SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prescoriel 6,25 mg/5 mg potahované tablety
Prescoriel 6,25 mg/7,5 mg potahované tablety
Prescoriel 12,5 mg/5 mg potahované tablety
Prescoriel 12,5 mg/7,5 mg potahované tablety
Prescoriel 25 mg/5 mg potahované tablety
Prescoriel 25 mg/7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 6,25 mg a ivabradinum 5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).
Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 6,25 mg a ivabradinum 7,5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).
Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 12,5 mg a ivabradinum 5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).
Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 12,5 mg a ivabradinum 7,5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).
Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 25 mg a ivabradinum 5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).
Jedna potahovaná tableta obsahuje carvedilolum 25 mg a ivabradinum 7,5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy (68,055 mg v přípravku Prescoriel 6,25/5 mg, 65,360 mg v přípravku Prescoriel 6,25/7,5 mg, 78,710 mg v přípravku Prescoriel 12,5/5 mg, 76,015 mg v přípravku Prescoriel 12,5/7,5 mg, 85,530 mg v přípravku Prescoriel 25/5 mg a 82,835 mg v přípravku Prescoriel 25/7,5 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, šestihranná potahovaná tableta (6,25/5 mg) (nejdelší úhlopříčka 7,3 mm) s vyraženým CI2 na jedné straně a na druhé straně.
Žlutá, šestihranná potahovaná tableta (6,25/7,5 mg) (nejdelší úhlopříčka 7,3 mm) s vyraženým CI3 na jedné straně a na druhé straně.
Bílá, oválná potahovaná tableta (12,5/5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s vyraženým CI4 na jedné straně a na druhé straně.
Žlutá, oválná potahovaná tableta (12,5/7,5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s vyraženým CI5 na jedné straně a na druhé straně.
Bílá, osmihranná potahovaná tableta (25/5 mg) (průměr 7,8 mm) s vyraženým CI6 na jedné straně a na druhé straně.
Žlutá, osmihranná potahovaná tableta (25/7,5 mg) (průměr 7,8 mm) s vyraženým CI7 na jedné straně a na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prescoriel je indikován jako substituční léčba u dospělých s normálním sinusovým rytmem, kteří jsou již kontrolováni ivabradinem a karvedilolem, podávanými současně ve stejné dávce k:

- symptomatické léčbě stabilní anginy pectoris u pacientů s ischemickou chorobou srdeční,
- léčbě chronického srdečního selhání (třídy NYHA II-IV) se systolickou dysfunkcí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Prescoriel je jedna tableta dvakrát denně, jedna ráno a jedna večer.

Přípravek Prescoriel se má používat pouze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých léčivých látek podávaných současně a u nichž jsou karvedilol a ivabradin podávány v optimální dávce.

Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě.

Pokud je zapotřebí změna dávkování, potřebnou úpravu je třeba provádět s jednotlivými složkami karvedilolu a ivabradinu, tak, aby pacient zůstal na optimální dávce karvedilolu a ivabradinu. Doporučuje se, aby rozhodnutí o titraci léčby bylo provedeno na základě dostupných opakovaných měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantního 24hodinového monitorování.

Pokud se během léčby tepová frekvence v klidu sníží pod 50 tepů za minutu, nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii jako závratě, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů za použití jednotlivých složek karvedilolu a ivabradinu, aby se zajistilo udržení pacienta na optimální dávce karvedilolu a ivabradinu. Po snížení dávky je třeba monitorovat srdeční frekvenci (viz bod 4.4). Pokud i po snížení dávky zůstává srdeční frekvence nižší než 50 tepů za minutu nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie, léčba musí být ukončena.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s renální insuficiencí s clearance kreatininu nad 15 ml/min a STK > 100 mmHg není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Nejsou k dispozici údaje od pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min. Jako bezpečnostní opatření má být přípravek Prescoriel u pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min používán s opatrností.

U pacientů s chronickým srdečním selháním a STK <100 mmHg se doporučuje monitorování renálních funkcí.

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater může být nutná úprava dávkování.
U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnosti (viz body 4.4 a 5.2).
Použití přípravku Prescoriel je kontraindikováno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Starší pacienti
Přípravek Prescoriel je možno s opatrností podávat starším pacientům (viz 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Prescoriel u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se přípravku Prescoriel. Údaje týkající se ivabradinu jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Perorální podání.
Přípravek Prescoriel se má užívat perorálně dvakrát denně při jídle (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné betablokátory nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Závažná porucha funkce jater;
- Akutní nebo nestabilní/dekompenzované srdeční selhání;
- Nestabilní angina pectoris;
- Prinzmetalova angina pectoris;
- AV blokáda 2. a 3. stupně;
- Sick sinus syndrom (zahrnující sino-atriální blokádu);
- Symptomatická nebo závažná bradykardie (< 50 tepů/min);
- Akutní infarkt myokardu;
- Kardiogenní šok;
- Závislost na kardiostimulátoru (srdeční frekvence udávaná výhradně kardiostimulátorem);
- Závažné periferní cévní onemocnění (např. Raynaudův syndrom);
- Závažná hypotenze (systolický arteriální krevní tlak < 90/50 mmHg, diastolický arteriální krevní tlak < 50 mmHg);
- Chronická obstrukční plicní nemoc spojená s bronchiální obstrukcí;
- Závažný bronchospasmus nebo astma v anamnéze;
- Metabolická acidóza;
- Neléčený feochromocytom;
- Kombinace s verapamilem nebo diltiazemem, což jsou středně silné inhibitory CYP3A4, které snižují srdeční frekvenci (viz bod 4.5);
- Kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4, jako jsou azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidová antibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon (viz body 4.5 a 5.2);
- Těhotenství, kojení a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Nedostatečný přínos na klinické výsledky u pacientů se symptomatickou chronickou stabilní anginou pectoris
Přípravek Prescoriel je indikován pouze k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris, protože ivabradin nemá příznivý vliv na kardiovaskulární výsledky (např. infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) (viz bod 5.1).

Měření srdeční frekvence
Jelikož srdeční frekvence může mít významné výkyvy v průběhu času, je třeba zvážit opakované měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantní 24hodinové monitorování pro určení klidové srdeční frekvence u pacientů již léčených ivabradinem, u nichž se uvažuje o titraci dávky. Platí to i pro pacienty s nízkou srdeční frekvencí, zejména pokud srdeční frekvence klesne pod 50 tepů za minutu, nebo po snížení dávky (viz bod 4.2).

Srdeční arytmie
Ivabradin není účinný v léčbě nebo prevenci srdečních arytmií a pravděpodobně ztrácí svou účinnost, pokud se objeví tachyarytmie (např. ventrikulární nebo supraventrikulární tachykardie). Přípravek Prescoriel proto není doporučován u pacientů s fibrilací síní nebo jinými srdečními arytmiemi, které zasahují do funkce sinusového uzlu.

U pacientů léčených ivabradinem je vyšší riziko vzniku fibrilace síní (viz bod 4.8). Fibrilace síní byla častější u pacientů, kteří souběžně užívali amiodaron nebo silná antiarytmika I. třídy. Doporučuje se pravidelně klinicky monitorovat pacienty léčené ivabradinem ohledně výskytu fibrilace síní (trvalé nebo

paroxysmální), což má také zahrnovat monitoring EKG, pokud je klinicky indikováno (např. v případě exacerbace anginy pectoris, palpitací, nepravidelného pulsu).
Pacienti mají být informováni o projevech a příznacích atriální fibrilace mají být poučeni, aby při jejich výskytu kontaktovali svého lékaře.
Pokud se během léčby objeví fibrilace síní, je třeba pečlivě přehodnotit poměr přínosů a rizik při pokračování léčby přípravkem Prescoriel.

Pacienti s chronickým srdečním selháním s poruchami intraventrikulárního vedení (blokáda levého Tawarova raménka, blokáda pravého Tawarova raménka) a komorovou dyssynchronií mají být pečlivě sledováni.

Použití u pacientů s nízkou tepovou frekvencí
Léčba přípravkem Prescoriel nesmí být zahajována u pacientů s klidovou tepovou frekvencí před léčbou pod 50 tepů za minutu (viz bod 4.3).
Pokud se během léčby přípravkem Prescoriel tepová frekvence v klidu trvale sníží pod 50 tepů za minutu nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii, jako jsou závratě, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů za použití jednotlivých složek, aby se zajistilo udržení pacienta na optimální dávce karvedilolu a ivabradinu, nebo má být léčba ukončena (viz bod 4.2).

Kombinace s blokátory kalciových kanálů
Současné podávání přípravku Prescoriel s blokátory kalciového kanálu snižujícími tepovou frekvenci, jako je verapamil nebo diltiazem, je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Při kombinaci ivabradinu s nitráty a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu, jako je amlodipin, nebyly zjištěny problémy týkající se bezpečnosti. Dodatečná účinnost ivabradinu v kombinaci s blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Chronické srdeční selhání
Pro zvážení léčby přípravkem Prescoriel musí být srdeční selhání stabilní. Přípravek Prescoriel se nedoporučuje u pacientů se srdečním selháním s funkční klasifikací NYHA IV vzhledem k omezenému množství údajů u této populace pacientů.
Opatrnosti je zapotřebí při použití přípravku Prescoriel v kombinaci s digitalisovými glykosidy, jelikož tyto přípravky mohou stejně jako karvedilol zpomalit AV vedení (viz bod 4.5).

Cévní mozková příhoda
Použití přípravku Prescoriel se nedoporučuje bezprostředně po cévní mozkové příhodě, protože nejsou k dispozici údaje týkající se ivabradinu za těchto situací.

Vizuální funkce
Ivabradin ovlivňuje retinální funkci. Doposud nebyl zaznamenán toxický účinek dlouhodobé léčby ivabradinem na retinu (viz bod 5.1). Pokud se objeví jakékoli neočekávané zhoršení vizuálních funkcí, má být zváženo ukončení léčby. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s retinitis pigmentosa.

<u>Opatření pro použití</u>

Ukončení léčby
Léčba ivabradinem může být v případě potřeby přerušena, nicméně léčba betablokátory nemá být ukončována náhle, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Ukončení léčby přípravkem Prescoriel má být ihned následováno podáváním samostatných tablet karvedilolu, čímž se zajistí, že pacient bude udržován na optimální dávce karvedilolu. Dávkování samotného karvedilolu má být snižováno postupně, např. snižováním dávky o polovinu každé tři dny. Je-li to nutné, má být současně zahájena náhradní léčba. Pokud se u pacienta objeví jakékoli příznaky, dávka má být snižována pomaleji.

Renální funkce u městnavého srdečního selhání
Reverzibilní zhoršení renální funkce bylo pozorováno během léčby karvedilolem u pacientů s chronickým srdečním selháním s nízkým arteriálním krevním tlakem (STK < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdeční a difuzním cévním onemocněním, a/nebo se stávající renální insuficiencí.
Pacienti s hypotenzí

Údaje týkající se ivabradinu u pacientů s mírnou až středně závažnou hypotenzí jsou omezené, proto má být ivabradin u těchto pacientů používán s opatrností. Přípravek Prescoriel je kontraindikován u pacientů se závažnou hypotenzí (systolický arteriální krevní tlak < 90 mmHg, diastolický arteriální krevní tlak < 50 mmHg) (viz bod 4.3).

Fibrilace síní - srdeční arytmie
Pokud je u pacientů léčených ivabradinem zahajována farmakologická kardioverze, nebylo prokázáno riziko (nadměrné) bradykardie při návratu k sinusovému rytmu. Nicméně vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečné údaje, neurgentní DC-kardioverze by měla být zvažována až za 24 hodin po poslední dávce přípravku Prescoriel.

Použití u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval
Přípravek Prescoriel nemá být používán u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval (viz bod 4.5). Pokud se taková kombinace jeví jako nezbytná, je zapotřebí pečlivě sledovat srdeční funkce. Snížení tepové frekvence způsobené ivabradinem může vyvolat prodloužení intervalu QT, což může způsobit závažné arytmie, zejména *Torsade de pointes*.

Pacienti s hypertenzí vyžadující změnu léčby krevního tlaku
Ve studii SHIFT zaznamenalo více pacientů epizody zvýšeného krevního tlaku během léčby ivabradinem (7,1 %) v porovnání s pacienty léčenými placebem (6,1 %). Tyto epizody se nejčastěji vyskytovaly krátce po změně léčby krevního tlaku, byly přechodné a neovlivnily účinek léčby ivabradinem. Pokud u pacientů s chronickým srdečním selháním léčených ivabradinem dochází ke změně léčby, je třeba monitorovat krevní tlak ve vhodném intervalu.

Pacienti s onemocněním diabetes mellitus
Karvedilol může maskovat symptomy a projevy akutní hypoglykemie. U pacientů s onemocněním diabetes mellitus a srdečním selháním se ve spojitosti s léčbou karvedilolem může příležitostně vyskytnout narušení kontroly glykemie. Při podávání přípravku Prescoriel pacientům s onemocněním diabetes mellitus je zapotřebí pečlivé sledování formou pravidelného měření glykemie a úpravy antidiabetické léčby, bude-li to nutné (viz bod 4.5).

Periferní cévní onemocnění
Přípravek Prescoriel má být používán s opatrností u pacientů s periferním cévním onemocněním, neboť betablokátory mohou spustit nebo zhoršit symptomy tohoto onemocnění. Totéž platí pro pacienty s Raynaudovým syndromem, jelikož může dojít k exacerbaci nebo zhoršení symptomů. Přípravek Prescoriel je kontraindikován v případě závažného periferního cévního onemocnění (viz bod 4.3).

Celková anestezie a velké operace
Betablokátory snižují riziko arytmií během anestezie, ale riziko hypotenze se může zvýšit. Je tudíž zapotřebí opatrnosti při použití určitých anestetik z důvodu negativních synergických, inotropních účinků karvedilolu a anestetik (viz bod 4.5).

Tyreotoxikóza/hypertyreóza
Betablokátory, jako je karvedilol, mohou maskovat symptomy hypertyreózy a tyreotoxikózy.

Kontaktní čočky
Pacienti používající kontaktní čočky, kteří jsou léčeni přípravkem Prescoriel, mají být poučeni o možnosti snížené lakrimace způsobené karvedilolem obsaženým v přípravku.

Hypersenzitivita
Přípravek Prescoriel má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou závažných hypersenzitivních reakcí a u pacientů podstupujících desenzibilizační léčbu, neboť betablokátory, jako je karvedilol, mohou zvýšit citlivost k alergenům a závažnost anafylaktických reakcí.

Psoriáza
U pacientů s psoriázou nebo s psoriázou v anamnéze spojenou s terapií betablokátory má být přípravek Prescoriel předepsán až po pečlivém posouzení jeho rizik a přínosů, neboť betablokátory mohou zhoršit kožní reakce.

Feochromocytom
U pacientů s feochromocytomem je nutno podat alfablokátor před použitím betablokátoru. Přestože karvedilol má jak alfa-, tak beta-blokující farmakologický účinek, neexistují údaje týkající se jeho používání za těchto podmínek. Proto je při předepisování přípravku Prescoriel pacientům, u nichž je podezření na feochromocytom, nutná opatrnost.

Další opatření
Protože existují jen omezené klinické zkušenosti, karvedilol se nemá podávat pacientům s labilní nebo sekundární hypertenzí, ortostatickou hypotenzí, akutní myokarditidou, hemodynamicky významnou stenózou srdečních chlopní nebo výtokového traktu komory, konečným stadiem onemocnění periferních arterií a se současnou léčbou antagonistou α1-receptoru nebo agonistou α2- receptoru.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studii interakcí prováděné na zdravých dobrovolnících nebyly zaznamenány žádné interakce mezi karvedilolem a ivabradinem. Informace, které jsou dostupné ohledně interakcí jednotlivých složek s jinými přípravky, jsou uvedeny níže.

Ivabradin je metabolizován pouze prostřednictvím CYP3A4 a je velmi slabým inhibitorem tohoto cytochromu. Bylo prokázáno, že ivabradin nemá vliv na metabolismus a plazmatické koncentrace dalších substrátů CYP3A4 (slabé, středně silné a silné inhibitory). Inhibitory a induktory CYP3A4 mohou vést k interakci s ivabradinem a ovlivňovat jeho metabolismus a farmakokinetiku v klinicky významném rozsahu. Studie lékových interakcí prokázaly, že inhibitory CYP3A4 zvyšují plazmatické koncentrace ivabradinu, zatímco induktory je snižují. Zvýšené plazmatické koncentrace ivabradinu mohou být spojeny s rizikem nadměrné bradykardie (viz bod 4.4).

Karvedilol je substrátem i inhibitorem P-glykoproteinu. Proto je možné, že biologická dostupnost léků, které jsou transportovány P-glykoproteinem, bude zvýšena při současném podávání karvedilolu. Kromě toho biologická dostupnost karvedilolu může být ovlivněna induktory nebo inhibitory P-glykoproteinu.

Jak inhibitory, tak induktory izoenzymů CYP2D6 a CYP2C9 mohou ovlivnit systémový a presystémový metabolismus karvedilolu stereoselektivním způsobem, kdy může dojít ke snížení nebo zvýšení plazmatické koncentrace R- a S-karvedilolu (viz bod 5.2).

Některé typy interakcí, které byly pozorovány u pacientů nebo zdravých subjektů, jsou uvedeny v následující tabulce. Tento výčet však není kompletní.

Souběžné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Známé interakce s přípravkem	**Složka**	**Interakce s jiným léčivým přípravkem**
Silné inhibitory CYP3A4 (azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin per os, josamycin, telithromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon)	Ivabradin *Současné použití je kontraindikováno*	Farmakokinetická interakce: Současné používání ivabradinu se silnými inhibitory CYP3A4 je kontraindikováno. Silné inhibitory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jednou denně) a josamycin (1 g dvakrát denně) zvýšily průměrnou plazmatickou expozici ivabradinu sedmi až osminásobně *(viz bod 4.3).*
	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Pacienti léčení přípravky inhibujícími enzymy cytochromu P450 (např. cimetidin, fluoxetin, verapamil, ketokonazol, haloperidol, erythromycin) mají být při současné léčbě karvedilolem pečlivě sledováni.
Středně silné inhibitory CYP3A4 (diltiazem, verapamil)	Ivabradin *Současné použití je kontraindikováno*	Farmakokinetická a farmakodynamická interakce: Specifické studie interakcí u zdravých dobrovolníků a pacientů ukázaly, že kombinace ivabradinu s látkami snižujícími tepovou frekvenci, diltiazemem nebo verapamilem, vedla ke zvýšené expozici ivabradinu (2-3násobné zvýšení AUC) a k dalšímu snížení tepové frekvence o 5 tepů za minutu (viz bod 4.3).
	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Izolované případy poruch vedení (vzácně s hemodynamickými účinky) byly pozorovány v případě, že byl karvedilol podáván s diltiazemem, verapamilem. Podobně jako u jiných betablokátorů, pokud má být karvedilol perorálně podáván současně s blokátory kalciových kanálů verapamilového nebo diltiazemového typu, doporučuje se monitorování EKG a krevního tlaku, jelikož současné podávání karvedilolu s těmito látkami může zvýšit riziko poruch AV vedení.

Nedoporučené současné podávání (viz bod 4.4):

Známé interakce s přípravkem	**Složka**	**Interakce s jiným léčivým přípravkem**
Přípravky prodlužující QT interval Kardiovaskulární přípravky prodlužující QT interval (např. chinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron). Nekardiovaskulární přípravky prodlužující QT interval (např. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflochin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenózní erythromycin).	Ivabradin *Současné podávání se nedoporučuje*	Současnému podávání kardiovaskulárních a nekardiovaskulárních léčivých přípravků prodlužujících QT interval a ivabradinu je třeba se vyhnout, protože prodloužení QT intervalu může být znovu vyvoláno snížením tepové frekvence. Pokud se taková kombinace jeví jako nezbytná, je zapotřebí pečlivé sledování srdeční funkce (viz bod 4.4).
	Karvedilol *Současné podávání s amiodaronem s opatrností*	U pacientů se srdečním selháním amiodaron snižuje clearance S-karvedilolu, nejpravděpodobněji v důsledku inhibice CYP2C9. Průměrná plazmatická koncetrace R-karvedilolu zůstává nezměněna. V důsledku toho existuje potenciální riziko

Známé interakce s přípravkem	Složka	Interakce s jiným léčivým přípravkem
		zvýšení beta-blokády v důsledku zvýšení plazmatické koncentrace S-karvedilolu. Izolované případy poruch vedení (vzácně s hemodynamickým účinkem) byly pozorovány, pokud byl karvedilol podáván spolu s amiodaronem. Současné podávání karvedilolu a amiodaronu (perorální) musí být pečlivě monitorováno, neboť krátce po zahájení léčby betablokátory (jako je karvedilol) s amiodaronem byla hlášena bradykardie, srdeční zástava a komorová fibrilace.
Intravenózní antiarytmika (jiná než verapamil, diltiazem)	Karvedilol *Současné podávání se nedoporučuje*	Existuje riziko srdečního selhání v případě současného intravenózního podávání antiarytmik třídy Ia nebo Ic společně s karvedilolem. Současné podávání betablokátorů s tímto typem látek má být pečlivě monitorováno.
Grapefruitová šťáva	Ivabradin *Současné podávání se nedoporučuje*	Expozice ivabradinu byla dvojnásobně zvýšena po současném podání s grapefruitovou šťávou. Proto je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitové šťávy.

Současné podávání s opatrností:

Známé interakce s přípravkem	Složka	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Středně silné inhibitory CYP3A4 (jiné než diltiazem, verapamil) např. flukonazol	Ivabradin *Současné podávání s opatrností*	Současné podávání ivabradinu s jinými středně silnými inhibitory CYP3A4 i (např. flukonazol) lze zvážit v úvodní dávce 2,5 mg dvakrát denně a je-li klidová tepová frekvence nad 70 tepů za minutu, za monitorování tepové frekvence.
Induktory enzmyů cytochromu P450	Ivabradin *Současné podávání s opatrností*	Induktory CYP3A4: Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, barbituráty, fenytoin, *Hypericum perforatum* [třezalka tečkovaná]) mohou snížit expozici a aktivitu ivabradinu. Současné použití léčiv indukujících CYP3A4 může vyžadovat úpravu dávky ivabradinu. Bylo prokázáno, že kombinace ivabradinu 10 mg dvakrát denně s třezalkou tečkovanou snižuje AUC ivabradinu o polovinu. Používání třezalky tečkované má být během léčby ivabradinem omezeno.
	Karvedilol *Současné podávání s rifampicinem s opatrností*	Ve studii na 12 zdravých dobrovolnících, kterým byl podáván rifampicin s karvedilolem, došlo ke snížení plazmatických koncentrací karvedilolu asi o 70 %, nejpravděpodobněji v důsledku indukce P-glykoproteinu. To vedlo ke snížení střevní absorpce karvedilolu a antihypertenzivního účinku.
Cimetidin	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Cimetidin zvýšil AUC karvedilolu asi o 30 %, ale nezpůsobil změnu C_{max}. Opatrnost může být nutná u pacientů užívajících inhibitory oxidázy smíšené funkce, např.

Známé interakce s přípravkem	Složka	Interakce s jiným léčivým přípravkem
		cimetidinu, neboť sérové hladiny karvedilolu mohou být zvýšeny. Nicméně vzhledem k relativně malému účinku cimetidinu na lékové hladiny karvedilolu je pravděpodobnost jakékoli klinicky významné interakce minimální.
Fluoxetin	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	V randomizované, zkřížené studii u 10 pacientů se srdečním selháním vedlo současné podávání karvedilolu s fluoxetinem, silným inhibitorem CYP2D6, ke stereo-selektivní inhibici metabolismu karvedilolu se 77% zvýšením průměrné AUC R(+) enanciomeru. Nebyly však zaznamenány žádné rozdíly mezi terapeutickými skupinami v nežádoucích příhodách, arteriálním krevním tlaku nebo tepové frekvenci.
Srdeční glykosidy (digoxin, digitoxin)	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Koncentrace digoxinu a digitoxinu jsou zvýšeny při současném podávání digoxinu a karvedilolu. Digoxin, digitoxin a karvedilol prodlužují dobu AV vedení, proto se doporučuje zvýšené monitorování hladin digoxinu při zahájení léčby, úpravě dávky nebo ukončení léčby přípravkem Prescoriel.
Cyklosporin	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Dvě studie u pacientů po transplantaci ledvin a srdce užívajících perorální cyklosporin ukázaly zvýšení plazmatické koncentrace cyklosporinu po nasazení karvedilolu. Karvedilol zřejmě zvyšuje absorpci perorálně podávaného cyklosporinu inhibicí aktivity P-glykoproteinu ve střevě. K zachování terapeutických hladin bylo asi u 30 % pacientů nutné snížit dávky cyklosporinu, někteří pacienti však nevyžadovali úpravu dávky. Průměrně se dávka u těchto pacientů snížila asi o 20 %. Vzhledem ke značné individuální variabilitě dávky u těchto pacientů se doporučuje, aby byly po zahájení léčby přípravkem Prescoriel pečlivě sledovány koncentrace cyklosporinu a aby dávka cyklosporinu byla adekvátně upravena. Při intravenózním podání cyklosporinu se neočekává žádná interakce s karvedilolem.
Insulin nebo perorální antidiabetika	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Léky s beta-blokujícím účinkem mohou zvýšit hypoglykemické účinky insulinu a perorálních antidiabetik. Symptomy hypoglykemie (zejména tachykardie a palpitace) mohou být maskovány nebo oslabeny. Proto je u pacientů užívajících insulin nebo perorální antidiabetika zapotřebí pečlivě monitorovat krevní hladiny glukózy.
Látky tlumící katecholaminy	Karvedilol *Současné podávání s*	Pacienti užívající betablokátor (např. karvedilol) a léčivé přípravky tlumící

Známé interakce s přípravkem	Složka	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	opatrností	katecholaminy (např. reserpin, guanetidin, methyldopu, guanfacin a inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B)) mají být pečlivě sledováni na příznaky hypotenze a/nebo závažné bradykardie.
Klonidin	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Současné podávání klonidinu s betablokátory (jako je karvedilol) může zesílit účinky na snížení krevní tlaku a tepové frekvence. Pokud má být současná léčba betablokátory a klonidinem ukončena, betablokátor má být vysazen jako první. Terapie klonidinem může být ukončena za několik dnů poté za postupného snižování dávky.
Dihydropyridin	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Současné podávání dihydropyridinů a karvedilolu má být pečlivě monitorováno, neboť v těchto případech bylo hlášeno srdeční selhání a závažná hypotenze.
Anestetika	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Během anestezie se doporučuje pečlivé monitorování vitálních ukazatelů vzhledem k synergistickým, negativním, inotropním a hypotenzním účinkům karvedilolu a anestetik.
Beta-agonistická bronchodilatancia	Karvedilol *Současné podávání s opatrností*	Nekardioselektivní betablokátory antagonizují bronchodilatační účinky agonistů beta-receptorů. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni.
Draslík-šetřící diuretika (thiazidová diuretika a kličková diuretika)	Ivabradin *Současné podávání s opatrností*	Hypokalemie může zvýšit riziko arytmie. Protože ivabradin může vyvolat bradykardii, výsledná kombinace hypokalemie a bradykardie je predisponujícím faktorem vzniku závažných arytmií, zejména u pacientů se syndromem dlouhého QT, bez ohledu na to, jestli je vrozený nebo lékem vyvolaný.

Současné použití má být zváženo (v souvislosti s karvedilolem):

Známé interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Antihypertenziva	Stejně jako jiné látky s beta-blokujícím účinkem, karvedilol může zesílit účinek jiných současně používaných léků s antihypertenzním účinkem (např. antagonistů alfa1-receptorů) nebo léků, které mají hypotenzi jako součást profilu nežádoucích účinků.
Nesteroidní antiflogistika (NSAID)	Současné podávání NSAID a betablokátorů může vést ke zvýšení krevního tlaku a snížení schopnosti kontrolovat krevní tlak. Antihypertenzní účinek karvedilolu se snižuje v důsledku retence vody a sodíku.
Estrogeny a kortikosteroidy	Antihypertenzní účinek karvedilolu může být snížen kvůli retenci vody a sodíku u pacientů se stabilizovaným krevním tlakem, kteří jsou navíc léčeni estrogeny nebo kortikosteroidy.
Nitráty	Nitráty zvyšují hypotenzní účinek.

Známé interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Sympatomimetika s alfa-mimetickým a beta-mimetickým účinkem	Sympatomimetika s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinky zvyšují riziko hypotenze a nadměrné bradykardie.
Ergotamin	Zvýšení vasokonstrikce.
Látky blokující neuromuskulární činnosti	Zvýšení neuromuskulární blokády.
Betablokátory ve formě očních kapek	Současné použití karvedilolu s jinými betablokátory ve formě očních kapek může vyvolat zvýšení nežádoucích účinků, neboť betablokátory představují významné riziko nadměrné bradykardie.
Barbituráty	Současné podávání karvedilolu s barbituráty může snížit účinnost karvedilolu v důsledku indukce enzymů.

Specifické studie lékových interakcí neprokázaly klinicky významné účinky následujících léčivých přípravků na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradinu: inhibitory protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitory HMG CoA reduktázy (simvastatin), blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu (amlodipin, lacidipin), digoxin a warfarin. Navíc nebyl pozorován klinicky významný efekt ivabradinu na farmakokinetiku simvastatinu, amlodipinu, lacidipinu, na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxinu, warfarinu ani na farmakodynamiku kyseliny acetylsalicylové.

V pivotních klinických studiích III. fáze byly následující léčivé přípravky rutinně kombinovány s ivabradinem, aniž by byla ovlivněna bezpečnost: inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, antagonisté angiotensinu II, betablokátory, diuretika, antagonisté aldosteronu, krátkodobě a dlouhodobě působící nitráty, inhibitory HMG CoA reduktázy, fibráty, inhibitory protonové pumpy, perorální antidiabetika, kyselina acetylsalicylová a ostatní antiagregancia.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodnou antikoncepci (viz bod 4.3).

Těhotenství
Na základě dostupných údajů týkajících se jednotlivých složek je přípravek Prescoriel v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Nejsou k dispozici dostatečné údaje ohledně použití karvedilolu u těhotných žen. Experimentální studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko při použití u lidí není známo. Betablokátory snižují prokrvení placenty, což může způsobit intrauterinní úmrtí plodu, potrat a předčasný porod. Kromě toho může být plod a novorozenec ovlivněn nežádoucími účinky (zejména hypoglykemie a bradykardie, hypotenze, dýchací obtíže a hypotermie). Může se zvýšit riziko srdečních a plicních komplikací u novorozence v období po porodu.
Údaje o podávání ivabradinu těhotným ženám nejsou k dispozici nebo jsou omezené.

Studie na zvířatech s ivabradinem prokázaly reprodukční toxicitu. Tyto studie prokázaly embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení
Přípravek Prescoriel je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).
Studie na zvířatech ukazují, že se karvedilol nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Není známo, jestli se karvedilol vylučuje do lidského mateřského mléka.
Studie na zvířatech ukazují, že se ivabradin vylučuje do mateřského mléka. Ženy, které potřebují léčbu ivabradinem, mají ukončit kojení a zvolit jiný způsob výživy dítěte.

Fertilita
Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Prescoriel nejsou dostupné.
Studie s karvedilolem prokázaly narušení fertility u dospělých samic potkanů. Studie na potkanech s ivabradinem neprokázaly žádné účinky na fertilitu u samců ani samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Na základě dostupných údajů týkajících se jednotlivých složek může přípravek Prescoriel ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Vzhledem k variabilitě individuálních reakcí na karvedilol (jako je závrať, únava nebo snížení koncentrace) může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena. To zejména platí pro začátek léčby, při zvyšování dávky, při přechodu na nový přípravek nebo při souběžném užívání s alkoholem.

Ivabradin může ovlivnit schopnost pacienta řídit. Pacienty je třeba upozornit, že ivabradin může vyvolat přechodné světelné jevy (zejména fosfény). Tyto světelné jevy se mohou vyskytnout v situacích, kdy dochází k náhlým změnám intenzity světla, zejména při řízení v noci. Ivabradin nemá vliv na schopnost obsluhovat stroje. Nicméně v postmarketingové praxi byly hlášeny případy zhoršení schopnosti řídit následkem zrakových příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

U karvedilolu frekvence nežádoucích účinků není závislá na dávce, s výjimkou závrati, zrakových poruch a bradykardie.

U ivabradinu jsou nejčastější nežádoucí účinky, kterými jsou světelné jevy (fosfény) a bradykardie, závislé na dávce a souvisí s farmakologickým účinkem léčivého přípravku.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků
Během léčby karvedilolem a ivabradinem podávanými samostatně byly zaznamenány následující nežádoucí účinky, které jsou uváděny dle klasifikace MedDRA a řazeny podle následující frekvence:
Velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**	**Frekvence**	
		Karvedilol	**Ivabradin**
Infekce a infestace	Bronchitida	Časté	-
	Pneumonie	Časté	-
	Infekce horních cest dýchacích	Časté	-
	Infekce močových cest	Časté	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Časté	-
	Eosinofilie	-	Méně časté
	Trombocytopenie	Vzácné	-
	Leukopenie	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce (hypersenzitivita)	Velmi vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie	Časté	-
	Zhoršení kontroly glykemie (hyperglykemie nebo hypoglykemie) u pacientů s již existujícím diabetem	Časté	-
	Diabetes mellitus	Časté	-
	Hyperurikemie	-	Méně časté

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
Psychiatrické poruchy	Depresivní nálada, deprese	Časté	-
	Poruchy spánku, noční můry	Méně časté	-
	Zmatenost	Méně časté	-
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté	Časté
	Závratě	Velmi časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté
	Presynkopa	Méně časté	-
	Parestesie	Méně časté	-
	Světelné jevy (fosfény)	-	Velmi časté
	Porucha zraku	Časté	Méně časté
	Podráždění oka	Časté	-
	Rozmazané vidění	-	Časté
	Snížená tvorba slz	Časté	-
	Diplopie	-	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	-	Méně časté
Srdeční poruchy	Srdeční selhání	Velmi časté	-
	Bradykardie	Časté	Časté
	Plicní edém	Časté	-
	Edém (včetně generalizovaného a periferního edému a otoku oblasti genitálií a nohou, hypervolemie a retence tekutin)	Časté	-
	AV blokáda 1. stupně (prodloužený PQ interval na EKG)	-	Časté
	Komorové extrasystoly	-	Časté
	Fibrilace síní	-	Časté
	Angina pectoris	Méně časté	-
	Palpitace	-	Méně časté
	Supraventrikulární extrasystoly	-	Méně časté
	AV blokáda	Méně časté	-
	AV blokáda 2. stupně	-	Velmi vzácné
	AV blokáda 3. stupně	-	Velmi vzácné
	Sick sinus syndrom	-	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze	Velmi časté	Méně časté (možná v souvislosti s bradykardií)
	Posturální hypotenze	Časté	-
	Poruchy periferního oběhu (chladné končetiny, PVD, exacerbace intermitentní klaudikace a Raynaudův syndrom)	Časté	-
	Nekontrolovaný krevní tlak	-	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Méně časté
	Astma u predisponovaných pacientů	Časté	-
	Nazální kongesce	Vzácné	-
	Sípot	Vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Méně časté
	Bolest břicha	Časté	Méně časté*
	Zvracení	Časté	-
	Dyspepsie	Časté	-
	Zácpa	Méně časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Vzácné	-
Poruchy kůže a	Kožní reakce (jako např. alergický exantém,	Méně časté	-

MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
podkožní tkáně	dermatitida, kopřivka, pruritus a zvýšené pocení)		
	Reakce připomínající lichen planus, psoriáza nebo exantém připomínající psoriázu (vyskytující se po několika týdnech až letech od zahájení léčby). Stávající léze se mohou zhoršit.	Méně časté	-
	Alopecie	Méně časté	-
	Angioedém	-	Méně časté
	Vyrážka	-	Méně časté
	Erytém	-	Vzácné
	Pruritus	-	Vzácné
	Kopřivka	-	Vzácné
	Závažné kožní reakce (např. erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza)	Velmi vzácné	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest končetin	Časté	-
	Dna	Časté	-
	Svalové spazmy	-	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Renální selhání a abnormální renální funkce u pacientů s difuzním cévním onemocněním a/nebo primární renální insuficiencí	Časté	-
	Poruchy mikce	Časté	-
	Močová inkontinence u žen	Velmi vzácné	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava	Velmi časté	Méně časté
	Bolest	Časté	-
	Malátnost (možná související s bradykardií)	-	Vzácné
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Časté	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté
	Prodloužení QT intervalu na EKG	-	Méně časté
	Zvýšená hladina transamináz ALT, AST a GGT	Velmi vzácné	-
Poruchy reprodukčního systému a prsou	Impotence, erektilní dysfunkce	Méně časté	-

* Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Karvedilol
Závratě, synkopy, bolest hlavy a slabost jsou obvykle mírné a pravděpodobně se objeví na počátku léčby.

Srdeční selhání je často hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených placebem i karvedilolem (14,5 % a 15,4 %, u pacientů s dysfunkcí levé komory po akutním infarktu myokardu).

Reverzibilní zhoršení renální funkce bylo pozorováno při léčbě karvedilolem u pacientů s chronickým srdečním selháním a nízkým krevním tlakem, ischemickou chorobou srdeční a difúzním cévním onemocněním a/nebo sníženou funkcí ledvin (viz bod 4.4.).

Díky působení neselektivních betablokátorů je také možné, že se projeví skrytý diabetes, zatímco manifestní diabetes a regulace glukózy v krvi se mohou zhoršit. Během léčby karvedilolem může též dojít k mírnému narušení glukózové rovnováhy, nestává se to však často.

Karvedilol může způsobit močovou inkontinenci u žen. Tento problém ustoupí po ukončení léčby.

Ivabradin
Světelné jevy (fosfény) byly pozorovány u 14,5 % pacientů, popsané jako přechodné zvýšení jasu na omezené ploše zrakového pole. Obvykle jsou spouštěny náhlou změnou intenzity světla. Fosfény mohou také být popsány jako kruh stínu kolem osvětleného bodu (halo), rozložení obrazu (stroboskopické nebo kaleidoskopické efekty), barevné záblesky nebo mnohočetný obraz (retinální perzistence). Fosfény se obvykle objevují během prvních dvou měsíců léčby, poté se mohou vyskytnout opakovaně. Fosfény byly obecně hlášeny jako mírně až středně intenzivní. Všechny fosfény vymizely během léčby nebo po jejím ukončení, většina z nich (77,5 %) vymizela během léčby. Méně než 1 % pacientů změnilo své každodenní návyky nebo přerušilo léčbu v důsledku výskytu fosfénů.

Bradykardie byla hlášena u 3,3 % pacientů zejména během prvních 2 až 3 měsíců od zahájení léčby. 0,5 % pacientů mělo závažnou bradykardii nižší nebo rovno 40 tepů za minutu.

Ve studii SIGNIFY byla pozorována fibrilace síní u 5,3 % pacientů užívajících ivabradin v porovnání s 3,8 % ve skupině užívající placebo. V souhrnné analýze všech dvojitě zaslepených, kontrolovaných klinických studií fáze II/III v délce trvání nejméně 3 měsíců, které zahrnuly více než 40000 pacientů, byl výskyt fibrilace síní 4,86 % u pacientů léčených ivabradinem v porovnání s 4,08 % v kontrolní skupině, což odpovídá poměru rizik 1,26; 95% CI [1,15-1,39].

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje o předávkování přípravkem Prescoriel u lidí.

Symptomy

Související s karvedilolem
Předávkování může způsobit závažnou hypotenzi, bradykardii, srdeční selhání, kardiogenní šok a zástavu srdce. Mohou se rovněž vyskytnout respirační problémy, bronchospasmus, zvracení, útlum vědomí a generalizované záchvaty křečí.

Související s ivabradinem
Předávkování může vést k závažné a dlouhotrvající bradykardii (viz bod 4.8).

Léčba
Kromě všeobecných opatření mají být monitorovány a případně korigovány vitální funkce, v případě potřeby na jednotce intenzivní péče. Do 4 hodin po požití je možné absorpci karvedilolu v gastrointestinálním traktu snížit výplachem žaludku, aktivním uhlím a vyvoláním zvracení.

Pacienti mají být umístěni do polohy vleže. V případě závažné bradykardie, která má být léčena symptomaticky a na specializovaném pracovišti, je možno podat atropin v dávce 0,5 mg až 2 mg intravenózně (i.v.) a/nebo glukagon 1 až 10 mg i.v. (v případě potřeby následovaný pomalou i.v. infuzí v dávce 2 až 5 mg/hod). Na podporu ventrikulární funkce je doporučeno intravenózně podat glukagon nebo sympatomimetika (např. dobutamin, isoprenalin, orciprenalin a adrenalin, dle tělesné hmotnosti a účinku). V případě bradykardie se špatnou hemodynamickou tolerancí je možno zvážit symptomatickou léčbu zahrnující intravenózní beta-stimulující léčivé přípravky, jako je isoprenalin, a v případě potřeby je možno nasadit kardiostimulátor. Nadměrná hypotenze může být léčena podáním intravenózních tekutin.

Je-li zapotřebí pozitivní inotropní účinek, je možno zvážit podání inhibitorů fosfodiesterázy, např. milrinonu. V případě bradykardie rezistentní vůči léčbě může být nutné zavedení kardiostimulátoru. Pokud v profilu intoxikace dominuje periferní vasodilatace, má být podán norfenefrin nebo noradrenalin s kontinuálním monitorováním oběhu, v dávce 5 nebo 10 mikrogramů i.v., opakované dle odpovědi arteriálního krevního tlaku, nebo 5 mikrogramů za minutu infuzí titrované dle arteriálního krevního tlaku.

Při bronchospasmu mají být podána β-sympatomimetika (jako aerosol nebo intravenózně) nebo je možno intravenózně podat aminofylin pomalou injekcí nebo infuzí.

V případě křečí se doporučuje pomalá intravenózní injekce diazepamu nebo klonazepamu.

V případě závažného předávkování se symptomy šoku musí podpůrná léčba pokračovat dostatečně dlouhou dobu, neboť se dá očekávat prodloužení eliminačního poločasu a redistribuce karvedilolu z hlubších kompartmentů. Podpůrná léčba má proto pokračovat až do stabilizace stavu pacienta. Délka léčby závisí na závažnosti předávkování.

Karvedilol nelze eliminovat dialýzou, neboť léčivá látka není dialyzovatelná, zřejmě z důvodu vysoké vazby na proteiny krevní plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory, jiné kombinace, **ATC kód:** C07FX06

Karvedilol

Mechanismus účinku

Karvedilol je vazodilatační neselektivní betablokátor, který snižuje periferní cévní odpor selektivní blokádou alfa1-receptoru a potlačuje renin-angiotensinový systém prostřednictvím neselektivní betablokády.

Plazmatická aktivita reninu se snižuje a retence tekutin se vyskytuje vzácně.

Karvedilol nemá žádnou vlastní sympatomimetickou aktivitu (ISA). Podobně jako propranolol má membráno-stabilizační vlastnosti.

Karvedilol je racemátem dvou stereoizomerů. Na živočišných modelech bylo zjištěno, že oba enanciomery mají alfa-adrenergní blokující účinek. Neselektivní blokáda beta1- a beta2-adrenoceptoru se přičítá hlavně S(-)enanciomeru.

Antioxidační vlastnosti karvedilolu a jeho metabolitů byly prokázány v živočišných studiích *in vitro* a *in vivo* a na řadě typů lidských buněk *in vitro*.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s hypertenzí není snížení krevního tlaku spojeno se současným zvýšením periferní rezistence tak, jak bylo pozorováno u čistých betablokátorů. Tepová frekvence je mírně snížena. Tepový objem zůstává nezměněn. Průtok krve ledvinami a renální funkce zůstávají normální stejně jako periferní průtok krve, a proto jsou jen vzácně pozorovány studené končetiny, často vídané u betablokátorů. U hypertenzních pacientů karvedilol zvyšuje koncentraci norepinefrinu v plazmě.

Při dlouhodobé léčbě pacientů s anginou pectoris byl u karvedilolu pozorován antiischemický účinek a schopnost zmírňovat bolest. Hemodynamické studie prokázaly, že karvedilol snižuje ventrikulární preload a afterload.

U pacientů s dysfunkcí levé komory nebo městnavým srdečním selháním má karvedilol příznivý účinek na hemodynamiku a ejekční frakci a rozměry levé komory. Karvedilol snižuje mortalitu a potřebu kardiovaskulární hospitalizace u pacientů se srdečním selháním.

Karvedilol nemá negativní účinek na profil sérových lipidů ani elektrolyty. Poměr lipoproteinů vysoké hustoty a nízké hustoty zůstává normální.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie ukázaly, že rovnováha mezi vasodilatačním a beta-blokujícím účinkem karvedilolu způsobuje následující hemodynamické a metabolické účinky:

- U pacientů s hypertenzí není pokles krevního tlaku doprovázen zvýšením celkového periferního odporu.
- Tepová frekvence zůstává nezměněna nebo se může mírně snížit.
- Renální cirkulace a glomerulární filtrace se nemění.
- Karvedilol udržuje periferní oběh na takové úrovni, že končetiny chladnou pouze ve výjimečných případech.
- Udržuje se normální poměr mezi HDL a LDL.
- Sérové elektrolyty se nemění.
- Karvedilol nestimuluje renin-angiotensinový systém, plazmatická hladina reninu se ve skutečnosti snižuje. Retence vody je pozorována vzácně.
- U pacientů se srdečním selháním karvedilol prokázal příznivé účinky na hemodynamiku a na zlepšení velikosti a ejekční frakce levé komory. U pacientů s ischemickým srdečním onemocněním karvedilol prokázal antiischemické a antianginózní vlastnosti. Karvedilol snižuje ventrikulární preload a afterload.

V rozsáhlé multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii, sledující mortalitu, (COPERNICUS) bylo 2289 pacientů se závažným ischemickým nebo neischemickým chronickým stabilním srdečním selháním na standardní terapii randomizováno buď k léčbě karvedilolem (1156 pacientů) nebo placebem (1133 pacientů). Pacienti měli systolickou dysfunkci levé komory s průměrnou ejekční frakcí nižší než 20 %. Celková mortalita se snížila z 35 % - 19,7 % v placebo skupině - na 12,8 % ve skupině s karvedilolem (Coxovo proporcionální riziko, P=0,00013). Přínosný účinek karvedilolu na mortalitu byl stejný ve všech hodnocených podskupinách. Výskyt náhlé smrti se snížil o 41 % ve skupině s karvedilolem (4,2 % versus 7,8 %). Kombinované sekundární hodnocené ukazatele zahrnující mortalitu nebo hospitalizaci z důvodu srdečního selhání, mortalitu nebo kardiovaskulární hospitalizaci a mortalitu nebo hospitalizaci z jakékoli příčiny se všechny signifikantně zlepšily ve skupině s karvedilolem v porovnání s placebo skupinou (snížení 31 %, 27 % a 24 % v uvedeném pořadí, P=0,00004). Výskyt závažných sekundárních účinků ve studii byl nižší ve skupině s karvedilolem (39 % versus 45,4 %). Na začátku léčby byla incidence zhoršeného srdečního selhání podobná v obou skupinách. Během studie byla incidence zhoršeného srdečního selhání nižší ve skupině s karvedilolem (14,5 % versus 21,1 %).

Ivabradin

Mechanismus účinku

Ivabradin je látkou výhradně snižující tepovou frekvenci, která působí prostřednictvím selektivní a specifické inhibice kardiálního pacemakerového I_f proudu, který kontroluje spontánní diastolickou depolarizaci v sinusovém uzlu a reguluje tepovou frekvenci. Účinky na srdce jsou specifické na sinusový uzel bez účinku na intra-atriální, atrioventrikulární nebo intraventrikulární časy vedení nebo na myokardiální kontraktilitu nebo ventrikulární repolarizaci.

Ivabradin může ovlivňovat také retinální I_h proud, který je velmi podobný kardiálnímu I_f proudu. Podílí se na přechodné změně rozlišení zrakového systému zkrácením retinální odpovědi na jasné světelné stimuly. V situacích, které působí jako spouštěče (např. rychlé změny intenzity světla), způsobuje částečná inhibice I_h ivabradinem světelné jevy, které pacient může příležitostně zaznamenat. Světelné jevy (fosfény) jsou popsány jako přechodné zvýšení jasu na omezené ploše zrakového pole (viz bod 4.8).

Farmakodynamické účinky

Hlavní farmakodynamickou vlastností ivabradinu u člověka je specifické snížení tepové frekvence závislé na dávce. Analýza snížení tepové frekvence s dávkami až 20 mg dvakrát denně ukazuje tendenci k plató efektu, což odpovídá snížení rizika závažné bradykardie pod 40 tepů za minutu (viz bod 4.8). V obvyklých doporučených dávkách dochází ke snížení tepové frekvence o přibližně 10 tepů za minutu v klidu a během zátěže. To vede ke snížení srdeční práce a spotřeby kyslíku myokardem.
Ivabradin neovlivňuje intrakardiální vedení, kontraktilitu (nemá negativní inotropní účinek) nebo ventrikulární repolarizaci:

- v klinických elektrofyziologických studiích ivabradin neovlivňoval dobu atrioventrikulárního nebo intraventrikulárního vedení nebo korigované QT intervaly;
- u pacientů s dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory (LVEF) mezi 30 až 45 %) ivabradin neměl žádný nepříznivý vliv na LVEF.

Klinická účinnost a bezpečnost

Antianginózní a antiischemická účinnost ivabradinu byla studována v pěti dvojitě zaslepených randomizovaných studiích (tři versus placebo, jedna versus atenolol a jedna versus amlodipin). Tyto studie zahrnuly celkem 4111 pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, z nichž 2617 pacientů užívalo ivabradin.

Ivabradin v dávkách 5 mg dvakrát denně byl účinný na parametry zátěžového testu po 3 až 4 týdnech léčby. Účinnost byla potvrzena v dávce 7,5 mg dvakrát denně. Dodatečný přínos dávek nad 5 mg dvakrát denně byl potvrzen zejména v referenční kontrolované studii ve srovnání s atenololem: celková doba zátěže v době nejnižšího účinku se zvýšila asi o 1 minutu po jednom měsíci léčby v dávkách 5 mg dvakrát denně a dále se zlepšila téměř o 25 vteřin po dalším 3měsíčním období povinné titrace dávek na 7,5 mg dvakrát denně. V této studii byl antianginózní a antiischemický přínos ivabradinu potvrzen u pacientů ve věku 65 let a starších. Účinnost dávek 5 a 7,5 mg dvakrát denně byla shodná ve studiích na parametrech zátěžového testu (celková doba zátěže, doba do limitní anginy pectoris, doba do objevení se anginy pectoris a doba do objevení se 1mm deprese ST úseku) a byla spojena se snížením počtu záchvatů anginy pectoris přibližně o 70 %. Dávkovací režim ivabradinu dvakrát denně poskytl rovnoměrnou účinnost po celých 24 hodin.

V randomizované, placebem kontrolované studii u 889 pacientů prokázal ivabradin přidaný k atenololu 50 mg jednou denně aditivní účinnost ve všech parametrech zátěžového testu (ETT) hodnoceného v době minimálního („trough“) účinku (12 hodin po perorálním podání).

V randomizované, placebem kontrolované studii u 725 pacientů ivabradin přidaný k amlodipinu neprokázal účinnost navíc v době nejnižšího účinku léku (12 hodin po perorálním podání), zatímco účinnost navíc byla prokázána v době maximálního účinku léku (za 3 - 4 hodiny po perorálním podání).

V randomizované, placebem kontrolované studii u 1277 pacientů prokázal ivabradin přidaný k amlodipinu 5 mg jednou denně nebo nifedipinu GITS 30 mg jednou denně v době nejnižšího účinku léku (12 hodin po perorálním podání ivabradinu) během 6týdenní léčby statisticky signifikantní aditivní účinnost (OR = 1,3, 95% CI (1,0-1,7); p = 0,012) na odpověď na léčbu (definovanou jako pokles o nejméně 3 záchvaty anginy pectoris za týden a/nebo prodloužení doby do poklesu úseku ST o 1 mm nejméně o 60 sekund během zátěžového testu). Ivabradin neprokázal aditivní účinnost na sekundární cílové parametry zátěžového testu v době nejnižšího účinku léku, nicméně aditivní účinnost byla prokázána v době maximálního účinku léku (3 - 4 hodiny po perorálním podání ivabradinu).

Účinnost ivabradinu byla ve studiích účinnosti plně zachována během 3 až 4 měsíců léčby. Neprojevila se farmakologická tolerance (ztráta účinnosti) rozvíjející se během léčby ani rebound fenomén po náhlém přerušení léčby. Antianginózní a antiischemické účinky ivabradinu byly spojeny se snížením tepové frekvence v závislosti na dávce a se statisticky významným snížením produktu tep-tlak (tepová frekvence x systolický krevní tlak) v klidu a během zátěže. Účinky na krevní tlak a periferní cévní odpor byly minimální a nebyly klinicky významné.

Trvalé snížení tepové frekvence bylo prokázáno u pacientů léčených ivabradinem nejméně jeden rok (n = 713). Nebyl pozorován vliv na metabolismus glukózy nebo lipidů.

Antianginózní a antiischemická účinnost ivabradinu byla zachována i u diabetických pacientů (n = 457) s podobným profilem bezpečnosti jako u celkové populace.

Rozsáhlá studie BEAUTIFUL byla provedena u 10917 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a poruchou funkce levé komory (LVEF<40 %), s hodnocenou léčbou podávanou jako přídavek k optimální základní terapii, kdy 86,9 % pacientů užívalo betablokátory. Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný hodnocený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace z důvodu akutního infarktu myokardu nebo hospitalizace z důvodu nového nebo zhoršeného srdečního selhání. Studie neprokázala rozdíl v poměru primárního sledovaného ukazatele u skupiny užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin:placebo 1,00; p=0,945).
V následné analýze podskupiny pacientů se symptomatickou anginou pectoris při randomizaci (n=1507) nebyl identifikován žádný bezpečnostní signál týkající se úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace z důvodu akutního infarktu myokardu nebo srdečního selhání (ivabradin 12,0 % versus placebo 15,5 %, p=0,05). U této podskupiny ukázala následná analýza u pacientů léčených karvedilolem na začátku studie (n = 254) podobné výsledky (ivabradin 8,4 % versus placebo 17,9 %, HR: 0,40; 95% CI [0,19;0,83]).

Rozsáhlé studie SIGNIFY se zúčastnilo 19102 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a bez klinického srdečního selhání (LVEF > 40 %), s hodnocenou léčbou podávanou jako přídavek k optimální standardní terapii. Bylo použito terapeutické schéma s vyšším dávkováním, než je schválené dávkování (úvodní dávka 7,5 mg 2x denně (5 mg 2x denně u pacientů ve věku ≥ 75 let) a titrace až na 10 mg 2x denně). Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatální infarkt myokardu. Studie neprokázala rozdíl v ovlivnění primárního sledovaného ukazatele ve skupině užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin/placebo 1,08; p = 0,197). Bradykardie byla zaznamenána u 17,9 % pacientů ve skupině užívající ivabradin (2,1 % ve skupině užívající placebo). Verapamil, diltiazem nebo silné inhibitory CYP 3A4 užívalo během studie 7,1 % pacientů.
V předem specifikované podskupině pacientů s anginou pectoris stupně II nebo vyššího podle CCS na začátku studie (n = 12049) bylo pozorováno malé, statisticky signifikantní zvýšení primárního kombinovaného ukazatele (roční incidence 3,4 % versus 2,9 %, relativní riziko ivabradin/placebo 1,18; p = 0,018), nikoli však v podskupině celkové populace s anginou pectoris stupeň ≥ I podle CCS (n = 14286), (relativní riziko ivabradin/placebo 1,11; p = 0,110).
Tato zjištění nebyla plně vysvětlena tím, že ve studii bylo použito vyšší než schválené dávkování.

Studie SHIFT byla rozsáhlá multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená u 6505 dospělých pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním (≥ 4 týdny) třídy NYHA II až IV, se sníženou ejekční frakcí levé komory (LVEF ≤ 35%) a klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min.
Pacienti dostávali standardní léčbu včetně betablokátorů (89 %), inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotensinu II (91 %), diuretik (83 %) a antagonistů aldosteronu (60 %). Ve skupině léčené ivabradinem užívalo 67 % pacientů dávku 7,5 mg dvakrát denně. Průměrná délka sledování činila 22,9 měsíců. Léčba ivabradinem byla spojena s průměrným snížením srdeční frekvence o 15 tepů/min ze vstupní hodnoty 80 tepů/min. Rozdíl srdeční frekvence mezi ivabradinovou a placebovou větví byl 10,8 tepů/min po 28 dnech, 9,1 tepů/min po 12 měsících a 8,3 tepů/min po 24 měsících.

Studie prokázala klinicky a statisticky signifikantní snížení relativního rizika o 18 % u primárního složeného cílového parametru účinnosti kardiovaskulární mortality a hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání (poměr rizika: 0,82; 95%CI [0,75;0,90] – p<0,0001), které bylo patrné za 3 měsíce po zahájení léčby. Snížení absolutního rizika bylo 4,2 %. Výsledky primárního cílového parametru účinnosti se odvíjí zejména od cílových parametrů účinnosti srdečního selhání, hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání (absolutního riziko sníženo o 4,7 %), a úmrtí následkem srdečního selhání (absolutního riziko sníženo o 1,1 %).

Účinek léčby na primární složený cílový parametr účinnosti, jeho složky a sekundární cílové parametry účinnosti

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Poměr rizika [95%CI]	Hodnota p
Primární složený cílový parametr účinnosti	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Složky složeného cílového parametru účinnosti:				
- KV úmrtí	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Další sekundární cílové parametry účinnosti:				
- Mortalita ze všech příčin	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Úmrtí z důvodu srdečního selhání	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalizace z jakékoli příčiny	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizace z KV příčiny	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Snížení primárního cílového parametru účinnosti bylo pozorováno stejnoměrně bez ohledu na pohlaví, třídu NYHA, ischemickou nebo neischemickou etiologii srdečního selhání a anamnézu diabetu či hypertenze.

Došlo k signifikantnímu zlepšení třídy NYHA u poslední zaznamenané hodnoty, u 887 (28 %) pacientů léčených ivabradinem došlo ke zlepšení v porovnání se 776 (24 %) pacienty užívajícími placebo (p=0,001).

V podskupině pacientů se srdeční frekvencí ≥ 75 tepů/min (n=4150) bylo zaznamenáno větší snížení primárního složeného cílového parametru účinnosti o 24 % (poměr rizika: 0,76; 95%CI [0,68;0,85] – p<0,0001) a pro ostatní sekundární cílové parametry účinnosti včetně celkové mortality (poměr rizika: 0,83; 95%CI [0,72;0,96] – p=0,0109) a KV mortality (poměr rizika: 0,83; 95%CI [0,71;0,97] – p=0,0166). V této podskupině pacientů profil bezpečnosti ivabradinu odpovídá profilu v celkové populaci.

Signifikantní účinek na primární složený cílový parametr účinnosti byl zaznamenán v celé skupině pacientů užívající betablokátory (poměr rizika: 0,85; 95%CI [0,76;0,94]). V podskupině pacientů se srdeční frekvencí ≥ 75 tepů/min a léčených cílovou dávkou betablokátorů nebyl zaznamenán statisticky významný účinek na primární složený cílový parametr účinnosti (poměr rizika: 0,97; 95%CI [0,74;1,28]) a další sekundární hodnocené parametry včetně hospitalizace z důvodu zhoršeného srdečního selhání (poměr rizika: 0,79; 95%CI [0,56;1,10]) nebo úmrtí na srdeční selhání (poměr rizika: 0,69; 95%CI [0,31;1,53]).

V podskupině pacientů užívajících karvedilol na začátku studie (n=2596) bylo pozorováno signifikantní snížení relativního rizika u primárního složeného cílového parametru ve skupině s ivabradinem v porovnání s placebo skupinou (HR: 0,80; 95% CI [0,68;0,94]). V podskupině pacientů s TF ≥ 75 tepů/min a užívajících karvedilol na začátku studie (n=1654) byl pozorován shodný znak (HR: 0,79; 95% CI [0,65;0,95]).

Data shromážděná v průběhu specifického oftalmologického zkoumání v rámci randomizované, placebem kontrolované studie u 97 pacientů, zaměřené na zdokumentování funkce systémů čípků a tyčinek a hlavní zrakové cesty (*tj.* elektroretinogram, statické a kinetické zorné pole, barevné vidění, zraková ostrost), u pacientů léčených ivabradinem pro chronickou stabilní anginu pectoris v průběhu 3 let, neprokázala toxicitu na retinu.

Pediatrická populace

Ivabradin
Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 116 pediatrických pacientů (17 ve věku [6-12[měsíců, 36 ve věku [1-3[roky a 63 ve věku [3-18[let) s chronickým srdečním selháním a dilatační kardiomyopatií při optimální standardní terapii. 74 pacientů obdrželo ivabradin (poměr

2:1). Počáteční dávka byla 0,02 mg/kg dvakrát denně u věkové kategorie [6-12[měsíců; 0,05 mg/kg dvakrát denně u věkové kategorie [1-3[roky a [3-18[let < 40 kg; a 2,5 mg dvakrát denně u věkové kategorie [3-18[let a ≥ 40 kg. Dávka byla přizpůsobena terapeutické odpovědi s maximální dávkou 0,2 mg/kg dvakrát denně; 0,3 mg/kg dvakrát denně a 15 mg dvakrát denně. V této studii byl ivabradin podáván jako perorální tekutý přípravek nebo tableta dvakrát denně. Absence farmakokinetického rozdílu mezi 2 preparáty byla prokázána v otevřené randomizované dvoufázové studii s překříženým designem u 24 dospělých zdravých dobrovolníků. 20% poklesu srdeční frekvence bez bradykardie bylo dosaženo u 69,9 % u pacientů užívajících ivabradin versus 12,2 % v placebové skupině během titrační periody od 2 do 8 týdnů (OR: E=17,24; 95% CI [5,91; 50,30]).
Průměrné dávky ivabradinu dovolující dosáhnout 20% HRR byly 0,13 ± 0,04 mg/kg dvakrát denně, 0,10 ± 0,04 mg/kg dvakrát denně a 4,1 ± 2,2 mg dvakrát denně ve věkových kategoriích [1-3[let, [3-18[let a < 40 kg a [3-18[let a ≥ 40 kg.
Průměrná LVEF se zvýšila z 31,8 % na 45,3 % v M012 v ivabradinové skupině versus zvýšení z 35,4 % na 42,3 % v placebové skupině. Zde bylo zlepšení třídy NYHA u 37,7 % pacientů užívajících ivabradin versus 25,0 % v placebové skupině. Toto zlepšení bylo statisticky významné.
Bezpečnostní profil byl v průběhu jednoho roku podobný bezpečnostnímu profilu popsanému u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním.

Dlouhodobé účinky ivabradinu na růst, pubertu a celkový vývoj stejně tak jako dlouhodobá účinnost léčby ivabradinem v dětství na redukci kardiovaskulární morbidity a mortality nebyly studovány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Míra a rozsah absorpce ivabradinu a karvedilolu z přípravku Prescoriel nejsou signifikantně odlišné od míry a rozsahu absorpce ivabradinu a karvedilolu užívaných samostatně v monoterapii.

Karvedilol

Absorpce
Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného karvedilolu je přibližně 25 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi 1 hodinu po požití perorální dávky. Mezi dávkou a plazmatickou koncentrací existuje lineární korelace. U pacientů s pomalou hydroxylací debrisochinu se plazmatická koncentrace karvedilolu zvyšuje o faktor 2 až 3 v porovnání s rychlými metabolizéry debrisochinonu. Příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost, ačkoli dosažení maximální plazmatické koncentrace trvá delší dobu.

Distribuce
Karvedilol je vysoce lipofilní. Vazba na proteiny krevní plazmy je asi 98 až 99 %. Distribuční objem činí asi 2 l/kg. Efekt prvního průchodu játry po perorálním podání je asi 60 - 75 %.

Biotransformace
Karvedilol je rozsáhle metabolizován na různé metabolity, které se primárně vylučují žlučí. Efekt prvního průchodu játry po perorálním podání je přibližně 60 - 75 %. Enterohepatální cirkulace karvedilolu byla prokázána na zvířatech.
Karvedilol je metabolizován v játrech převážně pomocí oxidace aromatického jádra a glukuronidací. Demetylací a hydroxylací fenolového jádra vznikají tři aktivní metabolity s aktivitou betablokátoru. Ve srovnání s karvedilolem vykazují tyto tři aktivní metabolity slabý vasodilatační účinek. Na základě preklinických studií má metabolit 4-hydroxyfenol přibližně 13x vyšší beta-blokační účinek než karvedilol. Nicméně u člověka je jejich koncentrace 10krát nižší než hladina karvedilolu. Navíc jsou dva hydroxykarbazolové metabolity karvedilolu extrémně účinnými antioxidanty, vykazujícími 30-80krát vyšší antioxidační účinnost než karvedilol.

Oxidativní metabolismus karvedilolu je stereoselektivní. R-enanciomer je metabolizován převážně prostřednictvím CYP2D6 a CYP1A2, zatímco S-enanciomer je primárně metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a v menší míře CYP2D6. Dalšími isoenzymy podílejícími se na metabolismu karvedilolu jsou CYP3A4, CYP2E1 a CYP2C19. Maximální plazmatická koncentrace R-karvedilolu v plazmě je přibližně dvojnásobná než koncentrace S-karvedilolu. R-enanciomer je metabolizován převážně hydroxylací. U

pomalých metabolizérů CYP2D6 může dojít ke zvýšení koncentrace karvedilolu v plazmě, zejména R-enanciomeru, což může vést ke zvýšení alfa-blokační aktivity.

Eliminace
Průměrný eliminační poločas karvedilolu je 6 až 10 hodin. Plazmatická clearance je přibližně 590 ml/min. K eliminaci dochází hlavně žlučí. Primární cestou exkrece karvedilolu je stolice. Malá část je eliminována ledvinami ve formě metabolitů.

Zvláštní populace
- Starší pacienti: Farmakokinetika karvedilolu je závislá na věku. Plazmatické hladiny karvedilolu jsou asi o 50 % vyšší u starších pacientů v porovnání s mladšími lidmi.
- Porucha funkce jater: Ve studii u pacientů s jaterní cirhózou byla biologická dostupnost karvedilolu čtyřikrát vyšší a maximální plazmatická koncentrace pětkrát vyšší a distribuční objem třikrát vyšší než u zdravých subjektů.
- Porucha funkce ledvin: U některých hypertoniků se středně závažnou (clearance kreatininu 20-30 ml/min) nebo závažnou (clearance kreatininu <20 ml/min) poruchou funkce ledvin bylo pozorováno zvýšení plazmatických koncentrací karvedilolu přibližně o 40-55 % v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Byla však pozorována značná variabilita výsledků.

Ivabradin
Za fyziologických podmínek se ivabradin rychle uvolňuje z tablet a je ve vodě vysoce rozpustný (>10 mg/ml). Ivabradin je S-enanciomer, in vivo nebyla prokázána biokonverze. Jako hlavní aktivní metabolit u člověka byl identifikován N-demethyl derivát ivabradinu.

Absorpce a biologická dostupnost
Ivabradin je po perorálním podání rychle a téměř kompletně absorbován, maximálních plazmatických hladin dosahuje přibližně za 1 hodinu po podání nalačno. Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet je asi 40 %, z důvodu efektu prvního průchodu střevem a játry.
Jídlo zpomalilo absorpci přibližně o 1 hodinu a zvýšilo expozici v plazmě o 20 až 30 %. Užívání tablet během jídla je doporučováno proto, aby se snížila intra-individuální variabilita v expozici (viz bod 4.2).

Distribuce
Ivabradin je přibližně ze 70 % vázán na proteiny krevní plazmy a distribuční objem v ustáleném stavu u pacientů činí téměř 100 l. Maximální plazmatické koncentrace po chronickém podávání v doporučené dávce 5 mg dvakrát denně jsou 22 ng/ml (CV = 29 %). Průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformace
Ivabradin je rozsáhle metabolizován v játrech a ve střevě oxidací pouze prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Hlavním aktivním metabolitem je N-demethyl derivát (S 18982), s expozicí přibližně 40 % mateřské látky. Metabolismu tohoto aktivního metabolitu se také účastní CYP3A4.
Ivabradin má nízkou afinitu vůči CYP3A4, nevykazuje klinicky relevantní indukci nebo inhibici CYP3A4 a proto je nepravděpodobné, že by modifikoval metabolismus nebo plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4. Na druhou stranu silně účinné inhibitory a induktory mohou výrazně ovlivnit plazmatické koncentrace ivabradinu (viz bod 4.5).

Eliminace
Ivabradin je eliminován s hlavním poločasem 2 hodiny (70 - 75 % AUC) v plazmě a efektivním poločasem 11 hodin. Celková clearance je přibližně 400 ml/min a renální clearance je přibližně 70 ml/min. K exkreci metabolitů dochází v podobné míře stolicí a močí. Přibližně 4 % perorální dávky se vyloučí močí v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita
Kinetika ivabradinu je lineární v rozmezí perorálních dávek 0,5 - 24 mg.

Zvláštní populace

- Starší pacienti: nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly (AUC a C_{max}) mezi staršími pacienty (≥ 65 let) nebo velmi starými pacienty (≥ 75 let) a celkovou populací (viz bod 4.2).
- Porucha funkce ledvin: vliv poškození ledvin (clearance kreatininu od 15 až do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradinu je minimální, což souvisí s nízkým podílem renální clearance (přibližně 20 %) na celkové eliminaci ivabradinu a jeho hlavního metabolitu S 18982 (viz bod 4.2).
- Porucha funkce jater: u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Childova-Pughovo skóre až 7) byla nevázaná AUC ivabradinu a hlavní aktivní metabolit přibližně o 20 % vyšší než u osob s normální funkcí jater. Pro vyvození závěrů pro pacienty se středně závažnou poruchou funkce jater jsou údaje nedostatečné. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou data dostupná (viz body 4.2 a 4.3).
- Pediatrická populace: Farmakokinetický profil ivabradinu u pediatrických pacientů s chronickým srdečním selháním ve věku od 6 měsíců do 18 let je podobný farmakokinetice popsané u dospělých, je-li aplikováno titrační schéma v závislosti na věku a hmotnosti.

Farmakokinetické/farmakodynamické (FK/FD) vztahy
Analýza FK/FD vztahů ukázala, že se tepová frekvence snižuje téměř lineárně se zvyšujícími se plazmatickými koncentracemi ivabradinu a S 18982 až do dávek 15 - 20 mg dvakrát denně. Ve vyšších dávkách již není snížení tepové frekvence proporcionální k plazmatickým koncentracím ivabradinu a má tendenci dosažení plató. K vysoké expozici ivabradinu může dojít, pokud je ivabradin podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4, což může vést k výraznému snížení tepové frekvence, toto riziko je nižší u středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.3, 4.4 a 4.5). FK/FD vztah ivabradinu u pediatrických pacientů s chronickým srdečním selháním ve věku 6 měsíců až 18 let je podobný FK/FD vztahu popsanému u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Prescoriel nebyly prováděny žádné předklinické studie.

Karvedilol:
Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích reprodukční toxicity bylo ve vysokých dávkách pozorováno narušení fertility, embryotoxicita (zvýšené post-implantační ztráty, snížená tělesná hmotnost plodu a opožděný vývoj skeletu) a zvýšení neonatální mortality během týdne po porodu.

Ivabradin:
Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity neodhalily žádný účinek ivabradinu na plodnost samců a samic potkanů. Pokud byl březím samicím podáván během organogeneze v dávkách blízkých dávkám terapeutickým, objevila se vyšší incidence počtu plodů se srdečními vadami u potkanů a malý počet plodů s ektrodaktylií u králíků.

U psů, kteří dostávali ivabradin (v dávkách 2, 7 nebo 24 mg/kg/den) po dobu jednoho roku byly pozorovány reverzibilní změny v retinální funkci, které ale nesouvisely s žádným poškozením zrakových struktur. Tyto údaje odpovídají farmakologickému účinku ivabradinu ve vztahu k jeho interakci s hyperpolarizací aktivovaným I_h proudem v retině, který je značně podobný kardiálnímu pacemakerovému I_f proudu. Další dlouhodobé studie opakovaných dávek a karcinogenity neodhalily žádné klinicky relevantní změny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta
Předbobtnalý kukuřičný škrob

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulosa (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Maltodextrin
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva
Glycerol (E422)
Hypromelosa (E464)
Magnesium-stearát (E470b)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172) (*pro síly 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg a 25/7,5 mg*)
Makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr balený v krabičkách:
Kalendářní balení obsahuje 14, 28, 56, 98 nebo 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prescoriel 6,25 mg/5 mg potahované tablety: 41/694/15-C
Prescoriel 6,25 mg/7,5 mg potahované tablety: 41/695/15-C
Prescoriel 12,5 mg/5 mg potahované tablety: 41/696/15-C
Prescoriel 12,5 mg/7,5 mg potahované tablety: 41/697/15-C
Prescoriel 25 mg/5 mg potahované tablety: 41/698/15-C
Prescoriel 25 mg/7,5 mg potahované tablety: 41/699/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22.2.2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 1. 2018