

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Implicor 50 mg/5 mg filmsko obložene tablete
Implicor 50 mg/7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA


Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg metoprololijevega tartrata in 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).


Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg metoprololijevega tartrata in 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, okrogla, filmsko obložena tableta (50 mg /5 mg) s premerom 8,5 mm in vrezano oznako 2 na eni ter  na drugi strani.

Bela, podolgovata, filmsko obložena tableta (50 mg/7,5 mg), dolga 10,8 mm in široka 6,7 mm, z vrezano oznako 4 na eni ter  na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Implicor je indicirano za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris kot nadomestna terapija pri odraslih z normalnim sinusnim ritmom, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem metoprolola in ivabradina z enako kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočljivi odmerek zdravila Implicor je ena tableta dvakrat dnevno, in sicer ena tableta zjutraj in ena zvečer.

Zdravilo Implicor se lahko daje samo bolnikom, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem stalnega odmerka obeh učinkovin, kadar je metoprolol v optimalnem odmerku.

Priporočljivo je, da se za titiranje zdravila odločite na podlagi razpoložljivih zaporednih meritev srčne frekvence, EKG ali 24-urnega ambulantnega spremljanja. Titiranje morate izvesti s posameznima učinkovinama (metoprololom in ivabradinom), s čimer boste bolniku zagotovili vzdrževanje optimalnega odmerka metoprolola in ivabradina. Če se med zdravljenjem srčna frekvenca v mirovanju zniža pod 50 utripov na minuto ali če se pri bolniku pojavijo simptomi, povezani z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je potrebno zmanjšati odmerek posameznih učinkovin (metoprolola in ivabradina) ter zagotoviti vzdrževanje bolnika na optimalnem odmerku metoprolola. Po zmanjšanju odmerka je potrebno spremljanje srčne frekvence (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje morate prekiniti, če srčna frekvenca ostane pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo kljub zmanjšanju odmerka.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in očistkom kreatinina nad 15 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina pod 15 ml/min morate zdravilo Implicor uporabljati previdno.

Jetrna okvara

Zdravilo Implicor lahko uporabljate pri bolnikih z blago jetrno okvaro.

Pri dajanju zdravila Implicor pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost.

Zdravilo Implicor je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Starejši

Zdravilo Implicor lahko dajete starejšim, vendar je pri uporabi potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Implicor pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Implicor je treba jemati peroralno dvakrat dnevno med jedjo. Izpostavljenost metoprololu se zveča, kadar se zdravilo jemlje s hrano (glejte poglavje 5.2). Slednje je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo metoprolol na tešče in preidejo na zdravljenje z zdravilom Implicor.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (lahko se pojavi navzkrižna preobčutljivost med antagonisti adrenergičnih receptorjev beta),
- simptomatska bradikardija,
- kardiogeni šok,
- sindrom bolnega sinusnega vozla (vključno s sinoatrijskim blokom),
- atrioventrikularni blok 2. in 3. stopnje,
- akutni miokardni infarkt oz. bolniki s sumom na akutni miokardni infarkt z zapleti, kot so signifikantna bradikardija, srčni blok prve stopnje, sistolična hipotenzija (manj kot 100 mm Hg) in/ali hudo srčno popuščanje,
- huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg) ali simptomatska hipotenzija,
- nestabilno ali akutno srčno popuščanje,
- bolniki, ki prejemajo intermitentno inotropno zdravljenje z agonistom adrenergičnih receptorjev beta,
- odvisnost od srčnega spodbujevalnika (srčna frekvenca, ki jo narekuje izključno srčni spodbujevalnik),
- nestabilna angina pectoris,
- huda periferna žilna bolezen,
- nezdravljen feokromocitom,
- hudo jetrno popuščanje,
- metabolna acidoza,
- kombinacija z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon (glejte poglavji 4.5 in 5.2),
- kombinacija z verapamilom ali diltiazemom, zmernima zaviralcema citokroma P450 3A4, ki imata lastnosti zniževanja srčne frekvence (glejte poglavje 4.5),
- nosečnost, dojenje in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pomanjkanje koristi za klinične izide pri bolnikih s simptomatsko kronično stabilno angino pektoris
Zdravilo Implicor je indicirano samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris, ker ivabradin nima koristnih učinkov na srčno-žilne izide (npr. miokardni infarkt ali srčno-žilno smrt) (glejte poglavje 5.1).

Merjenje srčne frekvence

Glede na to, da lahko srčna frekvenca precej niha, morate razmisliti o zaporednih meritvah srčne frekvence, EKG in 24-urnem ambulantnem spremljanju, ko določate srčno frekvenco v mirovanju pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin in pri katerih menite, da je potrebno titrirati odmerek. To velja tudi za bolnike z nizko srčno frekvenco, zlasti kadar se srčna frekvenca zniža pod 50 utripov na minuto, ali po zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Srčne aritmije

Ivabradin ni učinkovit pri zdravljenju ali preprečevanju srčnih aritmij in verjetno izgubi učinkovitost ob pojavu tahiaritmij (na primer ventrikularne ali supraventrikularne tahikardije). Zdravilo Implicor torej ni priporočljivo pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali drugimi srčnimi aritmijami, ki motijo delovanje sinusnega vozla.

Pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, obstaja povečano tveganje za razvoj atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.8). Atrijska fibrilacija je bolj pogosta pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amjodaron ali močne antiaritmike skupine I. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Implicor, je priporočljivo redno klinično spremljanje možnega pojava atrijske fibrilacije (vztrajne ali paroksizmalne), kar mora vključevati tudi elektrokardiogram, če je klinično indiciran (na primer pri bolnikih s poslabšanjem angine pektoris, palpitacijami, nerednim utripom). Bolnike morate poučiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava za pomoč prosijo svojega zdravnika.

Če se atrijska fibrilacija razvije med zdravljenjem, morate pazljivo pretehtati razmerje med koristmi in tveganji nadaljnjega zdravljenja z ivabradinom.

Bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z motnjami intraventrikularne prevodnosti (levokračni blok, desnokračni blok) in prekatno dissinchronijo je potrebno pozorno spremljati.

Uporaba pri bolnikih z nizko srčno frekvenco

Ivabradina ne smete uvajati pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem srčno frekvenco med mirovanjem pod 70 utripov na minuto.

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca v mirovanju vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto ali če imajo bolniki simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je potrebno zmanjšati odmerek po posameznih učinkovinah in zagotoviti vzdrževanje bolnika na optimalnem odmerku metoprolola ali zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Kombinacija z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasno jemanje zdravila Implicor z zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta verapamil in diltiazem, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri kombinaciji ivabradina z nitrati in dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov niso zasledili (glejte poglavje 5.1).

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje mora biti stabilno, preden se odločite za zdravljenje z ivabradinom. Zdravilo Implicor je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA), ker za to skupino bolnikov ni dovolj podatkov.

Možganska kap

Jemanje zdravila Implicor takoj po možganski kapi ni priporočljivo, ker za ivabradin ni podatkov o tovrstnih stanjih.

Funkcija vida

Ivabradin vpliva na delovanje mrežnice. Ni dokazov, da bi imelo dolgotrajno zdravljenje z ivabradinom toksičen učinek na mrežnico (glejte poglavje 5.1). Če se pojavi kakršnokoli nepričakovano poslabšanje funkcije vida, razmislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Implicor. Pri bolnikih s pigmentoznim retinitisom morate biti previdni.

Previdnostni ukrepi

Prekinitiv zdravljenja

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, zlasti pri bolnikih z ishemično boleznijo srca. Bolniku morate takoj po prekinitvi zdravljenja dati odmerek metoprolola (posamezne učinkovine), s čimer boste zagotovili vzdrževanje bolnika na optimalnem odmerku. Če je potrebno, lahko prekinete z jemanjem ivabradina. Odmerek metoprolola (posamezne učinkovine) morate zmanjševati postopno: najbolje je v obdobju najmanj dveh tednov, ob hkratni uvedbi nadomestnega zdravljenja, če je to potrebno. Če se pri bolniku pojavijo kakršnikoli simptomi, morate odmerek zmanjševati še počasneje.

Bolniki s hipotenzijo

Podatki pri bolnikih z blago do zmerno hipotenzijo, ki se zdravijo z ivabradinom, so omejeni, zato morate pri njih zdravilo Implicor uporabljati previdno. Zdravilo Implicor je kontraindicirano pri bolnikih s hudo hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mm Hg) (glejte poglavje 4.3).

Atrijska fibrilacija - srčne aritmije

Ob vrnitvi na sinusni ritem pri sprožanju farmakološke kardioverzije pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, ni dokazov o tveganju za (preveliko) bradikardijo. Ker ni obsežnejših podatkov, razmislite o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku ivabradina.

Uporaba pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo

Uporabi zdravila Implicor se moramo izogibati pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo (glejte poglavje 4.5). Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati delovanje srca.

Zniževanje srčne frekvence, ki ga povzroči ivabradin, lahko poslabša podaljšanje intervala QT, kar lahko povzroči hude aritmije, kot je *Torsade de pointes*.

Bolniki s hipertenzijo, ki potrebujejo spremembo zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

V preskušanju SHIFT je imelo več bolnikov med zdravljenjem z ivabradinom obdobja zvišanega krvnega tlaka (7,1 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,1 %). Ta obdobja so največkrat sledila kmalu po spremembi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka, bila so prehodna in niso vplivala na učinek zdravljenja z ivabradinom. Kadar pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zdravljenih z ivabradinom, spremenite zdravljenje, je treba v primernem intervalu spremljati krvni tlak.

Bronhialna astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen

Čeprav je metoprolol kardioselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta, je potrebna previdnost pri bolnikih z bronhialno astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo.

Če je potrebno, lahko zdravnik hkrati predpiše bronhodilatatorje, ki selektivno stimulirajo adrenergične receptorje beta-2, kot je npr. terbutalin. Če se bolnik že zdravi s stimulansom adrenergičnih receptorjev beta-2, bo v nekaterih primerih morda potrebno prilagoditi odmerek.

Huda periferna arterijska bolezen

Pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo (Raynaudova bolezen ali Raynaudov sindrom, arteritis ali kronična okluzivna arterijska bolezen spodnjih udov) lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta poslabšajo stanje. V takšnem primeru morate prekiniti zdravljenje z zdravilom Implicor in titrirati odmerek posameznih učinkovin. Primernejši je kardioselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta z delnim agonističnim delovanjem, vendar ga je treba uporabljati previdno.

Feokromocitom

Pri bolnikih z znanim feokromocitomom ali sumom nanj je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta vedno uporabljati v kombinaciji z antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, še posebej tistih, ki uporabljajo insulin ali peroralna antidiabetična zdravila, je pri jemanju zdravila Implicor potrebna previdnost. Priporočljivo je, da sladkornim bolnikom poveste, da zaviranje adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrije tahikardijo, ki je posledica simptomov hipoglikemije; vendar pa ni nujno, da se zmanjšajo ostali znaki hipoglikemije, kot sta zaspanost in potenje, pojavi se lahko povečano potenje.

Prinzmetalova angina pectoris

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo število in trajanje napadov pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pectoris. Uporaba kardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta-1 je mogoča v blagih in podobnih oblikah pod pogojem, da se zdravilo daje skupaj z vazodilatatorjem.

Psoriaza

Pri uporabi antagonistov adrenergičnih receptorjev beta so poročali o poslabšanju psoriaze. Pri bolnikih s psoriaro ali bolnikih, ki imajo psoriaro v anamnezi, smete antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati le po predhodnem tehtnem premisleku o razmerju med koristmi in tveganji.

Tirotoksikoza

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome tirotoksikoze.

Splošna anestezija

Dolgoročnega zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ne smete rutinsko ukiniti pred večjim kirurškim posegom. Zmanjšana zmožnost srca za odzivanje na stimulacijo adrenergičnih receptorjev beta lahko poveča tveganja pri splošni anesteziji in kirurških posegih. Pred kakršnim koli kirurškim posegom, za katerega je potrebna splošna anestezija, je treba anesteziologa obvestiti, da bolnik jemlje antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Če menite, da je treba pred kirurškim posegom ukiniti terapijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, morate to storiti postopoma in postopek ukinjanja zdravila zaključiti približno 48 ur pred splošno anestezijo.

Starejši

Starejše je treba skrbno spremljati, saj lahko preveliko znižanje krvnega tlaka ali srčne frekvence zaradi uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta povzroči nezadosten dotok krvi v življenjsko pomembne organe.

Alergijske reakcije

Previdni morate biti pri bolnikih s hudimi preobčutljivostnimi reakcijami v anamnezi in bolnikih, ki prejemajo desenzibilizacijsko zdravljenje, saj pri njih obstaja tveganje za hujše anafilaktične reakcije. Metoprolol lahko poveča tako občutljivost na alergene kot tudi jakost anafilaktičnih reakcij. Pri posameznih bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zdravljenje z adrenalinom ne prinese vedno pričakovanega terapevtskega učinka (glejte tudi poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcij med metoprololom in ivabradinom v študijah o medsebojnih delovanjih pri zdravih prostovoljcih niso opazili. Informacije o interakcijah z drugimi zdravili, ki so znane za posamezni učinkovini, so navedene spodaj.

Kontraindikacije za sočasno jemanje

Povezano z ivabradinom

Sočasno jemanje močnih zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidnih antibiotikov (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralcev proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodona, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Močna zaviralca citokroma P450 3A4, ketokonazol (200 mg enkrat na dan) in josamicin (1 g dvakrat na dan), sta povečala srednjo izpostavljenost ivabradinu v plazmi za od 7- do 8-krat.

Povezano z ivabradinom in metoprololom

- Zmerni zaviralci citokroma P450 3A4: specifične študije o medsebojnih delovanjih pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so pokazale, da je kombinacija ivabradina z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta diltiazem ali verapamil, povečala izpostavljenost ivabradinu (od 2- do 3-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC)) ter dodatno znižala srčno frekvenco za 5 utripov na minuto. Sočasno jemanje ivabradina s tovrstnimi zdravili je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
- Zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta diltiazem ali verapamil, ki se uporabljajo intravensko, lahko povečajo sedativni učinek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta na krvni tlak, srčno frekvenco, krčljivost miokarda in atrioventrikularno prevajanje. Pojavi se lahko povečanje negativnih inotropnih in kronotropnih učinkov, zato teh zdravil ne smete intravensko dajati bolnikom, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavje 4.3).

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Povezano z ivabradinom

- Zdravila, ki podaljšujejo interval QT:
 - zdravila za bolezni srca in ožilja, ki podaljšujejo interval QT (na primer kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amjodaron).
 - zdravila, ki niso indicirana za zdravljenje srčno-žilnih bolezni in podaljšujejo interval QT (na primer pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin intravensko).Sočasni uporabi katerih koli zdravil, ki podaljšujejo interval QT, se morate ob ivabradinu izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko poslabša z zniževanjem srčne frekvence. Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).
- Grenivkin sok: izpostavljenost ivabradinu se je 2-kratno povečala po sočasnem jemanju z grenivkinim sokom. Uživanju grenivkega soka se je torej treba izogibati.

Povezano z metoprololom

Izogibati se morate naslednjim kombinacijam z metoprololom:

- derivati barbiturne kisline: barbiturati (preučevali so pentobarbital) prek indukcije encimov sprožijo presnovo metoprolola. Pri uporabi fenobarbitala so opažali znižanje plazemske koncentracije metoprolola skupaj z zmanjšanjem njegove klinične učinkovitosti (hitrejša jetrna presnova).
- antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje (npr. klonidin).
- pri nenadni prekinitvi zdravljenja z antihipertenzivi, ki delujejo na osrednje živčevje, se lahko pomembno zviša krvni tlak. Izogibajte se nenadni prekinitvi zdravljenja z antihipertenzivom, ki deluje na osrednje živčevje. Nagla ukinitiv zdravljenja, še posebej pred ukinitvijo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, lahko poveča tveganje za pojav "povratne hipertenzije".
- sočasna uporaba klonidina in neselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in verjetno tudi selektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poveča tveganje za pojav povratne hipertenzije. Ob sočasni uporabi klonidina morate zdravljenje s klonidinom nadaljevati še nekaj časa po ukinitvi zdravljenja z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

- antiaritmiki I. skupine (npr. kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amjodaron, flekainid in dizopiramid).
- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo negativni inotropni učinek antiaritmikov in njihov učinek na čas atrioventrikularnega prevajanja. Sočasna uporaba amjodarona, še posebej pri bolnikih z že obstoječo boleznijo sinusnega vozla, lahko povzroči dodatne elektrofiziološke učinke, ki vključujejo bradikardijo, sinusni zastoj in atrioventrikularni blok. Amjodaron ima zelo dolg razpolovni čas (približno 50 dni), kar pomeni, da se interakcije lahko pojavijo še dolgo časa po ukinitvi zdravila. Antiaritmiki, kot so kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amjodaron, flekainid in dizopiramid lahko povečajo učinek metoprolola na srčno frekvenco in atrioventrikularno prevajanje.

Sočasno jemanje ob previdnostnih ukrepih

Povezano z ivabradinom

- Diuretiki, ki povzročijo izgubo kalija (tiazidni diuretiki in diuretiki zanke): hipokaliemija lahko poveča tveganje za aritmijo. Ker ivabradin lahko povzroči bradikardijo, je nastala kombinacija hipokaliemije in bradikardije dejavnik tveganja za nastanek hudih aritmij, zlasti pri bolnikih s sindromom podaljšanega intervala QT, ki je bodisi prirojen bodisi povzročen z učinkovino.
- Zmerni zaviralci citokroma P450 3A4: o sočasnem jemanju ivabradina z drugimi zmernimi zaviralci citokroma P450 3A4 (na primer flukonazolom) se lahko odločate ob začetnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in če je srčna frekvenca med mirovanjem nad 70 utripov na minuto, ob spremljanju srčne frekvence.
- Induktorji citokroma P450 3A4: induktorji citokroma P450 3A4 (na primer rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjšujejo izpostavljenost ivabradinu in njegovo aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki inducirajo citokrom P450 3A4, lahko zahteva prilagajanje odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjšuje njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

Povezano z metoprololom

Metoprolol služi kot substrat za CYP2D6, izoencim citokroma P450.

Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encime, lahko vplivajo na koncentracijo metoprolola v plazmi.

- Rifampicin zniža plazemsko koncentracijo metoprolola.
- Cimetidin, alkohol in hidralazin lahko zvišajo plazemsko koncentracijo metoprolola. Metoprolol se presnovi predvsem, ne pa samo, z jetrnim encimom citokroma CYP2D6 (glejte tudi poglavje 5.2).
- Učinkovine, ki zavirajo CYP2D6, npr. zaviralci ponovnega privzema serotonina, kot so paroksetin, fluoksetin in sertralin ter tudi difenhidramin, hidroksiklorokin, celekoksib, terbinafin, nevroleptična zdravila (npr. klorpromazin, triflupromazin, klorprotiksen) in morda tudi propafenon, lahko zvišajo koncentracijo metoprolola v plazmi.

O zaviralnem učinku na CYP2D6 so poročali tudi za amjodaron in kinidin (antiaritmika).

Metoprolol lahko zmanjša izločanje drugih zdravil (npr. lidokaina).

Pri bolnikih, ki prejemajo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, lahko uporaba inhalacijskih anestetikov zveča bradikardni učinek antagonistov beta.

Ob uvedbi zdravljenja s temi zdravili pri bolnikih, ki jemljejo metoprolol, bo morda potrebno zmanjšati odmerek metoprolola:

- nitrati lahko zvečajo hipotenzivni učinek metoprolola;
- digitalisovi glikozidi (digoksin) v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko podaljšajo čas atrioventrikularnega prevajanja in povzročijo bradikardijo;

- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oko) ali zaviralci MAO; Če hkrati uporabite metoprolol in druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oko) ali zaviralce MAO, morate bolnikovo stanje natančno spremljati. Sočasna uporaba antagonistov adrenergičnih receptorjev beta utegne povzročiti bradikardijo in okrepljen hipotenzivni učinek.
- adrenalin: če bolnik med zdravljenjem z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta v določenih okoliščinah dobi adrenalin, vplivajo kardioselektivni antagonisti na regulacijo krvnega tlaka bistveno manj kot neselektivni (glejte tudi poglavje 4.4);
- parasimpatomimetiki: Sočasna uporaba parasimpatomimetikov dolgoročno lahko povzroči bradikardijo.
- nesteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila (NSAID): Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil, kot je indometacin, lahko zmanjša antihipertenzivni učinek metoprolola.
- insulin in peroralni antidiabetiki: Metoprolol lahko poveča njihov hipoglikemični učinek in prikrije simptome hipoglikemije. V tem primeru morate prilagoditi odmerek peroralnega antidiabetičnega zdravila.

Kombinacije, ki jih morate upoštevati

Povezano z ivabradinom

Specifične študije o medsebojnih delovanjih z zdravili niso pokazale klinično signifikantnega učinka naslednjih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamiko ivabradina: zaviralcev protonske črpalke (omeprazola, lansoprazola), sildenafil, zaviralcev reduktaze HMG CoA (simvastatina), dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov (amlodipina, lacidipina), digoksina in varfarina. Poleg tega ivabradin ni imel klinično signifikantnega učinka na farmakokinetiko simvastatina, amlodipina in lacidipina, na farmakokinetiko ter farmakodinamiko digoksina in varfarina ter na farmakodinamiko acetilsalicilne kisline.

V ključnih kliničnih študijah III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opažali težave z varnostjo: zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagoniste angiotenzina II, antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, diuretike, antagoniste aldosterona, kratko- in dolgodelujoče nitrate, zaviralce reduktaze HMG CoA, fibrate, zaviralce protonske črpalke, peroralne antidiabetike, acetilsalicilno kislino ter druga antitrombotična zdravila.

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin se presnavlja samo preko citokroma P450 3A4 in je njegov zelo blag zaviralec. Dokazali so, da ivabradin ne vpliva na presnovo drugih substratov citokroma P450 3A4 in njihove koncentracije v plazmi (blagih, zmernih in močnih zaviralcev). Zaviralci in induktorji citokroma P450 3A4 lahko medsebojno delujejo z ivabradinom ter klinično signifikantno vplivajo na njegovo presnovo in farmakokinetiko. Študije o medsebojnih delovanjih z zdravili so pokazale, da zaviralci citokroma P450 3A4 povišujejo koncentracijo ivabradina v plazmi, medtem ko jo induktorji znižujejo. Povišana koncentracija ivabradina v plazmi je lahko povezana s tveganjem za preveliko bradikardijo (glejte poglavje 4.4).

Povezano z metoprololom

Triciklični antidepresivi in nevroleptična zdravila: povečanje antihipertenzivnega učinka in tveganja za ortostatsko hipotenzijo (aditiven učinek).

Meflokin: tveganje za preveliko bradikardijo (aditiven bradikardni učinek).

Dipiridamol (intravensko): povečanje antihipertenzivnega učinka.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa z delovanjem na urološki sistem (alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): povečajo hipotenzivni učinek. Večje tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

Ergotamin: povečan vazokonstriksijski učinek.

Relaksanti skeletnih mišic: mišični relaksant kurarinske vrste (ojačanje nevromuskularnega bloka).

Floktafenin: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko ovirajo kompenzatorne srčno-žilne reakcije, povezane s hipotenzijo ali šokom, ki ju lahko povzroči floktafenin.

Antacid: pri sočasnem dajanju z antacidom so opazili povišanje koncentracij metoprolola v plazmi.

Pediatrična populacija

Povezano z ivabradinom

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah je uporaba zdravila Implicor med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Podatkov o uporabi ivabradina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih z ivabradinom so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Te študije so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano, zato je ivabradin kontraindiciran med nosečnostjo.

Podatkov o uporabi metoprolola pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo lahko metoprolol uporabite le, kadar je to nujno potrebno. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo prekrvavljenost placente ter lahko povzročijo intrauterino smrt ploda, spontani splav ali prezgodnji porod. Poleg tega lahko na plod in novorojenčka vplivajo neželeni učinki, kot so hipoglikemija, bradikardija, hipotenzija in težave z dihanjem. Tveganje za srčne in pljučne zaplete se poveča v poporodnem obdobju. Če zdravljenje poteka med nosečnostjo, je treba plod skrbno spremljati in s spremljanjem nadaljevati še nekaj dni po rojstvu.

Dojenje

Zdravilo Implicor je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Študije na živalih kažejo, da se ivabradin izloča v materino mleko. Ženske, ki potrebujejo zdravljenje z ivabradinom, naj prenehajo z dojenjem ter izberejo drug način hranjenja otroka. Koncentracija metoprolola v materinem mleku je približno trikrat višja kot v materini plazmi.

Plodnost

Podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Implicor ni na voljo.

Študije na podganah z ivabradinom in metoprololom niso pokazale učinka na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi obstoječih podatkov o posameznih učinkovinah zdravila Implicor lahko njegova uporaba vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Ivabradin lahko vpliva na sposobnost vožnje. Bolnike morate opozoriti, da lahko ivabradin povzroči prehodne pojave svetlikanja (ki zajemajo predvsem fosfene). Nastanek tovrstnih pojavov svetlikanja je

možen predvsem v pogojih, kjer se lahko nenadno spreminja jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči. Ivabradin nima vpliva na sposobnost upravljanja s stroji. V obdobju trženja zdravila pa so poročali o primerih zmanjšane sposobnosti vožnje zaradi simptomov motenj vida.

Metoprolol lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike morate opozoriti, da se med zdravljenjem lahko pojavijo glavobol, omotica ali utrujenost. Ti učinki so lahko še močnejši v primeru sočasnega pitja alkoholnih pijač ali po prehodu na drugo zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil zdravila Implicor, ki je naveden v nadaljevanju, temelji na znanem profilu varnosti posameznih učinkovin.

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka ivabradina, pojavi svetlikanja (fosfeni) in bradikardija, sta odvisna od odmerka in povezana s farmakološkim delovanjem zdravila. Najpogosteje poročani neželeni učinki metoprolola so bradikardija, nočne more, glavobol, somnolenca, nespečnost, vrtoglavica, palpitacije, ortostatska hipotenzija, hladne okončine, Raynaudova bolezen, dispneja ob naporu, navzea, zaprtje, diareja, bolečine v trebuhu, bruhanje, utrujenost in motnje libida.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Spodaj naštetih neželenih učinkov, ki so jih opazili med zdravljenjem z ivabradinom in metoprololom, ki so ju dajali ločeno, so razvrščeni po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in po naslednjih pogostnostih:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|--------------------------------------|---|--------------|------------|
| | | ivabradin | metoprolol |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | eozinofilija | občasni | - |
| | trombocitopenija | - | redki |
| | levkopenija | - | zelo redki |
| Bolezni imunskega sistema | poslabšanje psoriaze | - | občasni |
| Presnovne in prehranske motnje | hiperurikemija | občasni | - |
| | hipoglikemija | - | občasni |
| Psihiatrične motnje | nočne more, nenormalne sanje | - | pogosti |
| | depresija | - | občasni |
| | zmedenost | - | občasni |
| | halucinacije | - | občasni |
| | živčnost | - | redki |
| | anksioznost | - | redki |
| | depersonalizacija | - | zelo redki |
| Bolezni živčevja | glavobol | pogosti | pogosti |
| | somnolenca | - | pogosti |
| | nespečnost | - | pogosti |
| | omotica | pogosti | pogosti |
| | sinkopa | občasni* | redki |
| | parestezije | - | občasni |
| | stupor | - | občasni |
| | zmanjšana pozornost, poslabšano zavedanje | - | občasni |
| amnezija | - | zelo redki | |
| Očesne bolezni | pojavi svetlikanja (fosfeni) | zelo pogosti | - |

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|---|---|------------|------------|
| | | ivabradin | metoprolol |
| Organski sistem po MedDRA | zamegljen vid | pogosti | - |
| | poslabšanje vida | občasni* | redki |
| | suhe oči | - | občasni |
| | razdražene oči | - | občasni |
| | diplopija | občasni* | - |
| | konjunktivitis | - | redki |
| | zmanjšano nastajanje solz | | redki |
| | kseroftalmija | | zelo redki |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | vrtočlavičica | občasni | - |
| | tinitus | - | redki |
| | poslabšanje sluha, naglušnost | - | zelo redki |
| | gluhost | - | zelo redki |
| Srčne bolezni | bradikardija | pogosti | pogosti |
| | atrioventrikularni blok 1. stopnje (podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu) | pogosti | - |
| | ventrikularne ekstrasistole | pogosti | - |
| | atrijska fibrilacija | pogosti | - |
| | palpitacije | občasni | pogosti |
| | supraventrikularne ekstrasistole | občasni | - |
| | srčno popuščanje | - | občasni |
| | kardiogeni šok | - | občasni |
| | bolečine v prsnem košu | - | občasni |
| | atrioventrikularni blok 1. stopnje | - | občasni |
| | aritmije | - | redki |
| | motnje srčne prevodnosti | - | redki |
| | atrioventrikularni blok 2. stopnje | zelo redki | - |
| | atrioventrikularni blok 3. stopnje | zelo redki | - |
| | sindrom bolnega sinusnega vozla | zelo redki | - |
| poslabšanje napadov pri bolnikih z angino pektoris | - | zelo redki | |
| Žilne bolezni | nenadzorovan krvni tlak | pogosti | - |
| | ortostatska hipotenzija (s sinkopo) | - | pogosti |
| | hladne okončine | - | pogosti |
| | Raynaudova bolezen | - | pogosti |
| | hipotenzija (možno zaradi bradikardije) | občasni* | - |
| | intermitentna klavdikacija (občasno šepanje) | - | občasni |
| | znižan krvni tlak | - | občasni |
| | suha gangrena (pri bolnikih s hudimi obstoječimi motnjami perifernega krvnega obtoka) | - | zelo redki |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | dispneja ob naporu | - | pogosti |
| | dispneja | občasni | - |
| | bronhospazem (tudi pri bolnikih brez obstruktivne pljučne bolezni) | - | občasni |
| | rinitis | - | redki |
| Bolezni prebavil | navzea | občasni | pogosti |
| | zaprtje | občasni | pogosti |
| | diareja | občasni | pogosti |
| | bolečine v trebuhu | občasni* | pogosti |
| | bruhanje | - | pogosti |
| | suha usta | - | redki |

| Organski sistem po MedDRA | Neželeni učinki | Pogostnost | |
|---|--|----------------|--------------|
| | | ivabradin | metoprolol |
| Organski sistem po MedDRA | disgevizija | - | redki |
| | retroperitonealna fibroza | - | zelo redki |
| | nenormalnosti v rezultatih testov delovanja jeter | - | redki |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | nenormalno delovanje jeter | - | redki |
| | hepatitis | - | zelo redki |
| | angioedem | občasni* | - |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaj | občasni* | občasni |
| | psoriaza, psoriasi podoben izpuščaj | - | občasni |
| | distrofična koža | - | občasni |
| | urtikarija | redki* | občasni |
| | hiperhidroza | - | občasni |
| | alopecija | - | redki |
| | eritem | redki* | - |
| | pruritus | redki* | - |
| | fotosenzitivne reakcije | - | zelo redki |
| | Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva | mišični spazmi | občasni |
| mišična šibkost | | - | redki |
| artralgija | | - | zelo redki |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | utrujenost | občasni* | zelo pogosti |
| | astenija (možno zaradi bradikardije) | občasni* | - |
| | edem | - | občasni |
| | povečanje telesne mase | - | občasni |
| | slabo počutje (možno zaradi bradikardije) | redki* | - |
| Laboratorijske preiskave | povečane vrednosti kreatinina v krvi | občasni | - |
| | podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu | občasni | - |
| | povečane vrednosti transaminaz | - | redki |
| Motnje reprodukcije in dojk | motnje libida | - | pogosti |
| | motnje spolne funkcije/impotenca | - | redki |
| | Peyronijeva bolezen | - | zelo redki |

*Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih študij.

Opis izbranih neželenih učinkov

O pojavih svetlikanja (fosfenih) so poročali pri 14,5 % bolnikov, opisujejo pa jih kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja. Običajno jih sprožijo nenadne spremembe v jakosti svetlobe. Fosfene lahko opišemo tudi kot svetle kolobarje, razgradnje slike (stroboskopski ali kalejdoskopski učinki), obarvane svetle luči ali pomnožene slike (vztrajnost mrežnice). Fosfeni se večinoma pojavljajo v prvih dveh mesecih zdravljenja in nato se lahko večkrat ponovijo. Fosfeni so bili na splošno blage do zmerne jakosti. Vsi fosfeni so ponehali med zdravljenjem ali po njem, in sicer večina med zdravljenjem (77,5 %). Manj kot 1 % bolnikov je zaradi fosfenov spremenilo svojo vsakdanjo rutino ali prekinilo zdravljenje.

O bradikardiji so poročali pri 3,3 % bolnikov, zlasti v prvih 2 do 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. 0,5 % bolnikov je doživelo hudo bradikardijo s 40 utripi na minuto ali manj.

V študiji SIGNIFY so opažali atrijsko fibrilacijo pri 5,3 % bolnikov, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V združeni analizi vseh dvojno slepih nadzorovanih kliničnih preskušanj II. ter III. faze, ki so trajale najmanj 3 mesece, in v katere je bilo vključenih več kot 40.000 bolnikov, je bila pojavnost atrijske fibrilacije 4,86 % pri bolnikih, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 4,08 % pojavnostjo v kontrolni skupini, kar ustreza razmerju tveganja 1,26, 95% IZ [1,15-1,39].

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju z zdravilom Implicor pri ljudeh ni podatkov

Simptomi

Povezani z ivabradinom

Preveliko odmerjanje lahko privede do hude in podaljšane bradikardije.

Povezani z metoprololom

Zastrupitev zaradi prevelikega odmerjanja metoprolola lahko povzroči hudo hipotenzijo, sinusno bradikardijo, atrioventrikularni blok, srčno popuščanje, kardiogeni šok, zastoj srca, bronhospazem, motnje zavesti, komo, navzeo, bruhanje in cianozo.

Simptomi se lahko poslabšajo ob sočasnem uživanju alkohola, zdravil za zniževanje krvnega tlaka ali barbituratov.

Prvi simptomi se običajno pojavijo od dvajset minut do dve uri po zaužitju zdravila.

Zdravljenje

Poleg splošnih previdnostnih ukrepov (izpiranje želodca je primerno v 4 urah po zaužitju zdravila, v primeru resne zastrupitve pa uporaba aktivnega oglja) je treba bolnike premestiti v enoto za intenzivno nego, kjer poteka spremljanje, in če je potrebno, korigiranje vitalnih parametrov.

Bolnike s hudo bradikardijo morate zdraviti simptomatsko. Če imajo bolniki bradikardijo s slabim hemodinamičnim prenašanjem, razmislite o simptomatskem zdravljenju, vključno z intravenskimi spodbujevalci receptorjev beta, kot je izoprenalin. Če je potrebno, lahko uvedete začasno električno spodbujanje srca.

Potencialni antidoti za metoprolol so med drugim orciprenalin (od 0,5 do 1 mg) intravensko, atropin (od 0,5 do 2 mg) intravensko, in sprva glukagon (od 1 do 5 mg - maksimalno 10 mg) intravensko. Poleg tega lahko uporabite beta simpatomimetične učinkovine z natančnimi odmerki, ki so odvisni od telesne mase in učinka (npr. dobutamin, izoprenalin, orciprenalin in adrenalin). Morda bo potrebno odmerjanje nad priporočeno terapevtsko ravnijo.

V primeru pojava epileptičnih napadov je priporočljivo počasno intravensko dajanje diazepamov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, druge kombinacije, oznaka ATC: C07FX05

Ivabradin

Mehanizem delovanja

Ivabradin je specifično zdravilo za zniževanje srčne frekvence, ki deluje s selektivnim in specifičnim zaviranjem frekvenčno urejevalnega toka I_f v srcu, ki ureja spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in regulira srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozle, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na kontraktilnost miokarda ali repolarizacijo prekatov.

Ivabradin lahko medsebojno deluje tudi z mrežničnim tokom I_h , ki je zelo podoben srčnemu I_f . Sodeluje

v časovni ločljivosti vidnega sistema s skrajšanjem odziva mrežnice na močne svetlobne dražljaje. V sprožilnih okoliščinah (na primer ob hitrih spremembah svetlosti) je delno zaviranje I_h , ki ga povzroča ivabradin, osnova za pojave svetlikanja, ki jih lahko občasno opažajo bolniki. Pojave svetlikanja (fosfene) opisujejo kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja (glejte poglavje 4.8).

Farmakodinamski učinki

Poglavitna farmakološka lastnost ivabradina pri ljudeh je specifično od odmerka odvisno zniževanje srčne frekvenca. Analiza znižanja srčne frekvenca ob odmerkih do 20 mg dvakrat na dan kaže na težnjo, da učinek doseže plato, kar je skladno z zmanjšanim tveganjem hude bradikardije pod 40 utripov na minuto (glejte poglavje 4.8).

Ob običajnih priporočenih odmerkih znižanje srčne frekvenca znaša približno 10 utripov na minuto med mirovanjem in vadbo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v miokardu. Ivabradin ne vpliva na znotrajsrčno prevajanje, kontraktlnost (ni negativnega inotropnega učinka) ali repolarizacijo prekatov:

- v kliničnih elektrofizioloških študijah ivabradin ni vplival na čase atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na interval QT s popravkom;
- pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisnim deležem levega prekata med 30 in 45 %) ivabradin ni imel nobenih škodljivih učinkov na iztisni delež levega prekata.

Klinična učinkovitost in varnost

Antianginozno in antiishemično učinkovitost ivabradina so proučevali v petih dvojno slepih randomiziranih študijah (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajele 4.111 bolnikov s kronično stabilno angino pektoris, od katerih jih je 2.617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede parametrov obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Dodatno korist odmerka, večjega od 5 mg dvakrat na dan, so zlasti dokazali v referenčni kontrolirani študiji v primerjavi z atenololom: skupno trajanje vadbe v času najmanjšega učinka se je povečalo za približno 1 minuto po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 5 mg dvakrat na dan in še nadalje izboljšalo za skoraj 25 sekund po dodatnem 3-mesečnem obdobju z obveznim titriranjem na 7,5 mg dvakrat na dan. V tej študiji so antianginozni in antiishemični učinek ivabradina potrdili pri bolnikih, starih 65 ali več let. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede parametrov obremenitvenega testa (skupnega trajanja vadbe, časa do omejujoče angine pektoris, časa do nastopa angine pektoris in časa do 1-mm depresije segmenta ST) je bila dosledna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila anginoznih napadov za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost vseh 24 ur.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 889 bolnikih, ki so ivabradin jemali poleg atenolola 50 mg enkrat na dan, je ivabradin pokazal dodatno učinkovitost na vse parametre obremenitvenega testa v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju).

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 725 bolnikih ivabradin kot dodatek amlodipinu 10 mg enkrat na dan ni pokazal dodatne učinkovitosti v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju), medtem ko so v času največjega učinka (od 3 do 4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 1.277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu 5 mg enkrat na dan ali nifedipinu GITS (gastrointestinalni terapevtski sistem) 30 mg enkrat na dan v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju) med 6-tedenskim zdravljenjem pokazal statistično značilno dodatno učinkovitost pri odzivu na zdravljenje (definiranem kot zmanjšanje za najmanj 3 napade angine pektoris na teden in/ali podaljšanje časa do 1-mm depresije segmenta ST za najmanj 60 s med obremenitvenim testiranjem (ETT) hoje po tekočem traku) (razmerje obetov = 1,3; 95% interval zaupanja [1,0–1,7]; $p = 0,012$). Ivabradin ni pokazal dodatne učinkovitosti na sekundarne končne izide parametrov obremenitvenega testiranja v času najmanjšega učinka, medtem ko so v času največjega učinka (od 3 do 4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

Učinkovitost ivabradina se je v študijah o učinkovitosti v celoti ohranjala med 3- ali 4-mesečnim zdravljenjem. Ni bilo dokazov, da bi med zdravljenjem nastajala farmakološka toleranca (zmanjšanje učinkovitosti) ali o povratnem učinku po nenadni prekinitvi zdravljenja. Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina je bil povezan z znižanjem srčne frekvenca, odvisnim od odmerka, ter s signifikantnim zmanjšanjem zmnožka frekvenca-tlak (srčna frekvenca x sistolični krvni tlak) med mirovanjem in vadbo. Učinek na krvni tlak in periferni žilni upor je bil majhen in klinično nesignifikanten.

Pri bolnikih, ki so ivabradin jemali najmanj 1 leto, so dokazali vztrajno znižanje srčne frekvenca (n = 713). Vpliva na presnovo glukoze ali lipidov niso opazili.

Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina se je ohranjal pri bolnikih s sladkorno boleznijo (n = 457) s podobnim profilom varnosti kot pri celotni populaciji.

Obsežna študija o izidih BEAUTIFUL je zajela 10.917 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata < 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje, kar je pri 86,9 % bolnikov pomenilo antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta in hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji poglavitnega sestavljenega izida med ivabradinom in placebom (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,00; p = 0,945).

V *post-hoc* podskupini bolnikov, ki so ob randomizaciji imeli simptomatsko angino pectoris (n = 1.507), niso zaznali signala o varnosti glede srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (ivabradin 12,0 %, placebo 15,5 %, p = 0,05).

Obsežna študija o izidih SIGNIFY je zajela 19.102 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in brez kliničnega srčnega popuščanja (iztisni delež levega prekata > 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. V študiji so uporabili shemo zdravljenja z odmerkom, ki je bil večji od odobrenega odmerjanja (začetni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan (5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, starih \geq 75 let) in povečanje odmerka do 10 mg dvakrat na dan). Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega miokardnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega končnega izida med skupino, ki je jemala ivabradin, in skupino, ki je jemala placebo (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,08; p = 0,197). O bradikardiji so poročali pri 17,9 % bolnikov, ki so jemali ivabradin (2,1 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo). Verapamil, diltiazem ali močne zaviralce citokroma P450 3A4 je med spremljanjem prejelo 7,1 % bolnikov.

Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni končni izid so opažali pri vnaprej določeni podskupini bolnikov, ki je imela v izhodišču angino pectoris II. ali višjega razreda po oceni kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS) (n = 12.049) (letna stopnja 3,4 % v primerjavi z 2,9%, relativno tveganje ivabradin : placebo 1,18, p = 0,018), ne pa tudi v podskupini skupne populacije bolnikov z angino pectoris razreda \geq I (n = 14.286) (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,11, p = 0,110) glede na oceno CCS.

Z uporabo odmerka v študiji, ki je bil večji kot odobreni odmerek, niso povsem pojasnili omenjenih ugotovitev.

Podatki, ki so bili v randomizirani, s placebom nadzorovani študiji s 97 bolniki zbrani med specifičnimi oftalmološkimi preiskavami, namenjenimi dokumentiranju delovanja paličic in čepkov ter ascendentnih vidnih poti (kot so elektroretinogram, statična in kinetična perimetrija, preiskava barvnega vida in ostrine vida), niso pokazali toksičnih učinkov na mrežnico pri bolnikih, ki so 3 leta prejeli ivabradin za zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.

Metoprolol

Mehanizem delovanja

Metoprolol je kardioselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1, ki zavira antagonist adrenergičnih receptorjev beta-1 (ki so pretežno v srcu), pri manjših odmerkih, kot so potrebni za zaviranje antagonistov adrenergičnih receptorjev beta-2 (ki so pretežno v bronhijih in perifernem žilju). Metoprolol ne stabilizira membrane in nima intrinzičnega simpatomimetičnega delovanja (ISA).

Farmakodinamične lastnosti

Metoprolol zmanjša ali prepreči stimulacijski učinek kateholaminov na srce, kar povzroči zmanjšanje ritma, zmanjšanje krčljivosti srca in znižanje minutnega volumna srca. Metoprolol ima antihipertenzivni učinek neodvisno od bolnikovega položaja (pokončen ali ležeč). Zdravilo zniža tudi zvišan krvni tlak, ki je posledica navora.

Klinična učinkovitost in varnost

Metoprolol pri bolnikih z angino pectoris zniža pogostnost in resnost ishemičnih epizod ter izboljša toleranco za napor. Ti pozitivni učinki so lahko posledica zmanjšanja porabe kisika v miokardu, ki jo povzroči znižanje srčne frekvence in zmanjšanje krčljivosti miokarda.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Implicor za vse podskupine pediatrične populacije, ki se nanašajo na zdravljenje ishemične koronarne bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Med hitrostjo in obsegom absorpcije ivabradina in metoprolola iz zdravila Implicor v primerjavi s hitrostjo in obsegom absorpcije ivabradina oz. metoprolola, ko so ju bolniki jemali v monoterapiji, ni bilo statistično značilne razlike.

Ivabradin

V fizioloških pogojih se ivabradin hitro sprošča iz tablet in je zelo topen v vodi (> 10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer in ni dokazov za njegovo biološko konverzijo *in vivo*. N-demetilirani derivat ivabradina so določili kot poglavitni aktivni presnovek pri ljudeh.

Absorpcija in biološka uporabnost

Ivabradin se po peroralnem jemanju hitro in skoraj v celoti absorbira ter doseže najvišjo koncentracijo v plazmi po približno 1 uri v pogojih na tešče. Absolutna biološka uporabnost filmsko obloženih tablet znaša okoli 40 % zaradi učinka prvega prehoda skozi črevesje in jetra.

Hrana je upočasnila absorpcijo za približno 1 uro in povečala izpostavljenost v plazmi za 20 do 30 %. Priporočljivo je jemanje tablet v času obrokov za zmanjšanje nihanj v izpostavljenosti pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ivabradin se veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih znaša blizu 100 l. Najvišja koncentracija v plazmi po kroničnem jemanju priporočenega odmerka 5 mg dvakrat na dan je 22 ng/ml (koeficient variacije = 29 %). Povprečna koncentracija v plazmi znaša 10 ng/ml (koeficient variacije = 38 %) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Ivabradin se obsežno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo samo prek citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Poglavitni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova aktivnega presnovka prav tako zajema CYP3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za CYP3A4, ki ga ne spodbuja ali zavira klinično pomembno, zato ni verjetno, da bi vplival na presnovo substratov CYP3A4 ali njihovo koncentracijo v plazmi. Nasprotno lahko močni zaviralci in induktorji izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Ivabradin se izloča z glavnim razpolovnim časom 2 uri (70 do 75 % površine pod krivuljo (AUC)) v plazmi in efektivnim razpolovnim časom 11 ur. Skupni očistek znaša približno 400 ml/min in ledvični približno 70 ml/min. Izločanje presnovkov poteka v podobnem obsegu z blatom in urinom. Približno

4 % peroralnega odmerka se izloča nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna v razponu peroralnih odmerkov od 0,5 do 24 mg.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši: med starejšimi (≥ 65 let) ali najstarejšimi (≥ 75 let) in celotno populacijo niso opazili razlik v farmakokinetiki (površini pod krivuljo (AUC) ter najvišji koncentraciji v plazmi) (glejte poglavje 4.2).
- Bolniki z ledvično okvaro: učinek ledvične okvare (očistek kreatinina od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiko ivabradina je minimalen, kar je povezano z majhnim prispevkom ledvičnega očistka (približno 20 %) k skupnemu izločanju tako ivabradina kot njegovega poglavitnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).
- Bolniki z jetrno okvaro: pri bolnikih z blago jetrno okvaro (do 7 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in poglavitnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. O bolnikih z zmernim jetrnim popuščanjem ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. O bolnikih s hudim jetrnim popuščanjem podatkov ni (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Analiza razmerja med farmakokinetiko in farmakodinamiko je pokazala, da se srčna frekvenca znižuje skoraj linearno s povišanjem koncentracije ivabradina in S 18982 v plazmi ob odmerkih do 15-20 mg dvakrat na dan. Ob večjih odmerkih znižanje srčne frekvence ni več sorazmerno s koncentracijo ivabradina v plazmi in kaže težnjo k doseganju platoja. Velika izpostavljenost ivabradinu, do katere lahko pride ob jemanju ivabradina v kombinaciji z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, ima lahko za posledico preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je pri zmernih zaviralcih citokroma P450 3A4 tovrstno tveganje manjše (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Metoprolol

Absorpcija in porazdelitev

Metoprolol se po peroralni uporabi popolnoma absorbira, najvišja koncentracija v plazmi pa je dosežena 1,5 do 2 uri po jemanju odmerka. Zaradi izrazite presnove prvega prehoda je biološka uporabnost posamičnega peroralnega odmerka metoprolola približno 50%. Sočasno uživanje hrane poveča biološko uporabnost za približno 30-40 %. Le majhen delež metoprolola (pribl. 5-10 %) se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Metoprolol se presnovi z oksidacijo v jetrih. Ugotovljeno je, da trije glavni presnovki nimajo klinično pomembnega zaviralnega učinka na adrenergične receptorje beta.

Metoprolol se presnovi predvsem, ne pa samo, z jetrnim encimom citokromom (CYP) 2D6. Zaradi polimorfnosti gena za CYP2D6 se hitrost presnove med posamezniki razlikuje, pri posameznikih s počasno presnovo (pribl. od 7 do 8 %) je koncentracija zdravila v plazmi višja, odstranjevanje pa počasnejše kot pri posameznikih s hitro presnovo.

Izločanje

Individualno je koncentracija v plazmi stabilna in ponovljiva, vendar se več kot 95 % peroralnega odmerka izloči v urin. Približno 5 % odmerka (v posameznih primerih pa tudi do 30 %) se izloči v nespremenjeni obliki. Povprečni razpolovni čas izločanja metoprolola v plazmi je 3,5 ure (razpon: od 1 do 9 ur). Celotni očistek je približno 1 l/min.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši: Farmakokinetika metoprolola se pri starejših ne razlikuje pomembno od farmakokinetike pri mlajši populaciji.
- Jetrna okvara: Biološka uporabnost se zveča in zmanjša se celotni očistek.

- Nosečnost: Metoprolol prehaja skozi placento. Srednja vrednost razmerja med koncentracijo metoprolola v krvi popkovnice in krvjo matere je 1.
- Dojenje: Metoprolol se izloča v materino mleko; srednja vrednost razmerja med koncentracijo metoprolola v materinem mleku in krvjo matere je 3,7.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ivabradin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka ivabradina na plodnost pri samcih in samicah podgan. Ko so brejim živalim dajali zdravilo med organogenezo pri izpostavljenostih, ki so bile blizu terapevtskim odmerkom, so opazili večjo pojavnost fetusov s srčnimi napakami pri podganah in majhno število fetusov z ektrodaktilijo pri kuncih.

Pri psih, ki so jim dajali ivabradin (v odmerkih 2, 7 ali 24 mg/kg/dan) eno leto, so opazili reverzibilne spremembe delovanja mrežnice, ki pa niso bile povezane z nobenimi poškodbami očesnih struktur. Ti podatki so skladni s farmakološkim učinkom ivabradina, povezanim z njegovim medsebojnim delovanjem z mrežničnimi hiperpolarizacijsko sproženimi tokovi I_h , ki si delijo obširno homologijo s srčnim frekvenčno urejevalnim tokom I_f .

Druge študije o dolgotrajnem večkratnem odmerjanju in kancerogenosti niso pokazale klinično relevantnih sprememb.

Metoprolol

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, karcinogenega potenciala ter vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja. V 3-mesečni študiji pri psih so opazili podaljšanje QT intervala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
maltodekstrin
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

glicerol (E422)
hipromeloza (E464)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E 470b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Al, pakirani v kartonastih škatlah:
30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Al, pakirani v kartonastih škatlah.

Koledarska pakiranja, ki vsebujejo 14, 28, 56, 98 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02055/001-005, 007-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 28. 9. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 8. 4. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 1. 2020