

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,  
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Каривалан 6,25 mg/5 mg филмирани таблетки  
Каривалан 6,25 mg/7,5 mg филмирани таблетки  
Каривалан 12,5 mg/5 mg филмирани таблетки  
Каривалан 12,5 mg/7,5 mg филмирани таблетки  
Каривалан 25 mg/5 mg филмирани таблетки  
Каривалан 25 mg/7,5 mg филмирани таблетки

Carivalan 6.25 mg/5 mg film-coated tablets  
Carivalan 6.25 mg/7.5 mg film-coated tablets  
Carivalan 12.5 mg/5 mg film-coated tablets  
Carivalan 12.5 mg/7.5 mg film-coated tablets  
Carivalan 25 mg/5 mg film-coated tablets  
Carivalan 25 mg/7.5 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 6,25 mg карведилол (*carvedilol*) и 5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (съответстващи на 5,390 mg ивабрадин като хидрохлорид).

Всяка филмирана таблетка съдържа 6,25 mg карведилол (*carvedilol*) и 7,5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (съответстващи на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид).

Една филмирана таблетка съдържа 12,5 mg карведилол (*carvedilol*) и 5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (съответстващи на 5,390 mg ивабрадин като хидрохлорид).

Една филмирана таблетка съдържа 12,5 mg карведилол (*carvedilol*) и 7,5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (съответстващи на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид).

Една филмирана таблетка съдържа 25 mg карведилол (*carvedilol*) и 5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (съответстващи на 5,390 mg ивабрадин като хидрохлорид).


Една филмирана таблетка съдържа 25 mg карведилол (*carvedilol*) и 7,5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (еквивалентни на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид).


Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат (68,055 mg за Каривалан 6,25/5 mg, 65,360 mg за Каривалан 6,25/7,5 mg, 78,710 mg за Каривалан 12,5/5 mg, 76,015 mg за Каривалан 12,5/7,5 mg, 85,530 mg за Каривалан 25/5 mg и 82,835 mg за Каривалан 25/7,5 mg).

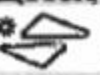
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.


## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА


Филмирана таблетка.


Бяла, шестоъгълна, филмирана таблетка (6,25/5 mg) (с най-дълъг диагонал 7,3 mm) с гравирани надпис С12 от едната страна и  от другата страна.

[Жълта, шестоъгълна, филмирана таблетка (6,25/7,5 mg) (с най-дълъг диагонал 7,3 mm) с гравирани надпис С13 от едната страна и  от другата страна.]

[Бяла, елипсовидна, филмирана таблетка (12,5/5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) с гравирани надпис С14 от едната страна и  от другата страна.]

[Жълта, елипсовидна, филмирана таблетка (12,5/7,5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) с гравирани надпис С15 от едната страна и  от другата страна.]

[Бяла, осмоъгълна, филмирана таблетка (25/5 mg) (с диаметър 7,8 mm) с гравирани надпис С16 от едната страна и  от другата страна.]

[Жълта, осмоъгълна, филмирана таблетка (25/7,5 mg) (с диаметър 7,8 mm) с гравирани надпис С17 от едната страна и  от другата страна.]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № 2017-0058/59/60/0162/63  
Разрешение № BG/МА/МР-70671-6  
15-06-2018  
Списание № .....



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Каривалан е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти с нормален синусов ритъм, които вече са контролирани с ивабрадин и карведилол, приемани съвместно в същата дозировка за:

- симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия при пациенти с болест на коронарните артерии
- лечение на хронична сърдечна недостатъчност (клас II-IV по NYHA) със систолна дисфункция

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната доза на Каривалан е една таблетка два пъти дневно, сутрин и вечер.

Каривалан трябва да се прилага само при пациенти, които вече са контролирани със стабилни дози от индивидуалните компоненти, прилагани съвместно при постигната оптимална доза на карведилол и ивабрадин.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на отделните компоненти карведилол и ивабрадин като се гарантира, че при пациента се поддържа оптималната дозировка на карведилол и ивабрадин. Препоръчва се решението за титриране на лечението да се извърши при наличието на серийни измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване.

Ако по време на лечение сърдечната честота се забави под 50 удара в минута в покой или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като например замаяване, умора или хипотония, трябва да се пристъпи към понижаване титриране с използване на индивидуалните компоненти карведилол и ивабрадин, с което се гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза карведилол и ивабрадин. След намаляване на дозата, сърдечната честота трябва да се проследява (вж. точка 4.4).

Лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане под 50 удара/мин или при трайни прояви на брадикардия въпреки намаляването на дозата.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс над 15 ml/min (вж. точка 5.2) и систолично кръвно налягане >100 mmHg.

Липсват данни при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min. Каривалан трябва да се използва предпазливо при креатининов клирънс под 15 ml/min.

При пациенти с хронична сърдечна недостатъчност със систолично кръвно налягане <100 mmHg се препоръчва мониториране на бъбречната функция.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане може да се наложи корекция на дозата. Трябва да се подхожда внимателно при прилагане на пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Каривалан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Старческа възраст*

Каривалан може да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Педиатрична популация*



Безопасността и ефективността на Каривалан при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни за Каривалан. Данните за ивабрадин са представени в точка 5.1.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Каривалан таблетка трябва да се приема два пъти дневно по време на хранене (вж. точка 5.2).

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към други бета-блокери, или към някое от помощните вещества в този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Остра или нестабилна/декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Нестабилна стенокардия;
- Ангина на Prinzmetal;
- AV блок II- III степен;
- Синдром на болния синусов възел (включително синусово-предсърден блок);
- Симптоматична или тежка брадикардия (<50 удара в минута);
- Остър миокарден инфаркт;
- Кардиогенен шок;
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечна честота, определена само от пейсмейкъра);
- Тежка периферносъдова болест (напр. синдром на Raynaud);
- Тежка хипотония (систолично артериално кръвно налягане < 90 mmHg, диастолично артериално кръвно налягане < 50 mmHg);
- Хронична обструктивна белодробна болест, свързана с бронхиална обструкция;
- Анамнеза за бронхоспазъм или астма;
- Метаболитна ацидоза;
- Нелекувана феохромоцитома;
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени СYP3A4 инхибитори и които имат понижаващи сърдечната честота свойства (вж. точка 4.5);
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4 като азолови антимиотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (klarитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2);
- Бременност, кърмене и жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Специални предупреждения

*Липса на ползи във връзка с клиничния изход при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия*

Каривалан е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис, тъй като ивабрадинът няма полезни ефекти по отношение на сърдечносъдовите изходи (напр. миокарден инфаркт или сърдечносъдова смърт) (вж. точка 5.1).

##### *Измерване на сърдечната честота*

Като се има предвид, че сърдечната честота може да се променя значително във времето, при определяне на сърдечната честота в покой при пациенти на лечение с ивабрадин трябва да се обмисли извършване на серийни измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно мониториране в случаите, когато се обмисля титриране на дозата. Това се отнася и за пациенти с ниска сърдечна честота, по-специално когато сърдечната честота се понижи под 50 удара в минута или след намаляване на дозата (вж. точка 4.2).





### *Сърдечни аритмии*

Ивабрадин не е ефективен при лечението или превенцията на сърдечни аритмии и вероятно губи ефикасността си при настъпване на тахиаритмия (напр. камерна или надкамерна тахикардия). Ето защо, Каривалан не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или други сърдечни аритмии, които засягат функцията на синусовия възел.

При пациенти, лекувани с ивабрадин, се повишава рискът от развиване на предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства от клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти, лекувани с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), включително при клинични показания и ЕКГ мониториране (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на предсърдно мъждене и да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако те се появят. Ако по време на лечението настъпи предсърдно мъждене, съотношението полза/риск за продължаване на лечението с Каривалан трябва да се преразгледа внимателно.

Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност, с дефекти на интравентрикуларната проводимост (ляв бедрен блок, десен бедрен блок) и вентрикуларна дисинхрония трябва да се наблюдават внимателно.

### *Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота*

Каривалан не трябва да бъде започван при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 50 удара/мин (вж. точка 4.3).

Ако по време на лечение с Каривалан сърдечната честота намалее трайно до под 50 удара в минута в покой или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като например замаяване, умора или хипотония, трябва да се пристъпи към понижаване титриране с използване на индивидуалните компоненти, с което се гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от карведилол и ивабрадин или лечението трябва да се спре (вж. точка 4.2).

### *Комбинация с калциеви антагонисти*

Едновременното прилагане на Каривалан с намаляващи сърдечната честота калциеви антагонисти като верапамил или дилтиазем е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.5). Досега не са повдигани въпроси относно безопасността на комбиниране на ивабрадин с нитрати и дихидропиридинови калциеви антагонисти, като амлодипин. Не е установена допълнителната ефикасност на ивабрадин в комбинация с дихидропиридинови калциеви антагонисти (вж. точка 5.1).

### *Хронична сърдечна недостатъчност*

Сърдечната недостатъчност трябва да е стабилна, преди да се мисли за лечение с Каривалан. Каривалан не се препоръчва при пациенти със сърдечна недостатъчност от функционален клас IV по NYHA, поради ограничено количество данни относно ивабрадин за тази популация.

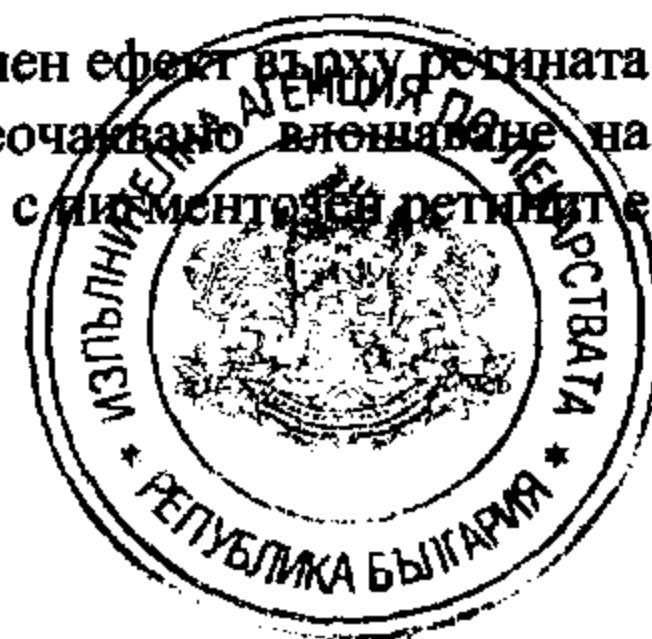
Каривалан трябва да се прилага с повишено внимание в комбинации с дигиталисови гликозиди, тъй като тези продукти, както и карведилол, може да забавят предсърдно-камерната проводимост (вж. точка 4.5).

### *Инсулт*

Прилагането на Каривалан не се препоръчва непосредствено след мозъчен инсулт, тъй като липсват данни за ивабрадин в такива състояния.

### *Зрителна функция*

Ивабрадин повлиява функцията на ретината. Липсват доказателства за токсичен ефект върху ретината при дългосрочно лечение с ивабрадин (вж. точка 5.1). При поява на неочаквано влошаване на зрителната функция трябва да се обсъди спиране на лечението. При пациенти с пигментозен ретинит е необходимо повишено внимание.



## Предпазни мерки при употреба

### *Стиране на лечението*

Приемът на ивабрадин може да се прекрати при необходимост, но рязкото спиране на лечението с бета-блокери трябва да се избягва, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето. Непосредствено след спиране на лечението с Каривалан трябва да се продължи с прием на карведилол в таблетка, индивидуално, което гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от карведилол. Дозировката при индивидуално прилаган карведилол трябва постепенно да се намали; например чрез намаляване на дневната доза наполовина през три дни. Ако е необходимо, трябва едновременно да започне заместителна терапия за превенция на обостряне на стенокардията. Ако при пациента се появят някакви симптоми, намаляването на дозата трябва да става още по-бавно.

### *Бъбречна функция при застойна сърдечна недостатъчност*

При лечение с карведилол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално кръвно налягане (систолично кръвно налягане < 100 mmHg), исхемична болест на сърцето и дифузна съдова болест и/или обуславяща бъбречна недостатъчност е наблюдавано преходно влошаване на бъбречната функция.

### *Пациенти с хипотония*

Данните при пациенти с лека до умерена хипотония са ограничени и, следователно, ивабрадин трябва да бъде използван с повишено внимание при тези пациенти. Каривалан е противопоказан при пациенти с тежка хипотония (систолично артериално кръвно налягане < 90 mmHg, диастолично артериално кръвно налягане < 50 mmHg) (вж. точка 4.3).

### *Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии*

Липсват доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм; когато при пациенти, лекувани с ивабрадин се предприеме фармакологична кардиоверсия. Все пак, поради отсъствие на достатъчно данни, неспешна кардиоверсия с прав ток трябва да се предвижда 24 часа след последния прием на Каривалан.

### *Употреба при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти удължаващи QT*

Употребата на Каривалан при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с QT-удължаващи лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол. Намаляването на сърдечната честота, причинено от ивабрадин, може да усилва удължаването на QT интервала, което може да доведе до тежки аритмии, по-специално *Torsade de pointes*.

### *Пациенти с хипертония, при които се налага промяна в лечението на кръвното налягане.*

При проучването SHIFT пациентите с епизоди на повишено кръвно налягане са били повече при лечение с ивабрадин (7,1%), отколкото при лечение с плацебо (6,1%). Тези епизоди са се появили най-често скоро след промяна в терапията за кръвното налягане, били са преходни и не са засегнали лечебния ефект на ивабрадин. При промяна на лечението на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, трябва кръвното налягане да се мониторира на подходящи интервали от време.

### *Пациенти с диабет*

Възможно е карведилол да маскира симптомите и признаците на остра хипогликемия. Нарушение на контрола на кръвната захар може да възникне при пациенти със захарен диабет и сърдечна недостатъчност във връзка с употребата на карведилол. Поради това пациентите с диабет, които получават Каривалан, трябва внимателно да се проследяват чрез редовно измерване на нивата на кръвната глюкоза и корекция на андидиабетното лечение, според нуждите (вж. точка 4.5).

### *Тежка периферносъдова болест*

Каривалан трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с периферносъдова болест, тъй като бета-блокерите може да предизвикат проявата или да утежнят симптомите на болестта. Същото



се отнася и до хората със синдром на Raynaud, тъй като може да настъпи обостряне или влошаване на симптомите. Каривалан е противопоказан в случаи на тежка периферносъдова болест (вж. точка 4.3).

#### *Анестезия и голяма хирургична операция*

Бета-блокери намаляват риска от аритмии под анестезия, но е възможно да има повишен риск от хипотония. Следователно, необходим е внимателен подход при използване на определени анестетици поради негативни синергични инотропни ефекти на карведилол и продуктите за анестезия (вж. точка 4.5).

#### *Тиреотоксикоза/хипертиреозидизъм*

Бета-блокерите, като например карведилол, може да замаскират симптомите на хипертиреозидизъм и симптомите на тиреотоксикозата.

#### *Контактни лещи*

Пациенти, които носят контактни лещи и се лекуват с Каривалан, трябва да бъдат посъветвани относно възможността за намаляване на отделянето на слъзи, което се дължи на компонента карведилол.

#### *Свърхчувствителност*

Каривалан трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за сериозни реакции на свърхчувствителност и при пациенти, провеждащи десенситизация, тъй като бета-блокерите, както е и карведилол, може да повишат както чувствителността към алергени, така и сериозността на анафилактичните реакции.

#### *Псориазис*

При пациенти с лична или фамилна анамнеза за псориазис, свързан с лечение с бета-блокери, Каривалан трябва да се предписва след внимателно съпоставяне на рисковете и ползите, поради възможност бета-блокерите да влошат кожните реакции.

#### *Феохромоцитома*

При пациенти с феохромоцитома лечението с алфа-блокери агент трябва да започне преди употребата на който и да е бета-блокери. Въпреки че карведилол има и алфа-блокерна, и бета-блокерна фармакологична активност, липсват данни относно употребата на карведилол в тази популация. Поради това е необходимо да се действа внимателно при прилагане на Каривалан при пациенти с подозрения за феохромоцитома.

#### *Други предпазни мерки*

Поради недостатъчните клинични данни, карведилол не трябва да се прилага при пациенти с лабилна или вторична хипертония, ортостатична хипотония, остър миокардит, хемодинамично проявена стеноза на сърдечните клапи или изходящите камерни пътища, терминална периферна артериална болест или пациенти, които едновременно получават  $\alpha 1$ -рецепторен антагонист или  $\alpha 2$ -рецепторен агонист.

#### *Помощни вещества*

Таблетките съдържат лактоза, поради това пациентите с редки наследствени проблеми с галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са наблюдавани реакции на взаимодействие между карведилол и ивабрадин в условията на изпитване за взаимодействия, проведено върху здрави доброволци. По-долу е представена информацията за известните взаимодействия на индивидуалните активни вещества с други продукти.

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром. Има данни, че ивабрадин не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други субстрати на CYP3A4.





(леки, умерени и силни инхибитори). Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 са склонни да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват неговия метаболизъм и фармакокинетика до клинично значима степен. При проучвания за лекарствени взаимодействия е установено, че CYP3A4 инхибиторите повишават плазмените концентрации на ивабрадин, докато индукторите ги понижават. Повишените плазмени концентрации на ивабрадин могат да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вж. точка 4.4).

Карведилол е и субстрат и инхибитор на Р-гликопротеина. Поради това, при съвместно прилагане с карведилол е възможно повишаване на бионаличността на лекарства, които се транспортират от Р-гликопротеин. В допълнение, бионаличността на карведилол може да се промени и от индуктори или инхибитори на Р-гликопротеин.

Както инхибиторите, така и индукторите на изоензимите CYP2D6 и CYP2C9 може да променят системния и пресистемния метаболизъм на карведилол по стереоселективен начин, което може да намали или повиши плазмените концентрации на R- и S-карведилол (вж. точка 5.2).

Някои от тези типове взаимодействия, наблюдавани при пациенти или здрави индивиди, са изброени по-долу. Списъкът обаче не е изчерпателен.

*Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3):*

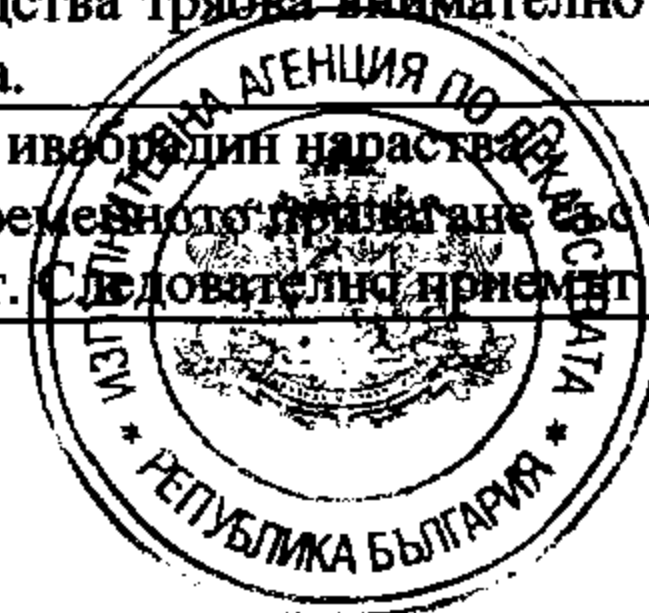
Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Мощни инхибитори на CYP3A4 (азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), инхибитори на HIV протеазата (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон)	Ивабрадин <i>Едновременната употреба е противопоказана</i>	Фармакокинетични взаимодействия: Едновременната употреба на ивабрадин с мощни инхибитори на CYP3A4 е противопоказана. Мощните CYP3A4 инхибитори - кетоназол (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно) са увеличили 7 до 8 пъти средната плазмена експозиция на ивабрадин. (вж. точка 4.3)
	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Пациентите, които получават лекарства, инхибиращи P450 ензимите (напр. циметидин, флуоксетин, верапамил, кетоназол, халоперидол, еритромицин) трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на съвместното лечение с карведилол.
Умерени инхибитори на CYP3A4 (дилтиазем, верапамил)	Ивабрадин <i>Едновременната употреба е противопоказана</i>	Фармакокинетично и фармакодинамично взаимодействие: Специфични изпитвания за взаимодействия при здрави доброволци и пациенти показват, че комбинацията от ивабрадин с дилтиазем или верапамил, които са средства, намаляващи сърдечната честота, води в резултат до повишаване на експозицията на ивабрадина (повишаване на AUC от 2 до 3 пъти) и допълнително намаляване на сърдечната честота с 5 удара в минута (вж. точка 4.3).
	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Наблюдавани са изолирани случаи на проводни нарушения (рядкостен хемодинамичен ефект) при прилагане на карведилол с дилтиазем, верапамил. Подобно на други бета-блокери, ако карведилол се прилага перорално,



Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
		съвместно с калциеви антагонисти от верапамил или дилтиазем тип, препоръчва се наблюдение на ЕТК и кръвното налягане, тъй като съвместното прилагане на карведилол с тези вещества може да повиши риска от камерно-предсърдни (AV) проводни нарушения.

Едновременната употреба не е препоръчителна (вж. точка 4.4):

Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Лекарствени продукти, удължаващи QT <u>Сърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT</u> (напр. хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон). <u>Не-сърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT</u> (напр. лимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлокин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, интравенозен еритромицин).	Ивабрадин <i>Едновременна употреба не се препоръчва</i>	Едновременната употреба на сърдечносъдови и не-сърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT, с ивабрадин трябва да бъде избягвана, тъй като удължаването на QT може да екзацерира при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счита за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вж. точка 4.4).
	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание за амиодарон</i>	При пациенти с прояви на сърдечна недостатъчност амиодарон намалява клирънса на S-карведилол, най-вероятно чрез инхибиране на CYP2C9. Средната плазмена концентрация на R-карведилол остава непроменена. В резултат от това съществува потенциален риск от повишена бета-блокада, причинена от повишаването на плазмената концентрация на S-карведилол. Наблюдавани са изолирани случаи на проводни нарушения (рядко с хемодинамичен ефект) при прилагане на карведилол с амиодарон. Съвместната употреба с карведилол и амиодарон (перорално) трябва да бъде внимателно проследявана, тъй като се съобщава за брадикардия, сърдечен арест и камерни фибрилации скоро след започване на лечението след съвместната употреба на бета-блокери (като карведилол) с амиодарон.
Интравенозен антиаритмичен агент (различен от верапамил, дилтиазем)	Карведилол <i>Едновременна употреба не се препоръчва</i>	Съществува риск от сърдечна недостатъчност в случай на съвместно интравенозно прилагане на антиаритмични средства от клас Ia или Ic заедно с карведилол. Съвместната употреба на бета-блокери с този тип лекарствени средства трябва внимателно да се мониторира.
Сок от грейпфрут	Ивабрадин	Експозицията на ивабрадин нараства значително след едновременното прилагане с сок от грейпфрут. Следователно приемът



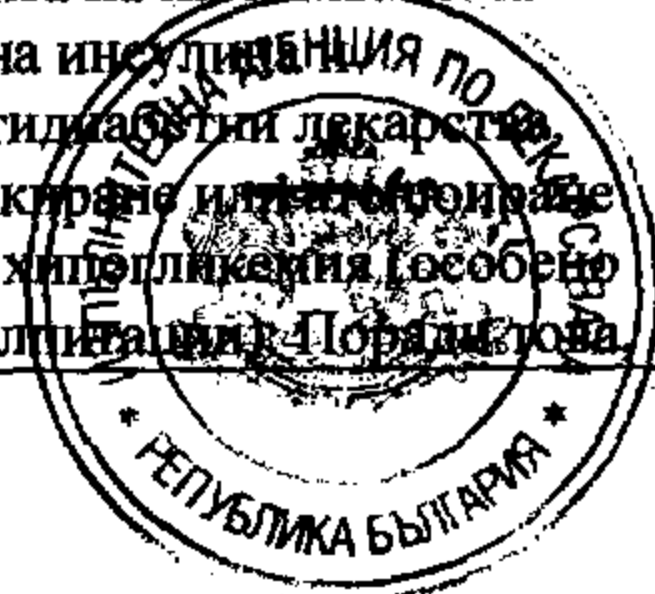
Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	<i>Едновременна употреба не се препоръчва</i>	на сок от грейпфрут заедно с ивабрадин трябва да се избягва.

*Едновременна употреба с повишено внимание:*

Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Умерени инхибитори на CYP3A4 (различни от дилтиазем, верапамил), напр. флуконазол	Ивабрадин <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Едновременната употреба на ивабрадин с други умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. флуконазол) може да се обмисли при начална доза от 2,5 mg два пъти дневно, при условие че сърдечната честота в покой е над 70 удара в минута при мониториране на сърдечната честота.
Ензимни индуктори на цитохром P450	Ивабрадин <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Индуктори на CYP3A4: индукторите на CYP3A4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, <i>Hypericum perforatum</i> [жълт кантарион]) може да понижат експозицията и активността на ивабрадин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуциращи лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата на ивабрадин. Беше доказано, че комбинацията от ивабрадин 10 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява AUC на ивабрадин наполовина. По време на лечение с ивабрадин приемът на жълт кантарион трябва да бъде ограничен.
	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание при рифампицин</i>	В проучване върху 12 здрави участници прилагането на рифампицин с карведилол води до намаляване на плазмените концентрации на карведилол с около 70%, най-вероятно чрез индукция на Р-гликопротеин. Това предизвиква намаляване на чревната абсорбция на карведилол и на антихипертензивния ефект.
Циметидин	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Циметидин повишава AUC на карведилол с около 30%, но не предизвиква промяна в $C_{max}$ . Възможно е пациентите, получаващи инхибитори на оксидазите със смесени функции, като напр. циметидин, да изискват повишено внимание, тъй като е възможно повишаване на серумните нива на карведилол. На базата на относително малкия ефект на циметидин върху лекарствените нива на карведилол обаче, вероятността за някакви клинично важни взаимодействия е минимална.
Флуоксетин	Карведилол	В рамките на рандомизирано, кръстосано проучване върху 16 пациенти със сърдечна недостатъчност,



Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	<i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	едновременното прилагане на карведилол с флуоксетин, който е мощен инхибитор на CYP2D6, води в резултат до стереоселективно инхибиране на метаболизма на карведилол, при повишаване със 77% средно на AUC на R(+) енантиомера. Не се забелязва обаче разлика в нежеланите събития, артериалното кръвно налягане или сърдечната честота между третираните групи.
Сърдечни гликозиди (дигоксин, дигитоксин)	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Концентрациите на дигитоксин са повишени, когато дигоксин и карведилол се прилагат съвместно. Както дигоксин и дигитоксин, така и карведилол удължават времето на предсърдно-камерна проводимост и поради това се препоръчва по-интензивно мониториране на дигоксиновите нива при започване, корекция или спиране на лечението с Каривалан.
Циклоспорин	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Две проучвания при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация, получаващи перорално циклоспорин, показват повишаване на плазмените концентрации на циклоспорин сред започване на карведилол. Карведилол изглежда повишава абсорбцията на перорално приложен циклоспорин чрез инхибиране на активността на Р-гликопротеин в червата. За поддържане на терапевтичните нива е било необходимо намаляване на дозата на циклоспорина при приблизително 30% от пациентите, а останалите не са имали нужда от корекция на дозата. Средно, дозата при тези пациенти е намалена с приблизително 20%. Препоръчва се концентрациите на циклоспорин да се мониторира внимателно след започване на лечението с Каривалан и дозата на циклоспорин да се коригира по подходящ начин поради широката индивидуална вариабилност на дозата между отделните пациенти. При интравенозно прилагане на циклоспорин не се очакват взаимодействия с карведилол.
Инсулин или перорални хипогликемични средства	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Лекарства с бета-блокери ефекти може да повишат ефекта на намаляване на кръвната захар на инсулиновия пероралните антидиабетни лекарства. Възможно е маскиране или маскиране на симптоми на хипогликемия (особено тахикардия и палпитации). Поради това



Известно взаимодействие с продукта	Компонент	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
		при пациенти, които получават инсулин или перорални антидиабетни средства е необходимо внимателно следене на нивата на кръвната глюкоза.
Катехоламин изчерпващи средства	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Пациентите, приемащи бета-блокери (като например карведилол) и лекарствен продукт, който може да доведе до изчерпване на катехоламините (напр. резерпин, гуанетидин, метилдопа, гуанфацин и инхибитори на моноаминооксидазата (с изключение на MAO-B инхибитори) трябва да се наблюдават внимателно за признаци на хипотония и/или тежка брадикардия
Клонидин	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Едновременното прилагане на клонидин с бета-блокери (например карведилол) може да усилва ефектите на понижаване на кръвното налягане и на сърдечната честота. При прекратяване на съвместното лечение с бета-блокери и клонидин първо трябва да се спре прилагането на бета-блокера. Лечението с клонидин трябва да се спре няколко дни по-късно чрез постепенно намаляване на дозата.
Дихидропиридин	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Съвместното прилагане на дихидропиридинови и карведилол трябва да става при внимателно наблюдение, защото в такива ситуации има съобщения за сърдечна недостатъчност и тежка хипотония.
Анестетици	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	По време на анестезия се препоръчва внимателно наблюдение на жизнените показатели поради синергични, негативни, инотропни и хипотензивни ефекти на карведилол и лекарствата за анестезия.
Бета-агонисти с бронходилатиращо действие	Карведилол <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Некардиоселективните бета-блокери антагонизират бронходилатиращите ефекти на бета-рецепторните агонисти. Такива пациенти трябва да бъдат мониторираны внимателно.
Калий несъхраняващи диуретици (тиазидни диуретици и анза-диуретици)	Ивабрадин <i>Едновременна употреба с повишено внимание</i>	Хипокалиемията може да повиши риска от аритмия. Тъй като ивабрадинът може да причинява брадикардия, получаващата се комбинация от хипокалиемия и брадикардия е предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT, независимо дали е вроден или индуциран от вещества.

Едновременната употреба трябва да се вземе под внимание (поради карведилол)





Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Антихипертоични средства	Както и другите средства с бета-блокерна активност, карведилол може да усилва ефекта на други едновременно прилагани лекарства, които имат антихипертоичен ефект (напр. алфа-1-рецепторни антагонисти) или предизвикват хипотония, в рамките на профила си на нежелани реакции.
Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)	Едновременното прилагане на НСПВС с бета-блокери може да доведе до повишаване на кръвното налягане и намалена способност за контролиране на кръвното налягане. Антихипертоичният ефект на карведилол намалява поради задръжка на вода и натрий.
Естрогени и кортикостероиди	Антихипертоичната активност на карведилол може да намалее поради задръжка на вода и натрий при пациенти със стабилизирано кръвно налягане, които получават допълнително лечение, като например с естрогени и кортикостероиди.
Нитрати	Нитратите повишават хипотоничния ефект.
Симпатикомиметици с алфа-миметични и бета-миметични ефекти	Симпатикомиметиците с алфа-миметични и бета-миметични ефекти повишават риска от хипотония и прекомерна брадикардия.
Ергогамин	Повишена вазоконстрикция
Невромускулни блокери	Повишена невромускулна блокада.
Бета-блокери под формата на очни капки	Едновременна употреба на карведилол с други бета-блокери под формата на очни капки може да причини повишаване на нежеланите ефекти, като бета-блокерите представляват особен риск от прекомерна брадикардия.
Барбитурати	Едновременното прилагане на карведилол с барбитурати може да доведе до намалена ефикасност на карведилол поради ензимно индуциране.

Специфични проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали значим ефект на следните лекарствени продукти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ивабрадин: инхибитори на протонната помпа (омепразол, лансопразол), силденафил, инхибитори на HMG CoA редуктазата (симвастатин), дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, ласидипин), дигоксин и варфарин. Освен това, не е настъпил клинично значим ефект на ивабрадин върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, ласидипин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин и върху фармакодинамиката на аспирин.

В клинични изпитвания фаза III следните лекарствени продукти са били комбинирани рутинно с ивабрадин, без данни за проблеми, свързани с лекарствената безопасност: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторни блокери, бета-блокери, диуретици, антагонисти на алдостерона, кратко- и дълго-действащи нитрати, инхибитори на HMG CoA редуктазата, фибрати, инхибитори на протонната помпа, орални противодиабетни средства, аспирин и други антитромбоцитни лекарствени продукти.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

### Бременност

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти, Каривалан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Липсват или има ограничени данни за употребата на карведилол при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Бета-блокери намаляват кръвоснабдяването на плацентата, което може да доведе до вътрематочна смърт на плода, помятане или преждевременно раждане. В допълнение, фетусите и новородените може да бъдат засегнати от нежелани реакции (особено хипогликемия и брадикардия, хипотония и респираторна депресия и хипотермия). Възможно е рискът от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото да е по-висок в постнаталния период.

Липсват или има ограничени данни за употребата на ивабрадин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност на ивабрадин. Тези проучвания са показали ембриотоксичен и тератогенен ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

### Кърмене

Каривалан е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Проучвания при животни показват, че карведилол или метаболитите му се екскретират в майчиното мляко. Не е известно дали карведилол се екскретира в кърмата при хора.

Проучванията при животни показват, че ивабрадин се екскретира в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ивабрадин и жените трябва да изберат друг начин на хранене на детето си.

### Фертилитет

Липсват клиничните данни относно фертилитета при употребата на Каривалан.

Проучванията с карведилол са показали нарушение на фертилитета при възрастни женските плъхове.

Проучванията при плъхове с ивабрадин не са показали ефект върху фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3)

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти, употребата на Каривалан може да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

В резултат от различията в индивидуалните реакции спрямо карведилол (като замаяване, умора и намалено внимание) способността за шофиране или работа с машини може да се наруши. Това важи особено много за началото на лечението, когато дозата се повишава, по време на преминаване на лечение с нов препарат, или при прием заедно с алкохол.

Ивабрадин може да засегне способността за шофиране на пациента. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ивабрадин може да причини преходни светлинни феномени (състоящи се предимно във фосфени). Светлинните феномени може да настъпят в ситуации, при които има резки, неочаквани вариации в интензитета на светлината, особено при нощно шофиране. Ивабрадин не повлиява способността за работа с машини. Обаче, при пост-маркетинговия опит, са съобщени случаи на нарушена способност за шофиране, в резултат на зрителни симптоми.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции



Обобщение на профила за безопасност

Честотата на нежеланите реакции при карведилол не е дозозависима, с изключение на замайването, зрителните нарушения и брадикардията.

При ивабрадин най-честите нежелани лекарствени реакции – светлинни феномени (фосфени) и брадикардия – са дозозависими и свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Таблица със списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с карведилол и ивабрадин, прилагани поотделно; и са разделени според класификацията по органи и по системи на MedDRA и разпределени в следните категории по честоти, при спазване на следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Карведилол	Ивабрадин
Инфекции и инфестации	Бронхит	Чести	–
	Пневмония	Чести	–
	Инфекции на горните дихателни пътища	Чести	–
	Инфекции на пикочните пътища	Чести	–
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Чести	–
	Еозинофилия	–	Нечести
	Тромбоцитопения	Редки	–
	Левкопения	Много редки	–
Нарушения на имунната система	Алергични реакции (свръхчувствителност)	Много редки	–
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия	Чести	–
	Влошаване на гликемичния контрол (хипергликемия или хипогликемия) при пациенти със съществуващ от преди диабет	Чести	–
	Захарен диабет	Чести	–
	Хиперурикемия	–	Нечести
Психични нарушения	Депресивно настроение, депресия	Чести	–
	Нарушения на съня, кошмарни сънища	Нечести	–
	Състояние на обърканост	Нечести	–
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести	Чести
	Замайване	Много чести	Чести
	Синкоп	Нечести	Нечести
	Пре-синкоп	Нечести	–
	Парестезия	Нечести	–
	Светлинни феномени (фосфени)	–	Много чести
	Нарушение на зрението	Чести	Нечести
	Дразнене в очите	Чести	–
	Замъглено зрение	–	Чести
	Намалено слъзоотделяне	Чести	–
	Диплопия	–	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	–	Нечести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Карведилол	Ивабрадин
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност	Много чести	–
	Брадикардия	Чести	Чести
	Белодробен оток	Чести	–
	Оток (включително генерализиран и периферен оток и подуване на зоната на половите органи и краката, хиперволемия и задръжка на течности)	Чести	–
	AV блок I степен (удължен PQ интервал на ЕКГ)	–	Чести
	Камерни екстрасистоли	–	Чести
	Предсърдно мъждене	–	Чести
	Стенокардия	Нечести	–
	Палпитации	–	Нечести
	Надкамерни екстрасистоли	–	Нечести
	AV блок	Нечести	–
	AV блок от II степен	–	Много редки
	AV блок от III степен	–	Много редки
	Синдром на болния синусов възел	–	Много редки
Съдови нарушения	Хипотония	Много чести	Нечести (свързана вероятно с брадикардия)
	Ортостатична хипотония	Чести	–
	Нарушения на периферното кръвообращение (студени крайници, периферносъдова болест, обостряне на интермитентно накуцване и феномена на Raynauds)	Чести	–
	Неконтролирано кръвно налягане	–	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести	Нечести
	Астма при предразположени пациенти	Чести	–
	Запушен нос	Редки	–
	Свиркащо дишане	Редки	–
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести	Нечести
	Диария	Чести	Нечести
	Коремни болки	Чести	Нечести*
	Повръщане	Чести	–
	Диспепсия	Чести	–
	Залек	Нечести	Нечести
	Суха уста	Редки	–
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожни реакции като например алергичен екзантем, дерматит, уртикария, сърбеж и повишено изпотяване)	Нечести	–
	Реакции, подобни на lichen planus, псориазис или псориаформен екзантем (настъпващи няколко седмици до години след започване на лечението) Съществуващите лезии може да се влошат.	Нечести	–
	Алопеция	Нечести	–
	Ангоедем	–	Нечести
	Обрив	–	Нечести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Карведилол	Ивабрадин
	Еритема	–	Редки
	Пруритус (сърбеж)	–	Редки
	Уртикария	–	Редки
	Тежки кожни реакции (като например еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза)	Много редки	–
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в крайниците	Чести	–
	Подагра	Чести	–
	Мускулни спазми	–	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност и аномални бъбречни функции при пациенти с дифузна съдова болест и/или обуславяща бъбречна недостатъчност	Чести	–
	Нарушения при уриниране	Чести	–
	Инконтиненция при жени	Много редки	–
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения, умора	Много чести	Нечести
	Болка	Чести	–
	Общо неразположение (вероятно свързано с брадикардия)	–	Редки
Изследвания	Наддаване на тегло	Чести	–
	Повишен креатинин в кръвта	–	Нечести
	Удължен QT интервал в ЕКГ	–	Нечести
	Повишени трансаминази: ALT, AST и GGT	Много редки	–
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност, еректилна дисфункция	Нечести	–

\*Честота на нежелани събития от спонтанни доклади, изчислена при клиничните изпитвания

### Описание на избраните нежелани лекарствени реакции

#### **Карведилол**

Замайване, синкоп, главоболие и дебилност, които обикновено са леки по степен, е по-вероятно да настъпят в началото на лечението.

Сърдечната недостатъчност е събитие, което често се съобщава както при лекуваните с плацебо пациенти, така и при пациентите, лекувани с карведилол (съответно 14,5% и 15,4% при пациенти с левокамерна дисфункция след остър миокарден инфаркт).

При лечение с карведилол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с ниско артериално кръвно налягане, исхемична болест на сърцето и дифузна съдова болест и/или обуславяща бъбречна недостатъчност е наблюдавано преходно влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Конкретно неселективните бета-блокери може да причинят преминаване на латентния диабет в проявен, влошаване на проявен диабет и нарушаване на контрола на кръвната захар. Възможно е да настъпи леко нарушение на глюкозното равновесие, но това не е често.

Карведилол може да причини инконтиненция на урина при жени. Проблемът е временно решен с престанване на лечението.





### ***Ивабрадин***

Светлинни феномени (фосфени) са били съобщени от 14,5% от пациентите, описват се като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените може да се опишат също и като ореол, разпадане на образа (стробоскопски или калейдоскопски ефект), цветни силни светлини или множествени образи (ретинно персистирание). Появата на фосфени става обикновено в първите два месеца от лечението, след което те могат да се явяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени преминават по време на или след прекратяване на лечението, в по-голямата си част (77,5%) по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили лечението във връзка с фосфени.

Брадикардия е била съобщена от 3,3% от пациентите особено през първите 2 до 3 месеца от започване на лечението. Тежка брадикардия с честота под или равна на 40 удара в минута е настъпила при 0,5% от пациентите.

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е било наблюдавано в 5,3% от пациентите, приемащи ивабрадин в сравнение с 3,8% в плацебо групата. В сборни анализи на всички двойно-слепи контролирани клинични проучвания фази II/III с продължителност от най-малко 3 месеца, включващи повече от 40 000 пациенти, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% при пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с 4,08% при контролите, съответстващи на коефициент на риск 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### **4.9 Предозиране**

Няма информация относно предозиране на Каривалан при хора.

*Симптоми:*

#### **Свързани с карведилол**

В случай на предозиране може да възникнат тежка хипотония, брадикардия, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест. Възможно е да възникнат респираторен дистрес, бронхоспазъм, повръщане, промени в съзнанието и генерализирани гърчове.

#### **Свързани с ивабрадин**

Предозирането може да доведе до тежка и продължителна брадикардия (вж. точка 4.8)

*Овладяване:*

В допълнение към общите процедури, трябва да се проследяват жизнените показатели и да се коригират при необходимост в условията на интензивно лечение. До 4 часа след дозата абсорбцията на карведилол в стомашно-чревния тракт може да бъде намалена чрез стомашна промивка, активен въглен и индуцирано повръщане.



Пациентът трябва да се постави в легнало положение. При наличие на тежка брадикардия, която трябва да се лекува симптоматично в специализирани условия, може да се приложат атропин 0,5 mg до 2 mg интравенозно (i.v.) и/или глюкагон 1 до 10 mg i.v. (последвани от бавна венозна инфузия на 2 до 5 mg/час при нужда). За поддържане на камерната функция се препоръчва интравенозно прилагане на глюкагон или симпатикомиметици (напр. добутамин, изопреналин, орципреналин и адреналин съответно на телесното тегло и ефекта). В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да бъде обсъдено симптоматично лечение, включващо интравенозни бета-стимулиращи лекарствени продукти като изопреналин, и при нужда може да се предприеме временна сърдечна електростимулация. При разгърната хипотония може да се приложи лечение чрез интравенозно прилагане на течности.

Ако се изисква положителен инотропен ефект, трябва да се обсъди прилагане на фосфодиестеразни инхибитори, напр. милринон. При неподатлива на медикаментозно лечение брадикардия може да се наложи започване на лечение с пейсмейкър (електрокардиостимулация). Ако в профила на интоксикацията доминира периферна вазодилатация, трябва да се приложат норфенефрин или норадреналин при непрекъснато мониториране на хемодинамиката, в дози 5 до 10 микрограма интравенозно, повторени съобразно артериалното кръвно налягане, или 5 микрограма на минута чрез инфузия, която се титрира според артериалното кръвно налягане.

При бронхоспазм може да се приложат  $\beta$ -симпатикомиметици (под формата на аерозол или интравенозно) или аминофилин интравенозно чрез бавна интравенозна инжекция или инфузия.

В случай на гърчове се съветва бавно интравенозно инжектиране на диазепам или клоназепам.

В случай на тежка степен на предозиране със симптоми на шок поддържащото лечение трябва продължи достатъчно дълго време, тъй като трябва да се очаква удължаване на полуживота на елиминиране и преразпределение на карведилол от дълбоките компартменти. Следователно, поддържащото лечение трябва да продължи до стабилизиране на състоянието на пациента. Продължителността на лечението зависи от тежестта на предозирането.

Карведилол не се елиминира чрез диализа, тъй като активното вещество не може да се диализира, вероятно поради високата степен на свързване с плазмените протеини.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Бета-блокери средства, други комбинации, АТС код: C07FX06

#### *Карведилол*

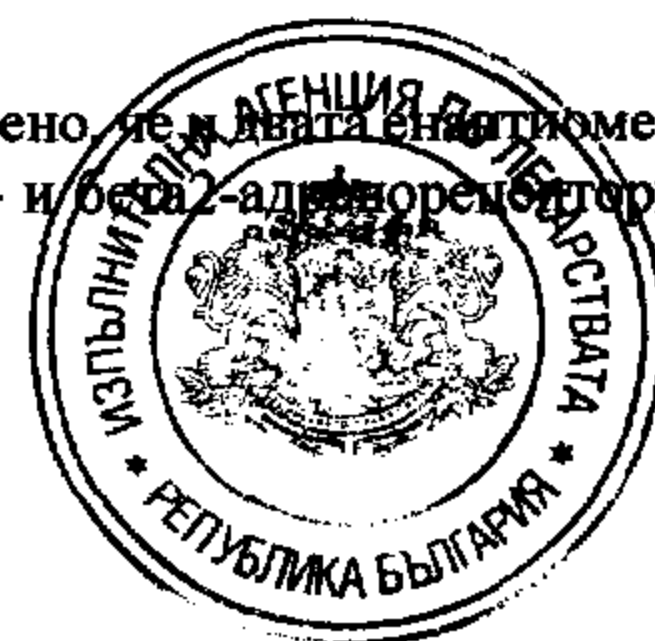
#### Механизъм на действие:

Карведилол е вазодилатиращ неселективен бета-блокери, който намалява периферното съдово съпротивление чрез селективна алфа-1 рецепторна блокада и потиска системата ренин-ангиотензин чрез неселективна бета-блокада.

Плазмената активност на ренина намалява и рядко има задръжка на течности.

Карведилол няма вътрешна симпатомиметична активност. Подобно на пропранолола, има мембраностабилизиращи свойства.

Карведилол е рацемат от два стереоизомера. При опити с животни е установено, че двата енантиомера имат алфа-адренергично блокиращи характеристики. Селективната бета1- и бета2-адренергична блокада се свързва главно със S(-) енантиомера.



Антиоксидантните свойства на карведилол и метаболитите му са установени *in vitro* и при проучвания върху животни *in vivo* и *in vitro* при няколко вида човешки клетъчни типове.

#### Фармакодинамични ефекти:

При пациенти с хипертония намаляването на кръвното налягане не е свързано с едновременно повишаване на периферното съпротивление, наблюдавано при чистите бета-блокери. Настъпва леко намаляване на сърдечната честота. Ударният обем остава непроменен. Бъбречният кръвоток и бъбречната функция остават нормални, както и периферният кръвоток. Поради това студентите крайници, често наблюдавани при бета-блокерите, се срещат рядко. При пациенти с хипертония карведилол повишава плазмената концентрация на норепинефрин.

При продължително лечение на пациенти със стенокардия е наблюдавано, че карведилол има антиишемичен ефект и намалява болката. Хемодинамичните проучвания са установили, че карведилол намалява камерното пред- и след-натоварване.

При пациенти с левокамерна дисфункция или вродена сърдечна недостатъчност карведилол има благоприятен ефект върху хемодинамиката и фракция на изтласкване на лявата камера и размерите ѝ. Карведилол намалява смъртността и необходимостта от хоспитализация поради сърдечносъдови показания при пациенти със сърдечна недостатъчност.

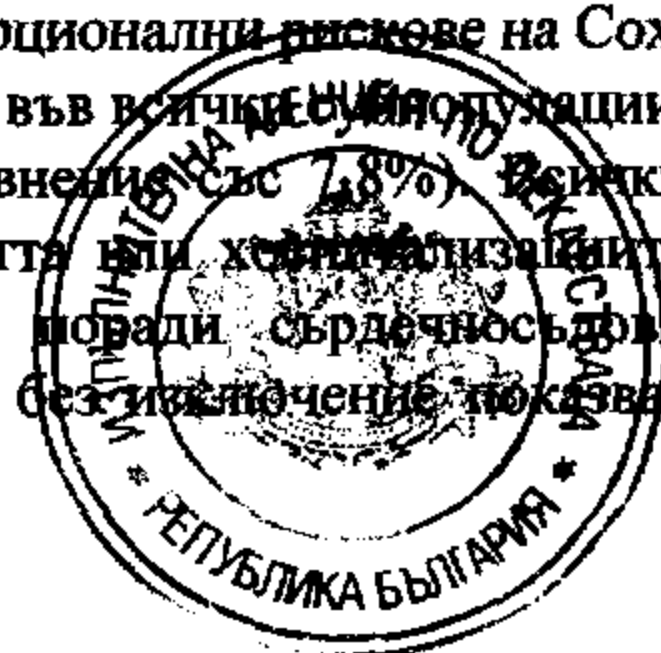
Карведилол няма отрицателен ефект върху профила на серумните липиди или електролити. Съотношението на липопротеини с висока плътност и липопротеини с ниска плътност остава нормално.

#### Клинична ефикасност и безопасност:

Клиничните проучвания показват, че балансът между вазодилатация и бета-блокери ефект при карведилол причинява следните хемодинамични и метаболитни ефекти:

- При пациенти с хипертония намаляването на кръвното налягане не е свързано с повишаване на общото периферното съпротивление.
- Сърдечната честота остава непроменена или е възможно леко да намалее.
- Бъбречното кръвообращение и гломерулната филтрация не се променят.
- Карведилол поддържа периферната циркулация така, че крайниците изстиват само по изключение.
- Поддържа се нормално съотношение между HDL и LDL.
- Серумните електролити не се променят.
- Карведилол не стимулира системата ренин-ангиотензин; в действителност нивата на ренин в плазмата намаляват. Рядко се наблюдава задръжка на течности.
- При пациенти със сърдечна недостатъчност, карведилол проявява благоприятни ефекти върху хемодинамиката и подобрява размера и фракция на изтласкване на лявата камера. При пациенти с исхемична болест на сърцето карведилол проявява антиишемични и антиангинозни свойства. Карведилол намалява камерното пред- и след-натоварване.

В условията на голямо, многоцентрово, двойно сляпо плацебо-контролирано проучване върху смъртността (COPERNICUS), 2289 пациенти с прояви на тежка исхемична или неисхемична, хронична стабилна сърдечна недостатъчност на стандартно лечение са рандомизирани на карведилол (1156 пациенти) или на плацебо (1133 пациенти). Пациентите са имали систолична левокамерна дисфункция със средна фракция на изтласкване под 20%. Смъртността по всички причини е намалела с 35% - 19,7% в плацебо групата - до 12,8% в групата на карведилол (пропорционални рискове на Cox,  $P=0,00013$ ). Ползата на карведилол по отношение на смъртността е еднаква във всички субпопулации. Внезапната смърт намалява с 41% в групата на карведилол (4,2% в сравнение със 7,8%). Всички комбинирани параметри за вторична оценка по отношение на смъртността или хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност, смъртността или хоспитализациите поради сърдечносъдови проблеми, както и смъртността и хоспитализациите по всички причини, без изключение, показват



статистически значимо подобрене в групата на карведилол при съпоставяне с плацебо-групата (съответно 31%, 27% и 24% намаляване,  $P=0,00004$ ). Честотата на тежките вторични ефекти в проучването е по-ниска в групата на карведилол (39% в сравнение с 45,4%). В началото на лечението честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност е подобна и в двете групи. Честотата на утежняване на сърдечната недостатъчност по време на проучването е по-ниска в групата на карведилол (14,5 % в сравнение с 21,1%).

### ***Ивабрадин***

#### **Механизъм на действие:**

Ивабрадин е средство единствено за понижаване на сърдечната честота, действащо чрез селективна и специфична инхибиция на електрическия  $I_f$  поток на сърдечния пейсмеър, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота. Кардиологичните ефекти са специфични за синусовия възел, без ефект върху интра-атриалното, атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време, нито върху миокардния контрактилитет или камерната реполяризация.

Ивабрадин може да взаимодейства и с електрическия  $I_h$  поток в ретината, който е много сходен със сърдечния  $I_f$ . Той участва в темпоралната резолюция на зрителната система чрез скъсяване на ретиналния отговор към ярки светлинни стимули. При провокиращи обстоятелства (напр. бързи промени в яркостта) частичната инхибиция на  $I_h$  от ивабрадин засилва светлинните възприятия, които могат да бъдат понякога усетени от пациентите. Светлинните възприятия (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вж. точка 4.8).

#### **Фармакодинамични ефекти:**

Главното фармакодинамично свойство на ивабрадин при човека е специфично доза-зависимо понижение на сърдечната честота. Анализът на намаляването на сърдечната честота при дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който съответства на намален риск от тежка брадикардия под 40 удара/min (вж. точка 4.8).

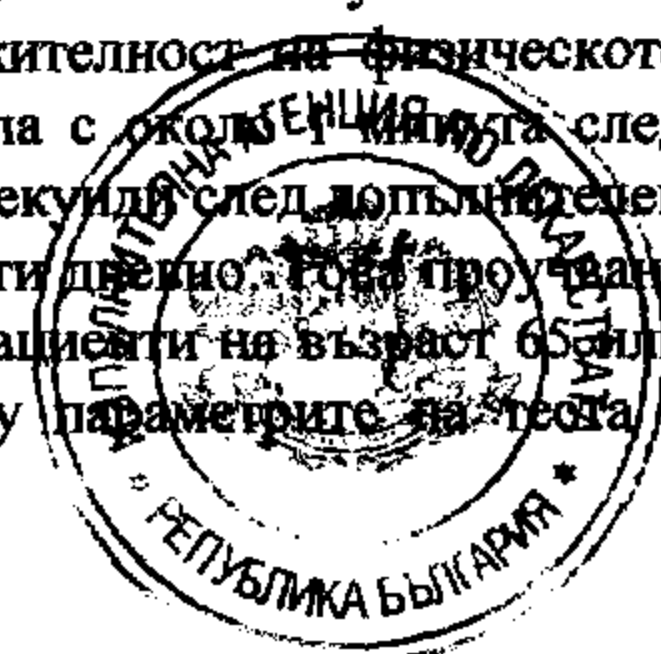
При обичайните препоръчвани дози намаляването на сърдечната честота е приблизително 10 удара/min в покой и при физическо усилие. Това води до намаляване на работата на сърцето и консумацията на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- в клинични електрофизиологични проучвания ивабрадин не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводни времена или коригираните QT интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна изтласкваща фракция [LVEF] между 30 и 45%) ивабрадин не е имал неблагоприятен ефект върху LVEF.

#### **Клинична ефикасност и безопасност:**

Антиангинозната и антиисхемичната ефикасност на ивабрадин е била проучена в пет двойно слепи рандомизирани проучвания (три срещу плацебо и по едно срещу атенолол и амлодипин). В изпитванията са били включени общо 4111 пациенти с хронична стабилна ангина пекторис, от които 2617 са получавали ивабрадин.

Те показват, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефикасност със 7,5 mg два пъти дневно. Допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е била установена в сравнително контролирано проучване спрямо атенолол: общата продължителност на физическото натоварване в момента на минимална плазмена концентрация е нараснала с около 10 минути след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиисхемична полза от ивабрадин при пациенти на възраст 65 или повече години. Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно върху параметрите на честота с



натоварване (обща продължителност на натоварването, време до достигане на лимитираща стенокардия, време до начало на стенокардия и време до достигане на ST депресия от 1 mm) е била потвърдена във всички проучвания и е била свързана с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%. При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова ефикасност.

В рандомизирано плацебо контролирано проучване с 889 пациенти ивабрадин, добавен към атенолол 50 mg веднъж дневно, показва допълнителна ефикасност при всички параметри на стрес-теста в края на дозовия интервал на лекарствена активност (12 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване със 725 пациенти ивабрадин не е показал голяма ефикасност след прибавяне към амлодипин при минимума на лекарствената активност (12 часа след перорален прием), но е показал по допълнителна ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1277 пациенти ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg веднъж дневно или нифедипин GITS 30 mg веднъж дневно, е показал статистически значима допълнителна ефикасност по отношение на отговора към лечението (дефиниран като намаление с най-малко 3 ангинозни пристъпа за седмица и/или увеличение на времето до достигане на ST депресия от 1 mm с най-малко 60 s по време на стрес-теста с бягаща пътека) при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием на ивабрадин) по време на целия 6-седмичен период на лечение (съотношение на риска = 1,3; 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ивабрадин не е показал допълнителна ефикасност върху вторичните крайни точки на параметрите на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност, въпреки че е показал допълнителна ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

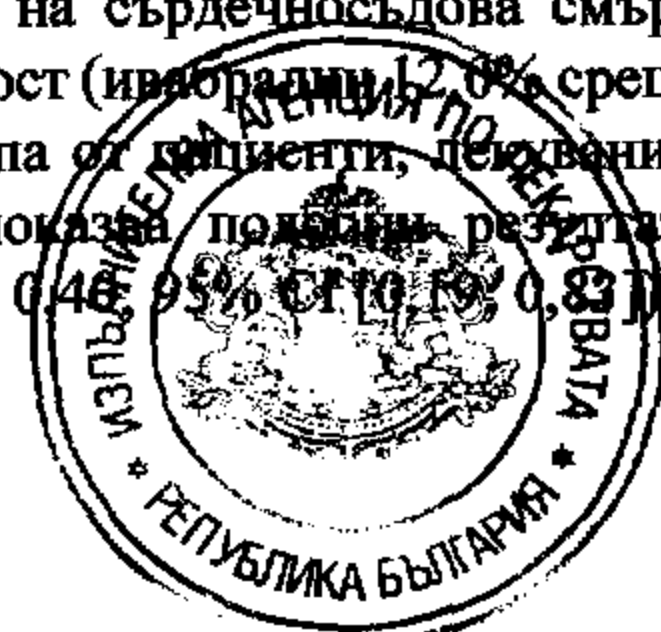
Ефикасността на ивабрадин се запазва напълно през целия 3- или 4-месечен период на лечение при проучванията за ефикасност. Липсват данни за фармакологичен толеранс (загуба на ефективност), възникващ по време на лечение, както и за ребаунд ефект след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиисхемични ефекти на ивабрадин се свързват с дозозависимо понижаване на сърдечната честота и със значимо намаление на производението на честота и налягане (сърдечна честота x систолно кръвно налягане) в покой и по време на натоварване. Действието върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление е пренебрежимо и няма клинично значение.

Трайно понижаване на сърдечната честота е било демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин минимум една година (n= 713). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

Антиангинозната и антиисхемична ефикасност на ивабрадин се е запазила при диабетици (n = 457) при профил на безопасност, сравним с този в общата популация.

Мащабно проучване за заболяемост-смъртност, BEAUTIFUL, е проведено при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (ЛКФИ<40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация поради нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлика в процента при първичния комбиниран краен резултат в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (релативен риск ивабрадин:плацебо 1,00, P=0,945).

При post-hoc подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията (n=1507) не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% срещу плацебо 15,5%, P=0,05). Анализ след края на проучването в тази подгрупа от пациенти, лекувани с карведилол преди първи прием на проучваното лекарство (n=254), показва подобрени резултати (ивабрадин 8,4% в сравнение с плацебо 17,9%, HR(съотношение на риска): 0,46, 95% CI [0,19, 0,82]).





Проведено е мащабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19 102 пациенти с болест на коронарните артерии и без клинична сърдечна недостатъчност (ЛКФИ > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е била по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е  $\geq$  75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е интегрален (сборен) от сърдечносъдова смъртност или нефатален миокарден инфаркт. Проучването не показва разлика в процента при първичната сборна крайна точка в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (релативен риск ивабрадин:плацебо 1,08; P=0,197). Съобщена е брадикардия при 17,9% в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин (2,1% в плацебо групата). Верапамил, дилтиазем или мощни инхибитори на СYP 3A4 са употребявали 7,1% от пациентите по време на проучването.

Малко статистически значимо увеличение на първичната съставна крайна точка е наблюдавано в предварително определена подгрупа от пациенти със стенокардия клас II по CCS или по-висок преди първия прием на изпитвания медикамент (n=12 049) (честота 3,4% срещу 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, p=0,018), но не в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас  $\geq$  I по CCS (n=14 286) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11; P=0,110).

По-високата от одобрената доза, използвана в проучването, не обяснява напълно тези изводи.

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 6505 възрастни пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност (за  $\geq$  4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ  $\leq$  35%) и сърдечна честота в покой  $\geq$  70 удара в минута.

Пациентите са получавали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), ACE-инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин, 67% от пациентите са били лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е била 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е било свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо групите е била 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на относителния риск с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечносъдова смъртност и хоспитализация, поради влошаване на сърдечната недостатъчност (коефициент на риска: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – P<0,0001), видимо до 3 месеца след започване на лечението. Намаляването на абсолютния риск е било 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка се изведени главно чрез крайните точки сърдечна недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (намаление на абсолютния риск с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (намаление на абсолютния риск с 1,1%).



Ефект от лечението върху първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и вторичните крайни точки

	Ивабрадин (N=3 241) n (%)	Плацебо (N=3 264) n (%)	Коефициент на риска [95% CI]	P- стойност
Първична съставна крайна точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Компоненти в състава:				
- Сърдечносъдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Хоспитализация поради влошаване на СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	<0,0001
Други вторични крайни точки:				
- Обща смъртност	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Смърт от СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Общ брой хоспитализации	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Хоспитализация поради сърдечносъдови причини	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Намаляването в първичната крайна цел е наблюдавано постоянно, независимо от пол, клас по NYHA, исхемична или не-исхемична етиология на сърдечната недостатъчност и анамнеза за съпътстващ диабет или хипертония.

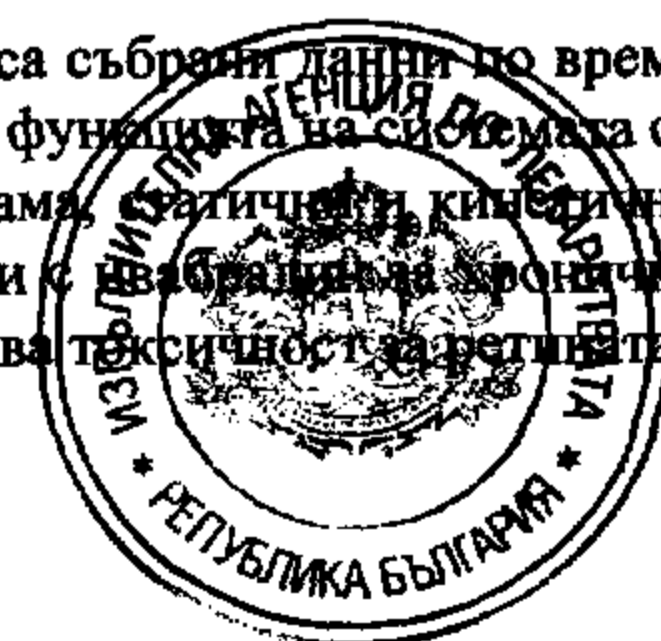
Има значително подобрене на класа по NYHA, спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са имали подобрене, в сравнение със 776 (24%) от пациентите на плацебо (P=0,001).

При подгрупата пациенти със сърдечна честота  $\geq 75$  удара в минута (n=4 150) е наблюдавано по-голямо намаляване на първичната съставна крайна точка от 24% (коефициент на риска: 0,76, 95% CI [0,68;0,85] – P<0,0001) и на другите вторични крайни точки, включително обща смъртност (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – P=0,0109) и сърдечносъдова смъртност (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – P=0,0166). При тази подгрупа пациенти профилът на безопасност на ивабрадин съответства с този на общата популация.

Наблюдаван е значителен ефект върху първичната съставна крайна точка, при общата група пациенти, приемащи лечение с бета-блокери (коефициент на риска: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). При подгрупата пациенти, със сърдечна честота  $\geq 75$  удара в минута и на препоръчителната таргетна доза на бета-блокери, не е била наблюдавана статистически значима полза върху първичната съставна крайна точка (коефициент на риска: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]) и на другите вторични крайни точки, включително хоспитализация поради влошена сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,79; 95% CI [0,56;1,10]) или смърт от сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

В подгрупата от пациенти, получаващи карведилол преди първия прием на изпитваното лекарство (n=2596), е наблюдавано значително намаляване на риска по отношение на първичната съставна крайна точка в групата на ивабрадин в сравнение с плацебо-групата (коефициент на риска: 0,80; 95% CI [0,68;0,94]). В подгрупата пациенти с коефициент на риска  $\geq 75$  уд./мин, които са получавали карведилол преди първия прием на изпитвания медикамент (n=1654), е наблюдавана сходна тенденция (коефициент на риска: 0,79; 95% CI [0,65;0,95]).

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване върху 97 пациенти са събрани данни по време на специализирани офталмологични изследвания, целящи да документират функцията на системата от конуси и пръчици и на асцендентния зрителен път (т.е. електроретинограма, статичен и кинетичен зрителни полета, цветно зрение, зрителна острота) при пациенти, лекувани с ивабрадин за хронична стабилна стенокардия в продължение на 3 години, които не показват никаква токсичност за ретината.



## Педиатрична популация

### **Ивабрадин**

Рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване е проведено при 116 педиатрични пациенти (17 на възраст [6-12[месеца, 36 на възраст [1-3[години и 63 на възраст [3-18[години) с хронична сърдечна недостатъчност и дилатираща кардиомиопатия на фона на оптимално основно лечение. 74 са получавали ивабрадин (съотношение 2:1).

Началната доза е 0,02 mg/kg два пъти дневно във възрастовата подгрупа [6-12[месеца, 0,05 mg/kg два пъти дневно [1-3[години и [3-18[години <40 kg, и 2,5 mg два пъти дневно във възрастта от [3-18[години и  $\geq$ 40 kg. Дозата се адаптира в зависимост от терапевтичния отговор с максимална доза съответно 0,2 mg/kg два пъти дневно, 0,3 mg/kg два пъти дневно и 15 mg два пъти дневно. В това проучване ивабрадин е прилаган под формата на течна перорална лекарствена форма или таблетка два пъти дневно. Липсата на фармакокинетични разлики между двете лекарствени форми е показана при открито, рандомизирано проучване с два периода и прекръстосване при 24 възрастни здрави доброволци. Намаляване с 20% на сърдечната честота без брадикардия е постигната при 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин в сравнение с 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (съотношение на риска: E=17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Средните дози ивабрадин, които позволяват да се постигне 20% намаляване на сърдечната честота, са съответно  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg два пъти дневно,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg два пъти дневно и  $4,1 \pm 2,2$  mg два пъти дневно във възрастовите подгрупи [1-3[години, [3-18[години и <40 kg и [3-18[години и  $\geq$ 40 kg.

Средната ЛКФИ е нараснала средно от 31,8% до 45,3% на 12-ия месец в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо групата. Има подобрене в класа по NYHA при 37,7% от пациентите, приемащи ивабрадин, спрямо 25,0% в плацебо групата. Тези подобрения не са били статистически значими.

Профилът на безопасност в продължение на 1 година е бил подобен на този, описан при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Дългосрочните ефекти на ивабрадин върху растежа, пубертета и общото развитие, както и дългосрочната ефикасност на лечението с ивабрадин в детската възраст за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност не са били проучвани.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Скоростта и степента на абсорбция на ивабрадин и карведилол от Каривалан не показват статистически значими разлики съответно от скоростта и степента на абсорбция на ивабрадина и карведилола, приемани самостоятелно като монотерапия.

### **Карведилол**

#### **Абсорбция**

Абсолютната бионаличност на карведилол, приложен перорално, е около 25%. Максимална плазмена концентрация се достигат в рамките на около 1 час след прилагане. Зависимостта между дозата и плазмената концентрация е линейна. При пациенти с бавно хидроксилиране на дебризохин плазмената концентрация на карведилол нараства с коефициент от 2 до 3 пъти в сравнение с бързите метаболитори на дебризохин. Приемът на храна не влияе на бионаличността, въпреки че е необходимо по-дълго време за достигане на максималната плазмена концентрация.

#### **Разпределение**

Карведилол е силно липофилен. Свързването с плазмените белтъци е около 98 -99 %. Обемът на преразпределение е около 2 l/kg. Ефектът на първо преминаване след перорално приложение е около 60-75%.

#### **Биотрансформация**

Голяма част от карведилол се метаболизира в черния дроб до различни метаболити, които се отделят предимно през жлъчката. Метаболизмът на първо преминаване след перорално приложение е около 60-75%. При животни е установена ентерохепатална циркулация на началното вещество.



Карведилол се метаболизира в черния дроб, предимно чрез окисление на ароматния пръстен и глюкуронидиране. Деметилирането и хидроксилирането на фенолния пръстен дава три активни метаболита с бета-блокерна активност. Тези три активни метаболита имат слаб вазодилатиращ ефект в сравнение с карведилол. Според данни от предклиничните проучвания, бета-блокиращата активност на метаболита 4-хидроксифенол е приблизително 13 пъти по-висока от тази на карведилола. Концентрациите на метаболита при хора обаче са около 10 пъти по-ниски от тези на карведилола. Два от карбазол-хидрокси метаболитите на карведилол са изключително мощни антиоксиданти, което ги прави 30-80 пъти по-силни от карведилола.

Оксидативният метаболизъм на карведилол е стереоселективен. R-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2D6 и CYP1A2, а S-енантиомерът се метаболизира предимно от CYP2C9 и в по-малка степен - от CYP2D6. Други CYP450 изоензими, които участват в метаболизма на карведилол, са CYP3A4, CYP2E1 и CYP2C19. Максималната плазмена концентрация на R-карведилол в плазмата е приблизително два пъти по-висока от концентрацията на S-карведилол. R-енантиомерът се метаболизира предимно чрез хидроксилиране. При бавните метаболитатори на CYP2D6 може да настъпи повишаване на концентрацията на карведилол в плазмата, главно на R-енантиомера, което води до повишаване на алфа-блокиращата активност.

#### *Елиминиране*

Средното време на полуелиминиране на карведилол е между 6 и 10 часа. Плазменният клирънс е приблизително 590 ml/min. Елиминирането става предимно чрез жлъчката. Екскрецията става чрез изпражненията. Малка част се елиминира през бъбреците под формата на метаболити.

#### *Специални популации*

- Старческа възраст: Фармакокинетиката на карведилол зависи от възрастта. Плазмените нива на карведилол са около 50% по-високи при хора в старческа възраст, отколкото при млади хора.
- Чернодробно увреждане: При проучване, в което участват пациенти с чернодробна цироза, бионаличността на карведилол е четири пъти по-висока и максималната плазмена концентрация е пет пъти по-висока и обемът на разпределение е три пъти по-висок, отколкото при здрави участници.
- Нарушена бъбречна функция: При някои пациенти с хипертония и с умерено (креатининов клирънс 20-30 ml/min) или тежко (креатининов клирънс под 20 ml/min) бъбречно увреждане се наблюдава повишаване на плазмените концентрации на карведилол с около 40-55% в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Обаче е налице голяма вариабилност при резултатите.

#### *Ивабрадин*

При физиологични условия ивабрадин се освобождава бързо от таблетките и има висока водоразтворимост (>10 mg/ml). Ивабрадин представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин е идентифициран като главен активен метаболит при човека.

#### *Абсорбция и бионаличност*

Ивабрадинът се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с достигане на пикови плазмени концентрации около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40%, поради ефекта на първо преминаване в червата и черния дроб.

Храната забавя абсорбцията с около 1 час и повишава плазмената експозиция с 20 до 30%. Приемът на таблетката по време на хранене се препоръчва, за да се намалят интраиндивидуалните промени в експозицията (вж. точка 4.2).

#### *Разпределение*

Около 70% от ивабрадина се свързва с плазмените белтъци и обемът му на разпределение при стационарно състояние при пациентите е почти 100 l. Максимална плазмена концентрация след хронично прилагане в препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV=39%). Средната стационарна плазмена концентрация е 10 ng/ml (CV=38%).



### *Биотрансформация*

Ивабрадин се метаболизира главно от черния дроб и червата само чрез окисление от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Главният активен метаболит е N-дезметилираният дериват (S 18982) с експозиция около 40% от тази на изходното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит също включва CYP3A4. Ивабрадин има нисък афинитет към CYP3A4, не води до клинично значима индукция или инхибиция на CYP3A4 и, следователно, е малко вероятно да промени метаболизма или плазмената концентрация на субстратите на CYP3A4. Напротив, мощните инхибитори и индуктори могат значително да засегнат плазмените концентрации на ивабрадин (вж. точка 4.5)

### *Елиминиране*

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот 11 часа. Тоталният клирънс е почти 400 ml/min, а бъбречният клирънс е около 70 ml/min. Екскрецията на метаболитите се осъществява в сходна степен чрез изпражненията и урината. Около 4% от пероралната доза се екскретира в непроменен вид в урината.

### *Линейност/нелинейност*

Кинетиката на ивабрадина е линейна в пероралния дозови интервал от 0,5 - 24 mg.

### *Специални популации*

- Старческа възраст: не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и  $C_{max}$ ) между по-възрастни ( $\geq 65$  години) или много възрастни пациенти ( $\geq 75$  години) и общата популация. (вж. точка 4.2).
- Бъбречно увреждане: Влиянието на бъбречната недостатъчност (креатининов клирънс от 15 до 60 ml/min) върху фармакокинетиката на ивабрадин е минимално във връзка с ниския принос на бъбречния клирънс (около 20%) към общата елиминация както на ивабрадин, така и на главния му метаболит S 18982 (вж. точка 4.2).
- Чернодробно увреждане: при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh скор до 7) AUC на несвързания ивабрадин и главния активен метаболит са били с около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална чернодробна функция. Данните са недостатъчни, за да се направят изводи при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.3).
- Педиатрична популация: Фармакокинетичният профил на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобен на фармакокинетиката, описана при възрастни, когато се прилага схема за титриране на дозата, базирана от възраст и тегло.

### *Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)*

Анализът на връзката между фармакокинетика и фармакодинамика е показал, че сърдечната честота намалява почти линейно с повишаване на плазмената концентрация на ивабрадина и на S 18982 в дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни CYP3A4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижено на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). Връзката ФК-ФД на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобна на връзката ФК-ФД, описана при възрастни.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани предклинични проучвания върху Каривалан.

### *Карведилол:*

Неклиничните проучвания не показват особен риск за хора на базата на комбинационните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. При проучвания за репродуктивна токсичност при първата седмица след раждането са наблюдавани нарушен фертилитет, ембриотоксичност (повишена пост-имплантационна



загуба, намалено телесно тегло на фетуса и забавено костно развитие) и повишена неонатална смъртност.

#### **Ивабрадин:**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата с експозиции, близки до терапевтичните дози, е била наблюдавана по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци.

При кучета, на които е даван ивабрадин (в дози от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) в продължение на една година, е наблюдавано обратимо изменение на ретиналната функция, но то не е било свързано с никакви увреждания на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризиращо-активирани  $I_h$  токове в ретината, които са много сходни с  $I_f$  тока на сърдечния пейсмейкър. Други дългосрочни проучвания с многократно дози и проучвания за карциногенност не са довели до разкриване на клинично значими промени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Сърцевина на таблетката:*

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Малтодекстрин

Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

#### *Филмиращо покритие на таблетките:*

Глицерол (E422)

Хипромелоза (E464)

Магнезиев стеарат (E470b)

Титанов диоксид (E 171)

Жълт железен оксид (E172) (за 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg и 25/7,5 mg)

Макрогол 6000 (E1521)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**



PVC/PVDC/алуминиев блистер, опакован в картонени кутии:  
Календарни опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 98 или 112 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Каривалан 6,25 mg/5 mg – рег.№ 20170058/14.02.2017  
Каривалан 6,25 mg/7,5 mg – рег.№ 20170059/14.02.2017  
Каривалан 12,5 mg/5 mg – рег.№ 20170060/14.02.2017  
Каривалан 12,5 mg/7,5 mg – рег.№ 20170061/14.02.2017  
Каривалан 25 mg/5 mg – рег.№ 20170062/14.02.2017  
Каривалан 25 mg/7,5 mg – рег.№ 20170063/14.02.2017

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14.02.2017 г.  
Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА** 02.2017

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата

