iwabradyna : placebo wynosiło 1,00, $p=0,945$).

W randomizowanej ($n=1\,507$) podgrupie pacjentów post-hoc z objawową dławicą piersiową nie rozpoznano oznak dotyczących bezpieczeństwa odnośnie zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub niewydolności serca (iwabradyna 12,0% wobec placebo 15,5%, $p=0,05$). Późniejsza analiza, w tej podgrupie, pacjentów przyjmujących przed leczeniem karwedylol ($n=254$) wykazała podobne wyniki (iwabradyna 8,4% wobec placebo 17,9%, współczynnik ryzyka: 0,40, 95% CI [0,19; 0,83]).

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez klinicznej niewydolności serca ($LVEF > 40\%$), u których stosowano optymalną dodatkową terapię. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone [początkowa dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę dla wieku ≥ 75 lat) i zwiększanie do 10 mg dwa razy na dobę]. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie iwabradyny w porównaniu do grupy placebo (względne ryzyko iwabradyna/placebo: 1,08, $p=0,197$). Bradykardię odnotowano u 17,9% pacjentów w grupie iwabradyny (2,1% w grupie placebo). Weraapamil, diltiazem lub silne inhibitory CYP3A4 otrzymywało 7,1% pacjentów w trakcie badania.

Obserwowano niewielkie, statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS ($n=12\,049$) (współczynniki roczne 3,4% wobec 2,9%, względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,18, $p=0,018$), ale nie w podgrupie całkowitej populacji z dławicą piersiową klasy $\geq I$ wg CCS ($n=14\,286$) (względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,11, $p=0,110$).

Stosowane w badaniu dawkowanie większe niż zatwierdzone nie wyjaśnia w pełni tych ustaleń.

Badanie SHIFT było dużym, wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 6 505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez ≥ 4 tygodnie) klasy II do IV według NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory ($LVEF \leq 35\%$) oraz częstością akcji serca w spoczynku ≥ 70 skurczów na minutę.

U pacjentów stosowano standardowe leczenie, w tym beta-adrenolityki (89%), inhibitory ACE i (lub) antagonistów angiotensyny II (91%), leki moczopędne (83%) i antagonistów aldosteronu (60%).

W grupie otrzymującej iwabradynę 67% pacjentów było leczonych dawką 7,5 mg dwa razy na dobę. Średni czas obserwacji wynosił 22,9 miesiąca. Leczenie iwabradyną było związane ze średnim zmniejszeniem częstości akcji serca o 15 skurczów na minutę, w przypadku wartości początkowej 80 skurczów na minutę. Różnica w częstości akcji serca między grupą otrzymującą iwabradynę i grupą otrzymującą placebo wynosiła 10,8 skurczów na minutę podczas 28 dni, 9,1 skurczów na minutę podczas 12 miesięcy i 8,3 skurczów na minutę podczas 24 miesięcy.

Badanie wykazało klinicznie i statystycznie znaczące względne zmniejszenie ryzyka o 18% odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który składa się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,82, 95% CI [0,75; 0,90] – $p<0,0001$), mające miejsce w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 4,2%. Na pierwotny punkt końcowy mają wpływ głównie punkty końcowe związane z niewydolnością serca, hospitalizacją z powodu nasilenia niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 4,7%) oraz zgonami z powodu niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,1%).

Wpływ leczenia na pierwotny złożony punkt końcowy, jego składowe oraz wtórne punkty końcowe

	Iwabradyna ($N=3\,241$) n (%)	Placebo ($N=3\,264$) n (%)	Współczynnik ryzyka [95% CI]	Wartość p
Pierwotny złożony punkt końcowy	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001

Składowe:				
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Inne wtórne punkty końcowe:				
- Zgon z wszystkich przyczyn	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Zgon z powodu niewydolności serca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1 231 (37,98)	1 356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	977 (30,15)	1 122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Redukcję odnośnie pierwotnego punktu końcowego obserwowano konsekwentnie niezależnie od płci, stopnia niewydolności serca według NYHA, etiologii niedokrwiennej lub innej niż niedokrwienność niewydolności serca oraz występowania cukrzycy albo nadciśnienia w wywiadzie.

Obserwowano znaczącą poprawę klasy niewydolności serca według NYHA, odnośnie ostatnio określonej wartości, u 887 (28%) pacjentów otrzymujących iwabradynę w porównaniu do 776 (24%) pacjentów otrzymujących placebo (p=0,001).

W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 skurczów na minutę (n=4 150) obserwowano większą redukcję w pierwotnym złożonym punkcie końcowym o 24% (współczynnik ryzyka: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – p<0,0001) oraz dla innych wtórnych punktów końcowych, w tym zgonu z wszystkich przyczyn (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96] – p=0,0109) i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97] – p=0,0166). Profil bezpieczeństwa iwabradyny w tej podgrupie pacjentów jest zgodny z profilem dla populacji ogólnej.

Znaczący wpływ na pierwotny złożony punkt końcowy obserwowano w całej grupie pacjentów otrzymujących beta-adrenolityk (współczynnik ryzyka: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 skurczów na minutę i otrzymujących zaleconą docelową dawkę beta-adrenolityku, obserwowano statystycznie nieistotną korzyść odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) i innych wtórnych punktów końcowych, w tym hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) lub zgonu z powodu niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]).

W podgrupie pacjentów otrzymujących karwedylol przed leczeniem (n=2 596), obserwowano istotne względne zmniejszenie ryzyka odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie iwabradyny w porównaniu do grupy placebo (współczynnik ryzyka: 0,80, 95% CI [0,68; 0,94]). W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 skurczów na minutę i otrzymujących przed leczeniem karwedylol (n=1 654), obserwowano stałą tendencję (współczynnik ryzyka: 0,79, 95% CI [0,65; 0,95]).

W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu z udziałem 97 pacjentów, dane zebrane podczas szczegółowych badań oftalmologicznych mających na celu dokumentowanie czynności systemu czopków i pręcików oraz wstępującej drogi wzrokowej (elektroretinogram, statyczna i kinetyczna ocena pola widzenia, widzenie barwne, ostrość widzenia) u pacjentów leczonych iwabradyną przez 3 lata z powodu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, nie wykazały jakiegokolwiek działania toksycznego na siatkówkę.

Dzieci i młodzież

Iwabradyna

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u 116 pacjentów w wieku dziecięcym (17 pacjentów w wieku 6-12 miesięcy, 36 - w wieku 1-3 lata i 63 - w wieku 3-18 lat) z przewlekłą niewydolnością serca oraz kardiomiopatią rozstrzeniową, u których stosowano optymalną dodatkową terapię; 74 pacjentów otrzymało iwabradynę (stosunek 2:1). Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 6-12 miesięcy, 0,05 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 1-3 lata i w wieku 3-18 lat z masą ciała < 40 kg oraz 2,5 mg dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 3-18 lat z masą ciała $\geq$ 40 kg. Dawki były dostosowywane do reakcji na leczenie, maksymalnie do odpowiednio 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 0,3 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 15 mg dwa razy na dobę. W badaniu tym iwabradynę podawano w postaci roztworu doustnego lub tabletki dwa razy na dobę. Brak różnic farmakokinetycznych między tymi postaciami wykazano w otwartym, randomizowanym badaniu w schemacie krzyżowym z dwoma okresami oceny u 24 zdrowych ochotników. Zmniejszenie częstości akcji serca o 20%, bez bradykardii, osiągnięto u 69,9% pacjentów w grupie iwabradyny wobec 12,2% w grupie placebo w okresie dostosowywania dawki, trwającym od 2 do 8 tygodni (iloraz szans: E = 17,24, 95% CI [5,91; 50,30]). Średnie dawki iwabradyny pozwalające na zmniejszenie częstości akcji serca o 20% wyniosły $0,13 \pm 0,04$ mg/kg mc. dwa razy na dobę, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg mc. dwa razy na dobę i $4,1 \pm 2,2$ mg dwa razy na dobę, odpowiednio w podgrupach w wieku 1-3 lata, 3-18 lat z masą ciała < 40 kg i 3-18 lat z masą ciała $\geq$ 40 kg. Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) po 12 miesiącach zwiększyła się z 31,8% do 45,3% w grupie iwabradyny wobec zwiększenia z 35,4% do 42,3% w grupie placebo. Poprawa w zakresie klasy NYHA wystąpiła u 37,7% pacjentów w grupie iwabradyny wobec 25% w grupie placebo. Poprawy te nie były znamienne statystycznie. Profil bezpieczeństwa w okresie roku był podobny do opisanego u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Nie badano długotrwałego wpływu iwabradyny na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny ani długookresowej skuteczności leczenia iwabradyną w okresie dzieciństwa odnośnie zmniejszenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania iwabradyny oraz karwedylolu przyjętych w produkcie Dilorym nie różnią się znacząco od szybkości i stopnia wchłaniania iwabradyny oraz karwedylolu przyjmowanych w monoterapii.

Karwedylol

Wchłanianie

Całkowita dostępność biologiczna podanego doustnie karwedylolu wynosi około 25%. Po podaniu maksymalne stężenie leku w osoczu obserwuje się po około 1 godzinie. Stwierdza się liniową zależność między dawką leku i jego stężeniem w osoczu. U pacjentów z powolną hydroksylacją debryzochiny stężenie karwedylolu w osoczu jest 2-3 krotnie większe w porównaniu do pacjentów z szybkim metabolizmem debryzochiny. Spożywanie pokarmów nie wpływa na dostępność biologiczną, chociaż obserwuje się wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu.

Dystrybucja

Karwedylol jest substancją o dużej lipofilności, wiąże się z białkami osocza w około 98-99%. Objętość dystrybucji wynosi około 2 l/kg. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi około 60-75%.

Metabolizm

Karwedylol jest w znacznym stopniu metabolizowany do różnych metabolitów, które są wydalane głównie z żółcią. Metabolizm pierwszego przejścia po podaniu doustnym stanowi około 60-75%. W badaniach na zwierzętach stwierdzono jelitowo-wątrobowe krążenie substancji macierzystej. Karwedylol jest metabolizowany w wątrobie głównie przez utlenianie pierścienia aromatycznego i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Demetylacja i hydroksylacja w pierścieniu fenolowym

prowadzi do powstania trzech czynnych metabolitów wykazujących działanie beta-adrenolityczne. W porównaniu z karwedylem, te trzy czynne metabolity wykazują słabe działanie rozszerzające naczynia krwionośne. Na podstawie badań przedklinicznych stwierdzono, że metabolit 4-hydroksyfenolowy wykazuje około 13-krotnie silniejsze działanie beta-adrenolityczne niż karwedylol. Jednakże, stężenie metabolitu u ludzi jest około 10-krotnie mniejsze od stężenia karwedylolu. Dwa spośród hydroksykarbazolowych metabolitów karwedylolu są silnymi przeciwutleniaczami, 30-80-krotnie silniejszymi od karwedylolu.

Metabolizm oksydacyjny karwedylolu jest stereoselektywny. Enancjomer R jest metabolizowany głównie przez CYP2D6 i CYP1A2, natomiast enancjomer S jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Inne izoenzymy CYP450 uczestniczące w metabolizmie karwedylolu to: CYP3A4, CYP2E1 i CYP2C19. Maksymalne stężenie karwedylolu R w osoczu jest około 2-krotnie większe niż stężenie karwedylolu S. Enancjomer R jest metabolizowany głównie przez hydroksylację. U osób z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2D6 może dochodzić do zwiększenia stężenia karwedylolu w osoczu, głównie enancjomeru R, co prowadzi do nasilenia działania alfa-adrenolitycznego.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 6 do 10 godzin. Klirens osoczowy wynosi około 590 ml/min. Lek jest wydalany głównie z żółcią w kale. Jedynie niewielka jego ilość jest wydalana przez nerki w postaci metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: farmakokinetyka karwedylolu zmienia się wraz z wiekiem pacjenta. U osób w podeszłym wieku stężenie leku w osoczu jest o około 50% większe niż u osób młodych.
- Zaburzenie czynności wątroby: w badaniu, w którym karwedylol stosowano u pacjentów z marskością wątroby, dostępność biologiczna leku była czterokrotnie większa, maksymalne stężenie w osoczu pięciokrotnie większe, a objętość dystrybucji trzykrotnie większa niż u osób zdrowych.
- Zaburzenie czynności nerek: u niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z umiarkowanym (klirens kreatyniny 20-30 ml/min) lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min) obserwowano zwiększenie stężenia karwedylolu w osoczu o około 40-55% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże obserwowano dużą zmienność wyników.

Iwabradyna

W warunkach fizjologicznych iwabradyna jest szybko uwalniana z tabletek i jest dobrze rozpuszczalna w wodzie (>10 mg/ml). Iwabradyna jest enancjomerem S. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono biokonwersji. Pochodna N-demetylowa iwabradyny została zidentyfikowana jako główny czynny metabolit u ludzi.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Iwabradyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym, maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bezwzględna dostępność biologiczna dotycząca tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie.

Pokarm opóźnia wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększa narażenie na lek o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków, w celu zmniejszenia międzyosobniczych różnic w narażeniu na lek (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Iwabradyna jest w około 70% związana z białkami osocza, a objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi około 100 litrów. Maksymalne stężenie leku w osoczu podczas długotrwałego podawania w zalecanej dawce 5 mg dwa razy na dobę wynosi 22 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 29%). Średnie stężenie leku w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosi 10 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 38%).

Metabolizm

Iwabradyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie przez izoenzym 3A4 (CYP3A4) cytochromu P450. Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa (S 18982). Narażenie na tę substancję odpowiada około 40% narażenia na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje ona klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego CYP3A4, dlatego też jest mało prawdopodobne, aby iwabradyna miała wpływ na metabolizm substratów CYP3A4 lub stężenie tych substancji w osoczu. Odwrotnie, substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenie iwabradyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Iwabradyna jest wydalana z głównym okresem półtrwania w osoczu wynoszącym 2 godziny (70% – 75% AUC) i efektywnym okresem półtrwania wynoszącym 11 godzin. Całkowity klirens wynosi około 400 ml/min, a klirens nerkowy około 70 ml/min. Metabolity są wydalone w podobnym stopniu z kałem i z moczem. Około 4% dawki doustnej jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

Farmakokinetyka iwabradyny jest liniowa w przypadku podawania doustnego w dawkach od 0,5 mg do 24 mg.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat) lub bardzo podeszłym (≥ 75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenie czynności nerek: wpływ zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982 (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (skala Child Pugh do 7) AUC niezwiązanej iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne dane są niewystarczające, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).
- Dzieci i młodzież: profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do właściwości farmakokinetycznych opisanych u dorosłych, jeśli dawkę dostosowywano na podstawie wieku i masy ciała.

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi

Analiza związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi wykazała, że częstość akcji serca zmniejsza się prawie liniowo wraz ze zwiększaniem się stężenia iwabradyny oraz S 18982 w osoczu, dla dawek do 15 – 20 mg dwa razy na dobę. Po większych dawkach, zmniejszenie częstości akcji serca nie jest dłużej proporcjonalne do stężenia iwabradyny w osoczu, obserwuje się tendencję do wystąpienia *plateau*. Większe narażenie na iwabradynę podczas jej podawania w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do nadmiernego spowolnienia czynności akcji serca, chociaż ryzyko to jest mniejsze po jednoczesnym podaniu iwabradyny i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5). Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi opisanymi u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych dla produktu Dilorym.

Karwedylol

Badania niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję obserwowano po dużych dawkach zaburzenie płodności, toksyczny wpływ na zarodki (zwiększenie utraty zarodków po zagnieżdżeniu, zmniejszona masa płodu i opóźniony rozwój kośćca) oraz zwiększoną śmiertelność noworodków tydzień po urodzeniu.

Iwabradyna

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, badań toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego ryzyka dla ludzi. Badania nad toksycznym wpływem na reprodukcję nie wykazały wpływu iwabradyny na płodność u samców i samic szczurów. Podając iwabradynę ciężarnym samicom w okresie organogenezy, u których narażenie było podobne jak po podaniu dawek terapeutycznych, wykazano zwiększenie częstości występowania wad serca u płodów szczurów oraz małą liczbę płodów z wrodzonym brakiem jednego lub więcej palców u królików.

U psów, którym podawano iwabradynę (w dawkach 2, 7 lub 24 mg/kg mc. na dobę) przez okres jednego roku, stwierdzono przemijające zmiany w siatkówce, ale nie były one związane z wystąpieniem uszkodzenia struktur oka. Dane te są zgodne z działaniem farmakodynamicznym iwabradyny, związanym z jej wpływem na prądy I_h aktywowane hiperpolaryzacją w siatkówce, które z kolei wykazują duże podobieństwo do prądu I_f pełniącego rolę stymulatora serca. Inne badania nad działaniem leku po długotrwałym podawaniu albo nad działaniem rakotwórczym nie wykazały klinicznie istotnych zmian.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Maltodekstryna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Glicerol
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (dla mocy 6,25 mg + 7,5 mg; 12,5 mg + 7,5 mg i 25 mg + 7,5 mg)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania kalendarzowe zawierające 14, 28, 56, 98 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23892, 23893, 29894, 23895, 23896, 23897

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 kwietnia 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/01/2018