

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carivalan 6,25 mg/5 mg compresse rivestite con film
[Carivalan 6,25 mg/7,5 mg compresse rivestite con film]
[Carivalan 12,5 mg/5 mg compresse rivestite con film]
[Carivalan 12,5 mg/7,5 mg compresse rivestite con film]
[Carivalan 25 mg/5 mg compresse rivestite con film]
[Carivalan 25 mg/7,5 mg compresse rivestite con film]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA


Ogni compressa rivestita con film contiene 6,25 mg di carvedilolo e 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina come cloridrato).
[Ogni compressa rivestita con film contiene 6,25 mg di carvedilolo e 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato)].
[Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di carvedilolo e 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina come cloridrato)].
[Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di carvedilolo e 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato)].
[Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di carvedilolo e 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina come cloridrato)].
[Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di carvedilolo e 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato)].


Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato (68,055 mg per Carivalan 6,25/5 mg, 65,360 mg per Carivalan 6,25/7,5 mg, 78,710 mg per Carivalan 12,5/5 mg, 76,015 mg per Carivalan 12,5/7,5 mg, 85,530 mg per Carivalan 25/5 mg e 82,835 mg per Carivalan 25/7,5 mg).


Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.


3. FORMA FARMACEUTICA


Compressa rivestita con film.


Compressa rivestita con film (6,25/5 mg) bianca, esagonale (diagonale maggiore 7,3 mm) con CI2 inciso su un lato e  sull'altro.

Compressa rivestita con film (6,25/7,5 mg) gialla, esagonale (diagonale maggiore 7,3 mm) con CI3 inciso su un lato e  sull'altro.

Compressa rivestita con film (12,5/5 mg) bianca, ellittica (10,6 mm x 5,3 mm) con CI4 inciso su un lato e  sull'altro.

Compressa rivestita con film (12,5/7,5 mg) gialla, ellittica (10,6 mm x 5,3 mm) con CI5 inciso su un lato e  sull'altro.

Compressa rivestita con film (25/5 mg) bianca, ottagonale (diametro 7,8 mm) con CI6 inciso su un lato e  sull'altro.

Compressa rivestita con film (25/7,5 mg) gialla, ottagonale (diametro 7,8 mm) con CI7 inciso su un lato e  sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carivalan è indicato come terapia sostitutiva in pazienti adulti con ritmo sinusale normale già controllato da ivabradina e carvedilolo presi in concomitanza agli stessi dosaggi per:

- il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con coronaropatia
- il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (di classe II-IV secondo classificazione NYHA) con disfunzione sistolica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Carivalan è una compressa due volte al giorno, una al mattino e una la sera.

Carivalan deve essere utilizzato soltanto in pazienti controllati con dosi stabili dei singoli componenti somministrati contemporaneamente quando carvedilolo e ivabradina sono alla dose ottimale.

La combinazione a dose fissa non è adatta per la terapia iniziale.

Se è necessaria una modifica di posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti carvedilolo e ivabradina, assicurando che il paziente sia mantenuto a una dose ottimale di carvedilolo e ivabradina. Si raccomanda che la decisione di titolare il trattamento sia presa dopo aver effettuato ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore.

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende al di sotto di 50 battiti al minuto oppure se il paziente riferisce sintomi correlati a bradicardia come capogiri, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto con la titolazione rispetto alle singole componenti carvedilolo e ivabradina, al fine di assicurare che il paziente sia mantenuto a una dose ottimale di carvedilolo e ivabradina. Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca rimane al di sotto di 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.

Insufficienza renale

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con insufficienza renale e clearance della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafo 5.2) e PAS >100 mmHg.

Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min. Carivalan deve essere usato con prudenza nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min.

Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con PAS <100 mmHg.

Insufficienza epatica

Può essere necessario adattare la dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata. E' necessario usare cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Carivalan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Anziani

Carivalan può essere somministrato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Carivalan nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili con Carivalan. I dati con ivabradina sono riportati al paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa di Carivalan deve essere presa due volte al giorno durante il pasto (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altri beta-bloccanti o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.1;
- Insufficienza epatica grave;
- Insufficienza cardiaca acuta o instabile/scompensata;
- Angina instabile;
- Angina di Prinzmetal;
- Blocco AV di secondo e terzo grado;
- Sindrome del nodo del seno (compreso blocco seno-atriale);
- Bradicardia sintomatica o grave (<50 bpm);
- Infarto miocardico acuto;
- Shock cardiogeno;
- Portatori di pacemaker (frequenza cardiaca imposta esclusivamente dal pacemaker);
- Malattia vascolare periferica grave (ad esempio fenomeno di Raynaud);
- Grave ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg, pressione arteriosa diastolica <50 mmHg);
- Malattia polmonare ostruttiva cronica associata ad ostruzione bronchiale;
- Storia di broncospasmo o asma;
- Acidosi metabolica;
- Feocromocitoma non trattato;
- Uso combinato con verapamil o diltiazem, moderati inibitori del CYP3A4 con proprietà di riduzione della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.5)
- Uso combinato con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- Gravidanza, allattamento e donne in età fertile che non utilizzano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Assenza di benefici negli esiti clinici in pazienti con angina pectoris cronica stabile sintomatica
Carivalan è indicato solo per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in quanto ivabradina non ha mostrato benefici sugli esiti cardiovascolari (ad esempio, infarto del miocardio o morte cardiovascolare) (vedere paragrafo 5.1).

Misurazione delle frequenza cardiaca

Poiché la frequenza cardiaca può fluttuare considerabilmente nel tempo, quando si determina la frequenza cardiaca a riposo in pazienti in trattamento con ivabradina e quando si prende in considerazione una titolazione del dosaggio devono essere valutate ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. Quanto sopra si applica anche ai pazienti con una bassa frequenza cardiaca, in particolare quando la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50 bpm, o dopo una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Aritmie cardiache

L'ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione di aritmie cardiache e verosimilmente perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia (ovvero una tachicardia ventricolare o sopraventricolare). Carivalan non è pertanto raccomandato nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che interferiscono con la funzione del nodo senoatriale.

Nei pazienti trattati con ivabradina, il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è aumentato (vedere paragrafo 4.8). La fibrillazione atriale è stata riportata più comunemente nei pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone o potenti antiaritmici di classe I. Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici nei pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un

monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi della fibrillazione atriale e devono essere avvisati di contattare il medico qualora questi segni e sintomi si manifestassero. Se si manifesta fibrillazione atriale durante il trattamento, deve essere attentamente riconsiderato il rapporto tra i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con Carivalan.

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica che presentano difetti della conduzione intraventricolare (blocco di branca sinistro, blocco di branca destro) e dissincronia ventricolare devono essere monitorati attentamente.

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

Carivalan non deve essere somministrato a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 50 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

Se, durante il trattamento con Carivalan, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 bpm oppure se il paziente riferisce sintomi correlati a bradicardia come capogiri, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto rispetto alle singole componenti, al fine di assicurare che il paziente sia mantenuto ad un dose ottimale di carvedilolo e ivabradina oppure il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2).

Combinazione con calcioantagonisti

L'uso combinato di Carivalan con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come il verapamile o il diltiazem è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non è emerso alcun problema in termini di sicurezza dalla combinazione dell'ivabradina con i nitrati e con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico come l'amlodipina. Non è stata dimostrata un'efficacia aggiuntiva dell'ivabradina in associazione con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (vedere paragrafo 5.1).

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere stabile prima di considerare il trattamento con Carivalan. Carivalan non è raccomandato nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe funzionale NYHA IV, poiché sono disponibili dati limitati con ivabradina in questa popolazione. Carivalan deve essere usato con cautela in combinazione con glicosidi digitalici poiché questi prodotti, così come carvedilolo, possono rallentare la conduzione AV (vedere paragrafo 4.5).

Ictus

L'uso di Carivalan non è raccomandato subito dopo un ictus poiché non vi sono dati disponibili con ivabradina in queste situazioni.

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica. Non vi è evidenza di un effetto tossico sulla retina dovuto al trattamento a lungo termine con ivabradina (vedere paragrafo 5.1). L'interruzione del trattamento deve essere valutata nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. Deve essere usata cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Interruzione del trattamento

L'assunzione di ivabradina può essere interrotta se necessario, tuttavia deve essere evitata una brusca interruzione del trattamento con un beta-bloccante, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica. La sospensione della terapia con Carivalan deve essere immediatamente seguita dall'assunzione della compressa di carvedilolo da solo al fine di assicurare che il paziente sia mantenuto ad un dose ottimale di carvedilolo. La posologia di carvedilolo da solo deve essere diminuita gradualmente; per esempio dimezzando la dose giornaliera ogni tre giorni. Se necessario, una terapia sostitutiva per prevenire l'esacerbazione dell'angina pectoris deve essere iniziata simultaneamente. Se il paziente manifesta qualche sintomo, la dose deve essere ridotta più lentamente.

Funzione renale in caso di insufficienza cardiaca congestizia

È stato osservato un aggravamento reversibile della funzione renale a seguito di assunzione di carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica con pressione arteriosa bassa (PAS <100 mmHg), cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa, e/o insufficienza renale preesistente.

Pazienti con ipotensione

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con ipotensione da lieve a moderata, e pertanto l'ivabradina deve essere usata con cautela in questi pazienti. Carivalan è controindicato in pazienti con ipotensione grave (pressione sistolica arteriosa <90 mmHg, pressione diastolica arteriosa <50 mmHg) (vedere paragrafo 4.3).

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

Non vi è evidenza di rischio di (eccessiva) bradicardia al ritorno al ritmo sinusale quando viene intrapresa una cardioversione farmacologica in pazienti in trattamento con ivabradina. Comunque, in assenza di dati esaurienti, una cardioversione elettrica (DC) non urgente deve essere presa in considerazione 24 ore dopo l'ultima assunzione di Carivalan.

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT

L'uso di Carivalan in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco. La riduzione della frequenza cardiaca, come quella causata da ivabradina, può esacerbare il prolungamento dell'intervallo QT, che può dar luogo a gravi aritmie, ed in particolare *Torsioni di punta*.

Pazienti ipertesi che necessitano di modifiche del trattamento antipertensivo

Nello studio SHIFT, più pazienti hanno riferito episodi di aumento della pressione sanguigna mentre erano in trattamento con ivabradina (7,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (6,1%). Questi episodi si sono verificati più frequentemente poco dopo che il trattamento antipertensivo è stato modificato, erano transitori, e non hanno influenzato l'effetto del trattamento con ivabradina. Quando vengono effettuate modifiche del trattamento a pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in trattamento con ivabradina la pressione sanguigna deve essere monitorata dopo un appropriato intervallo di tempo.

Pazienti diabetici

Il carvedilolo può mascherare i sintomi e i segni di ipoglicemia acuta. Un alterato controllo del glucosio ematico può presentarsi occasionalmente in pazienti con diabete mellito ed insufficienza cardiaca in relazione all'uso di carvedilolo. Pertanto, in pazienti diabetici che assumono Carivalan è richiesto un attento monitoraggio mediante regolari misurazioni del glucosio ematico e, se necessario, regolazione dei farmaci anti-diabetici (vedere paragrafo 4.5).

Malattia vascolare periferica

Carivalan deve essere usato con cautela in pazienti con malattia vascolare periferica, poiché i beta-bloccanti possono far precipitare o aggravare i sintomi della malattia. Lo stesso vale per i pazienti che soffrono della sindrome di Raynaud, in quanto potrebbe sopravvenire un'esacerbazione o un peggioramento dei sintomi. Carivalan è controindicato in caso di malattia vascolare periferica grave (vedere paragrafo 4.3).

Anestesia e chirurgia maggiore

I beta-bloccanti riducono il rischio di comparsa di aritmie durante l'anestesia, tuttavia possono aumentare il rischio di ipotensione. Pertanto si deve usare cautela quando si utilizzano determinati anestetici a causa degli effetti sinergici inotropi negativi del carvedilolo e dei farmaci anestetici. (vedere paragrafo 4.5).

Tireotossicosi/ipertiroidismo

I beta-bloccanti, come carvedilolo, possono mascherare i segni di ipertiroidismo ed i sintomi di tireotossicosi.

Lenti a contatto

È necessario informare i pazienti portatori di lenti a contatto in trattamento con Carivalan della possibilità di ridotta secrezione lacrimale dovuta alla componente carvedilolo.

Ipersensibilità

Carivalan deve essere somministrato con cautela in pazienti con anamnesi di gravi reazioni di ipersensibilità e in coloro che sono sottoposti a trattamento desensibilizzante in quanto i beta-bloccanti, come carvedilolo, possono aumentare sia la sensibilità verso gli allergeni sia la gravità delle reazioni anafilattiche.

Psoriasi

Nei pazienti con una anamnesi personale o familiare di psoriasi associata a terapia con beta-bloccanti, Carivalan deve essere prescritto solo dopo un'attenta valutazione dei rischi e benefici, in quanto i beta-bloccanti possono peggiorare le reazioni cutanee.

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma, un trattamento con alfabloccante deve essere iniziato prima di usare un qualsiasi agente beta-bloccante. Sebbene carvedilolo eserciti attività farmacologiche sia alfa- che beta-bloccanti, non sono disponibili dati riguardo l'uso di carvedilolo in questa condizione. Pertanto si deve prestare cautela nel somministrare Carivalan in pazienti con sospetto feocromocitoma.

Ulteriori Precauzioni

A causa di insufficienti dati clinici, non si deve somministrare carvedilolo a pazienti con [ipertensione](#) labile o secondaria, ipotensione ortostatica, miocardite acuta, una stenosi emodinamicamente rilevante delle valvole cardiache e del tratto di efflusso ventricolare, arteriopatia periferica allo stadio terminale o in pazienti in trattamento concomitante con un antagonista del recettore alfa1 o agonista del recettore alfa2.

Eccipienti

Poiché le compresse contengono lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio di interazione condotto su volontari sani non sono state osservate interazioni tra carvedilolo e ivabradina. Le informazioni sulle interazioni note con altri prodotti per i singoli principi attivi sono riportate di seguito.

L'ivabradina è metabolizzata solamente dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. È stato dimostrato che l'ivabradina non influenza il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori deboli, moderati e potenti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con l'ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica ad un livello clinicamente significativo. Studi di interazione tra medicinali hanno stabilito che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina, mentre gli induttori le diminuiscono. Un aumento della concentrazione plasmatica di ivabradina può essere associato ad un rischio di eccessiva bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

Carvedilo è un substrato nonché un inibitore della glicoproteina-P. È pertanto possibile che la biodisponibilità dei medicinali trasportati dalla glicoproteina-P sia aumentata dalla concomitante somministrazione di carvedilolo. Inoltre la biodisponibilità di carvedilolo potrebbe essere modificata da induttori o da inibitori della glicoproteina-P.

Sia gli inibitori che gli induttori degli isoenzimi CYP2D6 e CYP2C9 possono alterare in maniera stereoselettiva il metabolismo sistemico e presistemico di carvedilolo, portando a ridotte o aumentate concentrazioni plasmatiche di R- ed S- carvedilolo (vedere paragrafo 5.2.).

Alcune interazioni di questo tipo, che sono state osservate in pazienti o in soggetti sani, sono elencate di seguito. Tuttavia, questo elenco non è esaustivo.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Interazione nota con il medicinale	Componente	Interazione con altro medicinale
Potenti inibitori del CYP3A4 (antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina per os, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone)	Ivabradina <i>Uso concomitante controindicato</i>	Interazione farmacocinetica: L'uso concomitante di ivabradina con potenti inibitori del CYP3A4 è controindicato. I potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e iosamicina (1 g due volte al giorno) aumentano la concentrazione plasmatica media dell'ivabradina di 7-8 volte (vedere paragrafo 4.3).
	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	I pazienti trattati con medicinali che inibiscono gli enzimi del citocromo P450 (ad esempio cimetidina, fluoxetina, verapamil, ketoconazolo, aloperidolo, eritromicina) devono essere attentamente monitorati durante il trattamento concomitante con carvedilolo.
Moderati inibitori del CYP3A4 (diltiazem, verapamil)	Ivabradina <i>Uso concomitante controindicato</i>	Interazione farmacocinetica e farmacodinamica: Studi di interazione specifica in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con medicinali che riducono la frequenza cardiaca come diltiazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm (vedere paragrafo 4.3).
	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	Casi isolati di disturbi della conduzione (raramente con effetto emodinamico) sono stati osservati quando carvedilolo è stato somministrato con diltiazem, verapamil. Come per altri agenti beta-bloccanti, se carvedilolo deve essere somministrato per via orale in concomitanza con calcio antagonisti del tipo verapamil o diltiazem, si raccomanda di monitorare l'ECG e la pressione arteriosa poichè la somministrazione concomitante di carvedilolo con queste sostanze può aumentare il rischio di disturbi della conduzione AV.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)

Interazione nota con il medicinale	Componente	Interazione con altro medicinale
<p>Medicinali che prolungano il QT</p> <p><u>Medicinali cardiovascolari che prolungano il QT</u> (ad esempio chinidina, disopiramide, bepridil, sotalolo, ibutilide, amiodarone).</p> <p><u>Medicinali non cardiovascolari che prolungano il QT</u> (ad esempio pimozone, ziprasidone, sertindolo, meflochina, alofantrina, pentamidina, cisapride, eritromicina endovenosa)</p>	<p>Ivabradina</p> <p><i>Uso concomitante non raccomandato</i></p>	<p>L'uso concomitante di medicinali cardiovascolari e non cardiovascolari che prolungano il tratto QT con ivabradina deve essere evitato in quanto l'allungamento dell'intervallo QT può venir esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca. Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).</p>
	<p>Carvedilolo</p> <p><i>Precauzioni nell'uso concomitante con amiodarone</i></p>	<p>Nei pazienti con insufficienza cardiaca, amiodarone ha ridotto la clearance di S-carvedilolo, molto probabilmente tramite inibizione del CYP2C9. La concentrazione plasmatica media di R-carvedilolo non è stata modificata. Di conseguenza, esiste un rischio potenziale di incremento del beta-blocco causato da un aumento della concentrazione plasmatica di S-carvedilolo.</p> <p>Casi isolati di disturbo della conduzione (raramente con effetto emodinamico) sono stati osservati quando carvedilolo è stato somministrato con amiodarone. La somministrazione concomitante di carvedilolo e amiodarone (orale) deve essere attentamente monitorata poiché bradicardia, arresto cardiaco e fibrillazione ventricolare sono stati riportati poco dopo l'inizio del trattamento a seguito dell'uso concomitante di beta-bloccanti (come carvedilolo) con amiodarone.</p>
<p>Agente antiaritmico endovenoso (diverso da verapamil, diltiazem)</p>	<p>Carvedilolo</p> <p><i>Uso concomitante non raccomandato</i></p>	<p>Vi è il rischio di insufficienza cardiaca in caso di somministrazione endovenosa concomitante di agenti antiaritmici di classe Ia o Ic e carvedilolo. L'uso concomitante di beta-bloccanti con questo tipo di agenti deve essere attentamente monitorato.</p>
<p>Succo di pompelmo</p>	<p>Ivabradina</p> <p><i>Uso concomitante non raccomandato</i></p>	<p>La concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Pertanto l'assunzione di succo di pompelmo insieme a ivabradina deve essere evitata.</p>

Precauzione nell'uso concomitante

Interazione nota con il medicinale	Componente	Interazione con altro medicinale
Moderati inibitori del CYP3A4 (diversi da diltiazem, verapamil) ad esempio fluconazolo	Ivabradina <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	L'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (ad esempio fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 70 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
Induttori enzimatici del citocromo P450	Ivabradina <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, barbiturici, fenitoina, <i>Hypericum perforatum</i> [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di medicinali induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose di ivabradina. È stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC di ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.
	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante con rifampicina</i>	In uno studio su 12 soggetti sani, la somministrazione di rifampicina con carvedilolo ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa il 70%, molto probabilmente inducendo la P-glicoproteina. Ciò ha causato una diminuzione dell'assorbimento intestinale di carvedilolo e un effetto antiipertensivo.
Cimetidina	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	La cimetidina ha aumentato l'AUC di carvedilolo di circa il 30% senza causare variazioni nella C _{max} . Può essere richiesta attenzione per i pazienti trattati con inibitori della funzione ossidasi mista, ad esempio cimetidina, poiché le concentrazioni sieriche di carvedilolo possono essere aumentate. Tuttavia, considerato l'effetto relativamente lieve di cimetidina sui livelli di carvedilolo, la probabilità di una qualsiasi interazione clinicamente importante è minima.
Fluoxetina	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	In uno studio clinico randomizzato incrociato condotto su 10 pazienti affetti da insufficienza cardiaca, la somministrazione contemporanea di carvedilolo con fluoxetina, un potente inibitore del CYP2D6, ha determinato un'inibizione stereoselettiva del metabolismo del carvedilolo con un aumento del 77% nell'AUC media dell'enantiomero R(+). Tuttavia, non sono state osservate differenze tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli eventi

Interazione nota con il medicinale	Componente	Interazione con altro medicinale
		avversi, la pressione sanguigna o la frequenza cardiaca.
Glicosidi cardiaci (digossina, digitossina)	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	Le concentrazioni di digossina e digitossina sono aumentate quando digossina e carvedilolo sono somministrati contemporaneamente. Digossina, digitossina e carvedilolo, prolungano tutti il tempo di conduzione AV e quindi si raccomanda un maggiore controllo dei livelli di digossina quando si inizia, si regola o si sospende il trattamento con Carivalan.
Ciclosporina	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	Due studi in pazienti sottoposti a trapianto renale e cardiaco trattati con ciclosporina per via orale hanno mostrato un aumento della concentrazione plasmatica di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con carvedilolo. Carvedilolo sembra aumentare l'assorbimento di ciclosporina somministrata per via orale inibendo l'attività della P-glicoproteina a livello intestinale. Per mantenere i livelli terapeutici, in circa il 30% dei pazienti è stato necessario ridurre la dose di ciclosporina, mentre nel resto dei pazienti non è stata necessaria alcuna regolazione della dose. In media, la dose di ciclosporina in questi pazienti è stata ridotta di circa il 20%. A causa dell'ampia variabilità individuale nella regolazione della dose tra i pazienti, si raccomanda di monitorare attentamente le concentrazioni di ciclosporina dopo l'inizio del trattamento con Carivalan e di regolare la dose di ciclosporina in modo appropriato. Non è attesa alcuna interazione con carvedilolo quando la ciclosporina è somministrata per via endovenosa.
Insulina o ipoglicemizzanti orali	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	I medicinali con effetti beta-bloccanti possono aumentare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e dei farmaci anti-diabetici orali. I sintomi di ipoglicemia (soprattutto tachicardia e palpitazioni) possono essere mascherati o attenuati. Pertanto, i livelli di glucosio nel sangue devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati con insulina o farmaci antidiabetici orali.
Agenti che riducono le catecolamine	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	I pazienti che assumono sia un beta-bloccante (come carvedilolo) sia un medicinale che può ridurre le catecolamine (ad esempio reserpina, guanetidina, metildopa, guanfacina e inibitori delle monoamino ossidasi (ad eccezione di inibitori MAO-B) devono

Interazione nota con il medicinale	Componente	Interazione con altro medicinale
		essere attentamente monitorati per i segni di ipotensione e/o di bradicardia grave.
Clonidina	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	La somministrazione concomitante di clonidina e beta-bloccanti (come il carvedilolo) può potenziare gli effetti di riduzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca. Quando un trattamento concomitante con agenti beta-bloccanti e clonidina deve essere interrotto, il beta-bloccante deve essere interrotto per primo. La terapia con clonidina può essere interrotta alcuni giorni dopo diminuendo gradualmente il dosaggio.
Diidropiridina	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	La somministrazione concomitante di diidropiridina e carvedilolo deve essere attentamente monitorata in quanto sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca e ipotensione grave in questa situazione.
Anestetici	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	Si raccomanda un attento monitoraggio dei segni vitali durante l'anestesia a causa degli effetti sinergico, negativo, inotropo e ipotensivo di carvedilolo e dei farmaci anestetici.
Broncodilatatori beta-agonisti	Carvedilolo <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	I farmaci beta-bloccanti non cardioselettivi si oppongono agli effetti broncodilatatori degli agonisti dei beta-recettori. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati.
Diuretici che causano perdita di potassio (diuretici tiazidici e diuretici dell'ansa)	Ivabradina <i>Precauzione nell'uso concomitante</i>	L'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie. Poiché ivabradina può causare bradicardia, il risultato della combinazione di ipokaliemia e bradicardia è un fattore predisponente all'insorgenza di gravi aritmie, specialmente nei pazienti con sindrome del QT lungo, sia congenita che indotta da medicinali.

Usi concomitanti da tenere in considerazione (a causa del carvedilolo):

Interazione nota con il medicinale	Interazione con altro medicinale
Medicinali antiipertensivi	Come osservato per altri agenti beta-bloccanti carvedilolo può potenziare l'effetto di altri medicinali somministrati contemporaneamente aventi azione antiipertensiva (per esempio antagonisti dei recettori alfa1) o aventi l'ipotensione come parte del profilo dei propri effetti indesiderati.

Interazione nota con il medicinale	Interazione con altro medicinale
Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS)	La somministrazione concomitante di medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS) e di beta-bloccanti può determinare un aumento della pressione arteriosa ed una riduzione del controllo della stessa. L'azione antiipertensiva di carvedilolo viene ridotta dalla ritenzione di acqua e sodio.
Estrogeni e corticosteroidi	L'azione antiipertensiva di carvedilolo può essere ridotta dalla ritenzione di acqua e sodio in pazienti con pressione arteriosa stabilizzata che ricevono un trattamento aggiuntivo, come estrogeni o corticosteroidi.
Nitrati	I nitrati aumentano l'effetto ipotensivo.
Simpaticomimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici	I simpaticomimetici con effetti alfa-mimetici e beta-mimetici aumentano il rischio di ipotensione e di eccessiva bradicardia.
Ergotamina	Aumentata vasocostrizione.
Agenti di blocco neuromuscolare	Aumentato blocco neuromuscolare.
Beta-bloccanti in forma di collirio	L'uso concomitante di carvedilolo con altri beta-bloccanti in forma di collirio può causare un aumento degli effetti indesiderati, con beta-bloccanti che presentano un particolare rischio di eccessiva bradicardia.
Barbiturici	La somministrazione concomitante di carvedilolo con barbiturici può portare ad una ridotta efficacia di carvedilolo dovuta all'induzione dell'enzima.

Studi specifici di interazione tra medicinali non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dell'ivabradina per i seguenti medicinali: inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo), sildenafil, inibitori della HMG CoA reduttasi (simvastatina), calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina, lacidipina), digossina e warfarin. Inoltre, non vi sono stati effetti clinicamente significativi di ivabradina sulla farmacocinetica di simvastatina, amlodipina, lacidipina, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di digossina, warfarin e sulla farmacodinamica di aspirina.

Durante studi clinici pivotal di fase III, i seguenti medicinali sono stati routinariamente associati con ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, beta-bloccanti, diuretici, agenti anti-aldosterone, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri medicinali antiaggreganti.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare appropriate misure contraccettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

Sulla base dei dati disponibili per i singoli componenti, l'uso di Carivalan è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non esistono dati sufficienti sull'uso di carvedilolo in donne in gravidanza. Studi sperimentali sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale connesso all'uso negli esseri umani non è noto. I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può provocare morte fetale intrauterina e parti immaturi e prematuri. Inoltre, nel feto e nel neonato possono manifestarsi reazioni avverse (soprattutto ipoglicemia e bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria ed ipotermia). Nel neonato può verificarsi un aumento del rischio di complicazioni cardiache e polmonari nel periodo postnatale.

Non vi sono dati o sono in numero limitato in merito all'uso di ivabradina in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali con ivabradina hanno mostrato tossicità riproduttiva. Questi studi hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Allattamento

Carivalan è controindicato per l'uso durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi su animali hanno mostrato che il carvedilolo o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Non è noto se carvedilolo è escreto nel latte materno umano.

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Le donne che necessitano del trattamento con ivabradina devono interrompere l'allattamento con latte materno e scegliere un metodo di nutrizione alternativo per il proprio bambino.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sull'effetto di Carivalan sulla fertilità.

Studi con carvedilolo hanno mostrato una ridotta fertilità nelle femmine adulte di ratto.

Gli studi sui ratti con ivabradina non hanno mostrato effetti sulla fertilità di maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base dei dati disponibili con i singoli componenti, l'uso di Carivalan può influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

A causa delle reazioni individuali variabili con carvedilolo (come capogiri, stanchezza o diminuzione dello stato vigile), la capacità di guidare o di usare macchinari può essere compromessa. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, dopo aumenti di dose, al cambio di medicinale o in combinazione con alcol.

L'ivabradina può influenzare la capacità del paziente di guidare. I pazienti devono essere avvisati in merito alla possibilità per ivabradina di causare fenomeni luminosi transitori (che consistono soprattutto in fosfeni). I fenomeni luminosi possono verificarsi in situazioni in cui vi sono improvvise variazioni di intensità luminosa, specialmente durante la guida notturna. Ivabradina non influisce sulla capacità di usare macchinari. Tuttavia, nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di compromissione della capacità di guidare a causa di sintomi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La frequenza degli effetti indesiderati per carvedilolo non è dose-dipendente, ad eccezione di capogiri, disturbi visivi e bradicardia.

Per ivabradina, le reazioni avverse più comuni, fenomeni luminosi (fosfeni) e bradicardia, sono dose-dipendenti e sono correlate all'effetto farmacologico del medicinale.

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con carvedilolo e ivabradina somministrati separatamente e sono elencati secondo la classificazione MedDRA per sistema corporeo e in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Carvedilolo	Ivabradina
Infezioni e infestazioni	Bronchite	Comune	-
	Polmonite	Comune	-
	Infezioni del tratto respiratorio superiore	Comune	-
	Infezioni del tratto urinario	Comune	-
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Comune	-
	Eosinofilia	-	Non comune
	Trombocitopenia	Raro	-
	Leucopenia	Molto raro	-
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche (ipersensibilità)	Molto raro	-
Disturbi del metabolism e della nutrizione	Ipercolesterolemia	Comune	-
	Peggioramento nel controllo glicemico (iperglicemia o ipoglicemia) in pazienti con diabete pre-esistente	Comune	-
	Diabete mellito	Comune	-
	Iperuricemia	-	Non comune
Disordini psichiatrici	Umore depresso, depressione	Comune	-
	Disturbi del sonno, incubi	Non comune	-
	Confusione	Non comune	-
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Comune
	Capogiri	Molto comune	Comune
	Sincope	Non comune	Non comune
	Presincope	Non comune	-
	Parestesia	Non comune	-
Patologie dell'occhio	Lacrimazione ridotta	Comune	-
	Fenomeni luminosi (fosfeni)	-	Molto comune
	Indebolimento della funzione visiva	Comune	Non comune
	Irritazione degli occhi	Comune	-
	Visione sfocata	-	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Diplopia	-	Non comune
	Vertigini	-	Non comune

MedDRA Classificazione per	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Carvedilolo	Ivabradina
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca	Molto comune	-
	Bradycardia	Comune	Comune
	Edema polmonare	Comune	-
	Edema (incluso edema generalizzato e periferico e gonfiore della zona genitale e dei piedi, ipervolemia e ritenzione dei liquidi)	Comune	-
	Blocco AV	Non comune	-
	Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)	-	Comune
	Blocco AV di 2° grado	-	Molto raro
	Blocco AV di 3° grado	-	Molto raro
	Extrasistoli ventricolari	-	Comune
	Fibrillazione atriale	-	Comune
	Angina pectoris	Non comune	-
	Palpitazioni	-	Non comune
	Extrasistoli sopraventricolari	-	Non comune
	Sindrome del nodo del seno	-	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione	Molto comune	Non comune (forse in relazione alla bradicardia)
	Ipotensione posturale	Comune	-
	Disturbi della circolazione periferica (estremità fredde, PVD, esacerbazione della claudicatio intermittente e fenomeno di Raynaud)	Comune	-
	Pressione sanguigna non controllata	-	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Non comune
	Asma in pazienti predisposti	Comune	-
	Congestione nasale	Raro	-
	Respiro sibilante	Raro	-
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune	Non comune
	Costipazione	Non comune	Non comune
	Diarrea	Comune	Non comune
	Dolore addominale	Comune	Non comune *
	Vomito	Comune	-
	Bocca asciutta	Raro	-
	Dispepsia	Comune	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee (come esantema allergico, dermatiti, orticaria, prurito e aumento della sudorazione)	Non comune	-
	Reazioni simili al lichen planus, psoriasi ed esantema psoriasiforme (che si verificano da diverse settimane fino ad anni dopo l'inizio del trattamento). Le lesioni esistenti possono peggiorare.	Non comune	-
	Alopecia	Non comune	-
	Angioedema	-	Non comune
	Rash	-	Non comune
	Eritema	-	Raro
	Gravi reazioni cutanee (come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica)	Molto raro	-

MedDRA Classificazione per	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Carvedilolo	Ivabradina
	Prurito	-	Raro
	Orticaria	-	Raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore alle estremità	Comune	-
	Gotta	Comune	-
	Crampi muscolari	-	Non comune
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale e anormalità della funzione renale in pazienti con malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale di base	Comune	-
	Disturbi della minzione	Comune	-
	Incontinenza urinaria nelle donne	Molto raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento	Molto comune	Non comune
	Dolore	Comune	-
	Malessere (forse in relazione alla bradicardia)	-	Raro
Esami diagnostici	Aumento di peso	Common	-
	Elevata creatininemia	-	Non comune
	Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG	-	Non comune
	Aumento delle transaminasi ALT, AST e GGT	Molto raro	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza, disfunzione erettile	Non comune	-

*Frequenza calcolata dagli studi clinici per gli eventi avversi riportati da segnalazioni spontanee

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Carvedilolo

Capogiri, sincope, mal di testa e astenia sono generalmente lievi e hanno maggiori probabilità di verificarsi all'inizio del trattamento.

L'insufficienza cardiaca è un evento comunemente segnalato sia in pazienti trattati con placebo che in pazienti trattati con carvedilolo (14,5% e 15,4% rispettivamente, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo infarto miocardico acuto).

E' stato osservato un peggioramento reversibile della funzione renale durante il trattamento con carvedilolo nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con bassa pressione sanguigna, cardiopatia ischemica e malattia vascolare diffusa e/o insufficienza renale di base (vedere paragrafo 4.4).

I beta-bloccanti non selettivi in particolare possono causare il manifestarsi di diabete latente, il peggioramento di diabete manifesto e il controllo del glucosio nel sangue può essere compromesso. L'equilibrio del glucosio può anche essere leggermente modificato durante il trattamento con carvedilolo, ma questo non accade spesso.

Carvedilolo può causare incontinenza urinaria nelle donne. Tale problema si risolve con l'interruzione del trattamento.

Ivabradina

I fenomeni luminosi (fosfeni) sono stati riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un' aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise

variazioni dell'intensità della luce. I fosfeni possono anche essere descritti come un alone, una scomposizione dell'immagine (effetti stroboscopici o caleidoscopici), intense luci colorate o immagini multiple (persistenza retinica). La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

La bradicardia è stata riferita dal 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm.

Nello studio SIGNIFY, è stata osservata fibrillazione atriale nel 5,3% dei pazienti che assumevano ivabradina in confronto al 3,8% dei pazienti del gruppo placebo. In una *pooled analysis* di tutti gli studi clinici di fase II/III in doppio cieco controllati della durata di almeno tre mesi, che ha incluso più di 40.000 pazienti, l'incidenza di fibrillazione atriale è stata del 4,86% nei pazienti trattati con ivabradina, in confronto al 4,08% del gruppo di controllo, che corrisponde ad un hazard ratio dell'1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V*](#)

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con Carivalan nell'uomo.

Sintomi

Connessi a carvedilolo

In caso di sovradosaggio si può verificare grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno ed arresto cardiaco. Si può inoltre verificare problema respiratorio, broncospasmo, vomito, alterazione della coscienza e convulsioni generalizzate.

Connessi a ivabradina

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8).

Gestione

In aggiunta al trattamento di supporto generale, i parametri vitali devono essere monitorati e corretti, se necessario in condizioni di terapia intensiva. Entro 4 ore dall'ingestione, l'assorbimento del carvedilolo nel tratto gastrointestinale può essere ridotto attraverso lavanda gastrica, carbone attivo e vomito indotto.

I pazienti devono essere messi in posizione supina. In caso di bradicardia grave, che deve essere trattata in maniera sintomatica in ambiente specialistico, può essere somministrata atropina, da 0,5 mg a 2 mg per via endovenosa (ev) e/o glucagone da 1 a 10 mg per via endovenosa (seguiti da un'infusione endovenosa lenta da 2 a 5 mg/ora se necessario). Per supportare la funzione ventricolare si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di glucagone, o di simpaticomimetici (ad esempio dobutamina, isoprenalina, orciprenalina, adrenalina, conformemente a peso corporeo ed effetto). Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico che include l'uso endovenoso di medicinali beta-stimolanti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea. Un'ipotensione estesa può essere trattata con la somministrazione di fluidi per via endovenosa.

Se occorre un effetto inotropo positivo, deve essere presa in considerazione la somministrazione di inibitori della fosfodiesterasi, ad esempio milrone. In caso di bradicardia resistente alla terapia farmacologica, si deve iniziare un trattamento con pace-maker. Se la vasodilatazione periferica domina il profilo di intossicazione, allora si deve somministrare norfenefrina o noradrenalina sotto costante monitoraggio della circolazione, entrambi da 5 a 10 microgrammi per via endovenosa, ripetuti in base alla risposta della pressione arteriosa, o 5 microgrammi al minuto per infusione titolati rispetto alla pressione arteriosa.

In caso di broncospasmo, devono essere somministrati β -simpaticomimetici (per aerosol o per via endovenosa) o può essere somministrata aminofillina per via endovenosa, per iniezione lenta o per infusione.

In caso di crisi convulsive, si raccomanda la somministrazione di diazepam o clonazepam per iniezione endovenosa lenta.

In caso di grave sovradosaggio con sintomi di shock, il trattamento di supporto deve essere continuato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, poiché ci si deve aspettare un prolungamento dell'emivita di eliminazione e la redistribuzione del carvedilolo dai compartimenti più profondi. Pertanto, il trattamento di supporto deve essere continuato fino a quando le condizioni del paziente non si siano stabilizzate. La durata del trattamento dipende dalla gravità del sovradosaggio.

Carvedilolo non viene eliminato mediante la dialisi, poiché il principio attivo non può essere dializzato, presumibilmente a causa del suo forte legame con le proteine plasmatiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti beta-bloccanti, altre combinazioni, **codice ATC:** C07FX06.

Carvedilolo

Meccanismo d'azione:

Carvedilolo è un beta-bloccante non selettivo vasodilatatore, che riduce la resistenza vascolare periferica attraverso un blocco selettivo dei recettori alfa 1 e deprime il sistema renina-angiotensina attraverso un beta-blocco non selettivo.

L'attività della renina plasmatica è ridotta e la ritenzione dei liquidi è rara.

Carvedilolo non presenta attività simpaticomimetica intrinseca. Come il propranololo, è dotato di attività stabilizzante di membrana.

Carvedilolo è una miscela racemica di due stereoisomeri. Negli esperimenti sugli animali è stato osservato che entrambi gli enantiomeri possiedono attività bloccante nei confronti dei recettori alfa-adrenergici. La proprietà di blocco non selettivo per gli adrenocettori beta-1 o beta-2 è attribuita principalmente all'enantiomero S(-).

Le proprietà anti-ossidanti di carvedilolo e dei suoi metaboliti sono state dimostrate in studi *in vitro* ed *in vivo* in modelli animali ed *in vitro* in diversi tipi di cellule umane.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione arteriosa non è associata ad un concomitante aumento delle resistenze periferiche, come si osserva invece con i medicinali beta-bloccanti puri. La

frequenza cardiaca è lievemente diminuita. La gittata sistolica rimane invariata. Il flusso ematico renale e la funzione renale rimangono normali, così come il flusso ematico periferico. Pertanto, le estremità fredde, spesso osservate con medicinali beta-bloccanti, rappresentano un evento raro. Nei pazienti ipertesi, carvedilolo aumenta la concentrazione plasmatica di norepinefrina.

Nel trattamento prolungato di pazienti con angina pectoris, è stato osservato che carvedilolo ha un effetto anti-ischemico e allevia il dolore. Studi di emodinamica hanno dimostrato che carvedilolo è in grado di ridurre il pre- ed il post-carico ventricolare.

Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia, carvedilolo produce effetti favorevoli sull'emodinamica e sulla frazione di eiezione e sulle dimensioni del ventricolo sinistro. Carvedilolo riduce la mortalità e la necessità di ospedalizzazione cardiovascolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Il carvedilolo non ha effetti negativi sul profilo dei lipidi sierici o sugli elettroliti. Il rapporto lipoproteine ad alta densità e lipoproteine a bassa densità rimane normale

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno dimostrato che l'equilibrio tra vasodilatazione ed effetto beta-bloccante del carvedilolo produce i seguenti effetti emodinamici e metabolici:

- Nei pazienti ipertesi, una riduzione della pressione arteriosa non è associata ad un aumento delle resistenze periferiche totali.
- La frequenza cardiaca rimane invariata o è lievemente diminuita.
- Il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare non sono alterati.
- Carvedilolo mantiene la circolazione periferica in modo tale che le estremità potranno raffreddarsi solo in casi eccezionali.
- Il normale rapporto tra HDL/LDL è mantenuto.
- Gli elettroliti sierici non sono alterati.
- Carvedilolo non stimola il sistema renina-angiotensina; la renina plasmatica in realtà diminuisce. La ritenzione idrica è osservata raramente.
- Nei pazienti con insufficienza cardiaca, carvedilolo ha mostrato effetti favorevoli sull'emodinamica e un miglioramento in termini di dimensioni del ventricolo sinistro e frazione di eiezione. Nei pazienti con cardiopatia ischemica, carvedilolo ha mostrato proprietà anti-ischemiche e antianginose. Carvedilolo riduce il pre-carico e post-carico ventricolare.

In un ampio studio, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo sulla mortalità (COPERNICUS), sono stati randomizzati 2.289 pazienti con grave, ischemica o non-ischemica, insufficienza cardiaca cronica stabile in terapia standard, a ricevere carvedilolo (1.156 pazienti) o placebo (1.133 pazienti). I pazienti avevano una disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una frazione di eiezione media inferiore al 20%. La mortalità per tutte le cause si è ridotta del 35%-19,7% nel gruppo placebo – al 12,8% nel gruppo trattato con carvedilolo (rischi proporzionali di Cox, P= 0,00013).

Il beneficio di carvedilolo sulla mortalità è stato coerente in tutti i sottogruppi di pazienti studiati. La morte improvvisa è stata ridotta del 41% nel gruppo trattato con carvedilolo (4,2% contro 7,8%). Gli endpoint secondari combinati di mortalità o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari e mortalità o ospedalizzazioni per tutte le cause sono risultati tutti significativamente migliorati nel gruppo carvedilolo rispetto al gruppo placebo (con riduzioni rispettivamente del 31%, 27% e 24%, P= 0,00004). Durante lo studio l'incidenza di effetti secondari gravi è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (39% contro 45,4%). All'inizio del trattamento, l'incidenza di insufficienza cardiaca aggravata è stata simile in entrambi i gruppi. L'incidenza di insufficienza cardiaca aggravata nel corso dello studio è stata più bassa nel gruppo carvedilolo (14,5% contro 21,1%).

Ivabradina

Meccanismo d'azione

L'ivabradina è un medicinale che riduce in modo selettivo la frequenza cardiaca, agendo attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.

L'ivabradina può interagire anche con la corrente I_h presente nella retina e che ha caratteristiche molto vicine a quella della corrente cardiaca I_f . Questa corrente interviene nel processo di risoluzione temporale del sistema visivo, riducendo la risposta retinica agli stimoli luminosi intensi. In alcune circostanze scatenanti (ad esempio rapidi cambiamenti della luminosità), una parziale inibizione di I_h da parte dell'ivabradina è alla base dei fenomeni luminosi che possono essere occasionalmente riferiti dai pazienti. I fenomeni luminosi (fosfeni) sono descritti come un' aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo (vedere paragrafo 4.8).

Effetti farmacodinamici

La principale proprietà farmacodinamica dell'ivabradina nell'uomo è una specifica riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca. L'analisi della riduzione della frequenza cardiaca con dosi fino a 20 mg due volte al giorno, indica che vi è la tendenza a raggiungere un plateau, il che è in accordo con il rischio ridotto di avere gravi bradicardie con una frequenza inferiore a 40 bpm (vedere paragrafo 4.8).

Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante esercizio. Questo porta ad una riduzione del carico di lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. L'ivabradina non influenza la conduzione intracardiaca, la contrattilità (assenza di effetto inotropo negativo) o la ripolarizzazione ventricolare:

- negli studi clinici elettrofisiologici, l'ivabradina non ha avuto effetto sui tempi di conduzione atrioventricolare o intraventricolare o sull'intervallo QT corretto;
- in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 30 e 45%), l'ivabradina non ha avuto nessun effetto negativo sulla frazione di eiezione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina è stata valutata in cinque studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (tre verso placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 4.111 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.617 trattati con ivabradina.

L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme nell'arco delle 24 ore.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 889 pazienti, ivabradina somministrata in aggiunta a 50 mg di atenololo una volta al giorno ha dimostrato una efficacia additiva su tutti i parametri del test da sforzo (ETT) al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 725 pazienti, l'ivabradina non ha mostrato un'efficacia additiva in aggiunta all'amlodipina al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale) mentre un'efficacia additiva è stata dimostrata al picco (3-4 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, condotto su 1.277 pazienti, ivabradina ha dimostrato una efficacia additiva statisticamente significativa sulla risposta al trattamento (definita come riduzione di almeno 3 attacchi di angina a settimana e/o allungamento di almeno 60 secondi del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST durante il test da sforzo al *treadmill*) in aggiunta ad amlodipina 5 mg una volta al giorno o nifedipina GITS 30 mg una volta al giorno, al minimo dell'attività del farmaco (12 ore dopo assunzione orale di ivabradina) per un periodo di trattamento di 6 settimane (OR = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina non ha mostrato una efficacia additiva sugli altri parametri del test da sforzo (endpoint secondari) al minimo dell'attività del farmaco, mentre è stata evidenziata una efficacia additiva al picco di attività (3-4 ore dopo assunzione orale di ivabradina).

L'efficacia dell'ivabradina si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi, nel corso degli studi clinici di efficacia. Non c'è stata evidenza di sviluppo di tolleranza farmacologica (perdita di efficacia) durante il trattamento, né di fenomeni di *rebound* dopo la brusca interruzione del trattamento. Gli effetti antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina erano associati con la riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca e con una significativa riduzione del prodotto frequenza pressione (frequenza cardiaca x pressione arteriosa sistolica) a riposo e durante l'esercizio. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla resistenza vascolare periferica sono risultati minori e clinicamente non significativi.

Una riduzione prolungata della frequenza cardiaca è stata dimostrata in pazienti trattati con ivabradina per almeno un anno (n = 713). Non è stata osservata alcuna influenza sul metabolismo lipidico o glucidico.

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica dell'ivabradina si mantiene anche nei pazienti diabetici (n = 457) con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione generale.

Un ampio studio di outcome, BEAUTIFUL, è stato condotto su 10.917 pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra (LVEF < 40%) con ivabradina in aggiunta alla terapia ottimale di base, in cui l'86,9% dei pazienti era in trattamento con beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o ospedalizzazione per la nuova insorgenza o il peggioramento di insufficienza cardiaca. Lo studio non ha mostrato differenze nel tasso di outcome primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina: placebo 1,00, P=0,945).

Nell'analisi a posteriori (post-hoc) di un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica alla randomizzazione (n=1.507), non sono state rilevate segnalazioni di sicurezza relativamente a morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca (ivabradina 12,0% contro placebo 15,5%, P=0,05). Un'analisi a posteriori condotta nei pazienti di questo sottogruppo trattati con carvedilolo al basale (n = 254) ha mostrato risultati simili (ivabradina 8,4% contro placebo 17,9%, HR: 0,40, 95% CI [0,19; 0,83]).

Un ampio studio di esito clinico, SIGNIFY, è stato condotto in 19.102 pazienti con coronaropatia e senza insufficienza cardiaca clinicamente evidente (LVEF > 40%), in aggiunta alla terapia ottimale di base. È stato utilizzato uno schema terapeutico più alto rispetto alla posologia approvata (dose iniziale 7,5 mg due volte al giorno (5 mg due volte al giorno, se età ≥ 75 anni) e aumento con titolazione della dose a 10 mg due volte al giorno). Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale. Lo studio non ha mostrato differenza nella frequenza dell'endpoint primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina/placebo 1,08, P=0,197). La bradicardia è stata riportata nel 17,9% dei pazienti del gruppo ivabradina (2,1% nel gruppo placebo). Il 7,1% dei pazienti ha ricevuto durante lo studio verapamil, diltiazem o potenti inibitori del CYP3A4.

Un piccolo incremento statisticamente significativo nell'endpoint primario composito è stato osservato in un sottogruppo prespecificato di pazienti con angina al basale, in classe CCS II o più alta (n=12.049) (tassi annuali 3,4% contro 2,9%, rischio relativo ivabradina/placebo 1,18, P=0,018), ma non nel sottogruppo della popolazione totale di pazienti anginosi in classe CCS \geq I (n=14.286) (rischio relativo ivabradina/placebo 1,11, P=0,110).

La dose utilizzata nello studio, più alta di quella approvata, non ha spiegato completamente i risultati ottenuti.

Lo studio SHIFT è un ampio studio di outcome, multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato, in doppio cieco verso placebo condotto su 6.505 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica stabile (da \geq 4 settimane), in classe NYHA da II a IV, con una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF \leq 35%) e una frequenza cardiaca a riposo \geq 70 bpm. I pazienti ricevevano una terapia convenzionale che comprendeva beta-bloccanti (89%), ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II (91%), diuretici (83%) e agenti anti-aldosterone (60%). Nel gruppo trattato con ivabradina, il 67% dei pazienti era trattato con 7,5 mg due volte al giorno. Il follow-up mediano è stato di 22,9 mesi. Il trattamento con ivabradina è stato associato ad una riduzione media della frequenza cardiaca di 15 bpm rispetto al valore basale di 80 bpm. La differenza nella frequenza cardiaca tra il braccio trattato con ivabradina e il placebo è stata di 10,8 bpm a 28 giorni, di 9,1 bpm a 12 mesi e di 8,3 bpm a 24 mesi.

Lo studio ha dimostrato una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 18% del rischio relativo nella frequenza dell'endpoint composito primario di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – P < 0,0001), evidente già nei primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,2%. I risultati sull'endpoint primario sono principalmente dovuti agli endpoint sull'insufficienza cardiaca, ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 4,7%) e mortalità per insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 1,1%).

Effetto del trattamento sull'endpoint composito primario, i suoi componenti e gli endpoint secondari

	Ivabradina (N=3.241) n (%)	Placebo (N=3.264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	P-value
Endpoint composito primario	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componenti del composito:				
- mortalità cardiovascolare	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Altri endpoint secondari:				
- tutte le cause di mortalità	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- mortalità per insufficienza cardiaca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- ospedalizzazione per tutte le cause	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- ospedalizzazione per cause cardiovascolari	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La riduzione dell'endpoint primario osservata si è mantenuta indipendentemente dal sesso, dalla classificazione NYHA, dall'eziologia ischemica o non-ischemica dell'insufficienza cardiaca e dall'anamnesi precedente di diabete o ipertensione.

All'ultima rilevazione è stato riportato un significativo miglioramento nella classe NYHA, è migliorata in 887 pazienti (28%) trattati con ivabradina rispetto a 776 pazienti (24%) trattati con placebo (p = 0,001).

Nel sottogruppo di pazienti con FC \geq 75 bpm (n = 4.150), è stata osservata una maggiore riduzione nell'endpoint composito primario del 24% (hazard ratio: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85]-p<0,0001) e per gli altri endpoint secondari, incluse tutte le cause di mortalità (hazard ratio: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96]-p=0,0109) e mortalità cardiovascolare (hazard ratio: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97]-p=0,0166). In questo sottogruppo di pazienti il profilo di sicurezza di ivabradina è in linea con quello della popolazione totale.

E' stato osservato un effetto significativo sull'endpoint composito primario nel gruppo totale di pazienti che assumevano una terapia con beta-bloccante (hazard ratio: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). Nel sottogruppo di pazienti con FC \geq 75 bpm e alla dose ottimale raccomandata di beta-bloccante, non è stato osservato un beneficio statisticamente significativo sull'endpoint composito primario (hazard ratio: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]) e sugli altri endpoint secondari, compresa l'ospedalizzazione per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) o la morte per insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

Nel sottogruppo di pazienti trattati con carvedilolo al basale (n = 2.596), è stata osservata una significativa riduzione del rischio relativo all'endpoint primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (HR: 0,80, 95% CI [0,68; 0,94]). Nel sottogruppo di pazienti con FC \geq 75 bpm e che hanno ricevuto carvedilolo al basale (n = 1654), è stata osservata una tendenza costante (HR: 0,79, 95% CI [0,65; 0,95]).

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 97 pazienti, i dati raccolti durante specifiche indagini oftalmologiche, volte a documentare la funzione dei sistemi a coni e bastoncelli e la via visiva ascendente (cioè elettroretinogramma, campi visivi statici e cinetici, visione dei colori, acuità visiva), non hanno mostrato alcuna tossicità retinica nei pazienti trattati con ivabradina per angina pectoris cronica stabile nell'arco di 3 anni.

Popolazione pediatrica

Ivabradina

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo è stato effettuato in 116 pazienti pediatrici (17 di età compresa tra 6 e i 12 mesi, 36 di età compresa tra 1 e 3 anni, e 63 di età compresa tra 3 e 18 anni) con insufficienza cardiaca cronica e cardiomiopatia dilatata in aggiunta al trattamento ottimale di base. 74 pazienti hanno ricevuto ivabradina (con un rapporto 2:1).

La dose iniziale era di 0,02 mg/kg due volte al giorno nel gruppo di età tra 6 e 12 mesi, 0,05 mg/kg due volte al giorno nel gruppo di età tra 1 e 3 anni e nel gruppo di età tra 3 e 18 anni con peso corporeo < 40 kg, e di 2,5 mg due volte al giorno nel gruppo di età tra 3 e 18 anni e con peso corporeo \geq 40 kg. La dose era adattata sulla base della risposta terapeutica con una dose massima rispettivamente di 0,2 mg/kg due volte al giorno, 0,3 mg/kg due volte al giorno e 15 mg/kg due volte al giorno. In questo studio, ivabradina è stata somministrata come formulazione liquida orale o come compressa due volte al giorno. L'assenza di differenze farmacocinetiche tra le 2 formulazioni è stata dimostrata in uno studio in aperto, randomizzato, con disegno cross-over a due periodi, condotto in 24 volontari sani adulti. Una riduzione del 20% della frequenza cardiaca, senza bradicardia, è stata raggiunta nel 69,9% dei pazienti nel gruppo ivabradina contro il 12,2% nel gruppo placebo durante il periodo di titolazione della durata da 2 a 8 settimane (odds ratio: E=17,24, 95% CI [5,91; 50,30]). La dose media di ivabradina che ha permesso di raggiungere una riduzione della frequenza cardiaca del 20% è stata rispettivamente di $0,13 \pm 0,04$ mg/kg due volte al giorno, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg due volte al giorno e $4,1 \pm 2,2$ mg due volte al giorno nei sottogruppi di età tra 1 e 3 anni, tra 3 e 18 anni e con peso corporeo < 40 kg e tra 3 e 18 anni e con peso corporeo \geq 40 kg.

Dopo 12 mesi di trattamento, la frazione di eiezione media del ventricolo sinistro è risultata aumentata da 31,8% a 45,3 % nel gruppo ivabradina rispetto ad un aumento dal 35,4% al 42,3% nel gruppo placebo. C'è stato un miglioramento della classe NYHA nel 37,7% dei pazienti trattati con ivabradina rispetto al 25,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Questi miglioramenti non sono risultati statisticamente significativi.

Il profilo di sicurezza, nell'arco di un anno, è risultato simile a quello descritto nei pazienti adulti affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Gli effetti a lungo termine di ivabradina sull'accrescimento, sulla pubertà e sullo sviluppo generale così come l'efficacia a lungo termine della terapia con ivabradina nell'infanzia per ridurre la morbi/mortalità cardiovascolare non sono state studiate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità e il grado di assorbimento di ivabradina e carvedilolo in Carivalan non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e dal grado di assorbimento di ivabradina e carvedilolo quando assunti da soli in monoterapia.

Carvedilolo

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta del carvedilolo somministrato per via orale è di circa il 25%. Il picco plasmatico si raggiunge approssimativamente 1 ora dopo la somministrazione. Esiste una relazione lineare tra la dose e le concentrazioni plasmatiche. In pazienti con idrossilazione lenta della debrisoquina, la concentrazione plasmatica del carvedilolo aumenta di 2-3 volte rispetto ai metabolizzatori rapidi della debrisoquina. L'assunzione di cibo non influenza la biodisponibilità, sebbene il tempo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica sia ritardato.

Distribuzione

Carvedilolo è altamente lipofilo. Circa il 98-99% è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è circa 2 l/kg. L'effetto di primo passaggio dopo somministrazione orale è di circa 60 - 75%.

Biotrasformazione

Carvedilolo è estensivamente metabolizzato in una serie di metaboliti che sono principalmente eliminati attraverso la bile. Il metabolismo di primo passaggio dopo somministrazione orale è circa del 60-75%. La circolazione enteroepatica del farmaco non metabolizzato è stata dimostrata negli animali.

Carvedilolo è metabolizzato nel fegato, principalmente attraverso ossidazione dell'anello aromatico e glucuronidazione. La demetilazione e l'idrossilazione sull'anello fenolico producono tre metaboliti attivi con azione beta-bloccante. Paragonati al carvedilolo i tre metaboliti attivi dimostrano una debole azione vasodilatatrice. Sulla base di studi preclinici, il metabolita 4-idrossifenolo è circa 13 volte più potente del carvedilolo come beta-bloccante. Tuttavia nell'uomo la sua concentrazione è circa dieci volte più bassa del carvedilolo. Due dei metaboliti idrossicarbazolicici del carvedilolo sono antiossidanti estremamente potenti, 30-80 volte più del carvedilolo.

Il metabolismo ossidativo del carvedilolo è stereoselettivo. L'enantiomero-R è prevalentemente metabolizzato dal CYP2D6 e dal CYP1A2, mentre l'enantiomero-S è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e in misura minore dal CYP2D6. Altri isoenzimi del CYP450 partecipano al metabolismo del carvedilolo tra cui CYP3A4, CYP2E1 e CYP2C19. Il picco plasmatico di R-carvedilolo è circa 2 volte superiore a quello di S-Carvedilolo. L'enantiomero-R è metabolizzato principalmente tramite idrossilazione. Nei metabolizzatori lenti del CYP2D6, può verificarsi un aumento della concentrazione plasmatica di carvedilolo, principalmente dell'enantiomero-R, che determina l'aumento dell'attività alfa-bloccante.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione di carvedilolo è compresa fra le 6 e le 10 ore. La clearance plasmatica è di circa 590 ml/min. L'eliminazione avviene principalmente per via biliare. La via principale di escrezione è attraverso le feci. Una minore quantità è eliminata per via renale come metaboliti.

Popolazioni particolari

- **Anziani:** Le proprietà farmacocinetiche del carvedilolo sono influenzate dall'età. Le concentrazioni plasmatiche di carvedilolo sono di circa il 50% più elevate negli anziani rispetto a quelle osservate nei pazienti giovani.
- **Insufficienza epatica:** In uno studio condotto in pazienti con cirrosi epatica, la biodisponibilità del carvedilolo è risultata essere quattro volte maggiore, il picco plasmatico cinque volte più alto e il volume di distribuzione tre volte superiore rispetto a quanto osservato nei volontari sani.
- **Insufficienza renale:** In alcuni pazienti ipertesi con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 20-30 ml/min) o grave (clearance della creatinina < 20 ml/min), è stato osservato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carvedilolo di circa il 40-55% rispetto a quelle rilevate in pazienti con normale funzionalità renale. Tuttavia, è stata osservata un'ampia variabilità nei risultati ottenuti.

Ivabradina

In condizioni fisiologiche, l'ivabradina viene rapidamente rilasciata dalle compresse ed è altamente solubile in acqua (>10 mg/ml). L'ivabradina è l'enantiomero-S e nessuna bioconversione è stata dimostrata *in vivo*. Il derivato N-demetilato dell'ivabradina è stato identificato come il principale metabolita attivo nell'uomo.

Assorbimento e biodisponibilità

L'ivabradina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale con un picco plasmatico raggiunto in circa un'ora, in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta delle compresse rivestite con film è di circa il 40%, a causa dell'effetto di primo passaggio nell'intestino e nel fegato.

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%. Si raccomanda di assumere la compressa durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

L'ivabradina è estensivamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. L'ivabradina ha una bassa affinità per il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

L'ivabradina viene eliminata con un'emivita principale di 2 ore (70-75% dell'AUC) nel plasma e con un'emivita effettiva di 11 ore. La clearance totale è circa 400 ml/min e la clearance renale è circa 70 ml/min. L'escrezione dei metaboliti avviene in parti uguali con le feci e le urine. Circa il 4% di una dose orale è escreto immutato nelle urine.

Linearità/Non Linearità

Le cinetiche dell'ivabradina sono lineari nel range di dosi orali compreso tra 0,5-24 mg.

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e C_{max}) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S 18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).
- Popolazione pediatrica: il profilo farmacocinetico di ivabradina nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza cardiaca cronica di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni è simile al profilo farmacocinetico descritto negli adulti quando si applica uno schema di titolazione basato sull'età e sul peso.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S 18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). La relazione PK/PD di ivabradina nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza cardiaca cronica di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni è simile a quella descritta negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi preclinici con Carivalan.

Carvedilolo

Gli studi non-clinici sulla sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo. In studi di tossicità riproduttiva si sono osservati a dosi elevate alterazione della fertilità, embriotossicità (aumento delle perdite post-impianto, diminuzione del peso corporeo fetale e ritardo dello sviluppo scheletrico) e un aumento della mortalità neonatale ad una settimana dal parto.

Ivabradina

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

In cani trattati con ivabradina (dosi di 2, 7 o 24 mg/kg/die) per un anno, sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, che però non sono risultate essere associate a danni alle strutture oculari. Questi dati sono coerenti con gli effetti farmacologici dell'ivabradina e sono da attribuire alla sua interazione con la corrente I_h attivata in iperpolarizzazione, presente nella retina, e che condivide una ampia omologia con la corrente pacemaker cardiaca I_f .

Altri studi a dosi ripetute a lungo termine e studi di cancerogenesi non hanno evidenziato alcun cambiamento di rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido pregelatinizzato (di mais)
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio croscarmellosa (E468)
Maltodestrina
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa:

Glicerolo (E422)
Ipromellosa (E464)
Magnesio stearato (E470b)
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172) (per 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg e 25/7,5 mg)
Macrogol 6000 (E1521)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/PVC/PVDC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 98 o 112 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044469017 - "6,25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469029 - "6,25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469031 - "6,25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469043 - "6,25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469056 - "6,25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469070 - "6,25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469082 - "6,25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469094 - "6,25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469106 - "6,25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469118 - "6,25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469132 - "12,5/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

044469144 - "12,5/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469157 - "12,5/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469169 - "12,5/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469171 - "12,5/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469195 - "12,5MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469207 - "12,5MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469219 - "12,5MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469221 - "12,5MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469233 - "12,5MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469258 - "25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469260 - "25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469272 - "25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469284 - "25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469296 - "25MG/5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469310 - "25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469322 - "25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469334 - "25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469346 - "25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL
044469359 - "25MG/7,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 112 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: (gg/mm/aaaa)

Data del rinnovo più recente: (gg/mm/aaaa)

<[da completare a livello nazionale]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

<[da completare a livello nazionale]>

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco