

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Implicor 25 mg/5 mg potahované tablety
Implicor 50 mg/5 mg potahované tablety
Implicor 25 mg/7,5 mg potahované tablety
Implicor 50 mg/7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 25 mg a ivabradinum 5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).

Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 50 mg a ivabradinum 5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).

Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 25 mg a ivabradinum 7,5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).

Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 50 mg a ivabradinum 7,5 mg (odpovídající ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, kulatá potahovaná tableta (25/5 mg) o průměru 7,3 mm, na jedné straně vyraženo 1 a na druhé straně vyraženo *↵.

Bílá, kulatá potahovaná tableta (50/5 mg) o průměru 8,5 mm, na jedné straně vyraženo 2 a na druhé straně vyraženo *↵.

Bílá, podlouhlá potahovaná tableta (25/7,5 mg) o délce 9,3 mm a šířce 5,8 mm, na jedné straně vyraženo 3 a na druhé straně vyraženo *↵.

Bílá, podlouhlá potahovaná tableta (50/7,5 mg) o délce 10,8 mm a šířce 6,7 mm, na jedné straně vyraženo 4 a na druhé straně vyraženo *↵.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Implicor je indikován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris jako substituční terapie u dospělých pacientů s normálním sinusovým rytmem, kteří jsou již kontrolováni metoprololem a ivabradinem, podávaným současně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Implicor je jedna tableta dvakrát denně užívaná ráno a večer.

Přípravek Implicor se má používat pouze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni na stabilních dávkách jednotlivých léčivých látek podávaných současně a u nichž je metoprolol podáván v optimální dávce. Doporučuje se, aby rozhodnutí o titraci léčby bylo provedeno na základě dostupných opakovaných měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantního 24hodinového monitorování a titraci je třeba provádět s jednotlivými složkami metoprololu a ivabradinu, tak, aby pacient zůstal na optimální dávce metoprololu a ivabradinu.

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

Pokud i po snížení dávky zůstává srdeční frekvence nižší než 50 tepů za minutu nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie, léčba musí být ukončena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí a clearance kreatininu nad 15 ml/min není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min má být přípravek Implicor podáván s opatrností.

Porucha funkce jater

Přípravek Implicor lze podávat pacientům s mírnou poruchou funkce jater.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnosti.

Použití přípravku Implicor je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Starší pacienti

Přípravek Implicor je možno s opatrností podávat starším pacientům (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Implicor u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Implicor se má užívat perorálně dvakrát denně při jídle. Expozice metoprololu je zvýšena, pokud je přípravek podáván s jídlem (viz bod 5.2). Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů, kteří užívají metoprolol nalačno a přecházejí na přípravek Implicor.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné beta-blokátory (může se vyskytnout zkřížená senzitivita mezi beta-blokátory)
- Symptomatická bradykardie
- Kardiogenní šok
- Sick sinus syndrom (zahrnující sino-atriální blokádu)
- AV blokáda 2. a 3. stupně
- Akutní infarkt myokardu nebo pacienti s podezřením na akutní infarkt myokardu komplikovaný signifikantní bradykardií, srdeční blokádou prvního stupně, systolickou hypotenzí (méně než 100 mmHg) a/nebo závažným srdečním selháním
- Těžká (< 90/50 mmHg) nebo symptomatická hypotenze
- Nestabilní nebo akutní srdeční selhání
- Pacienti podstupující sekvenční inotropní terapii agonistou beta-receptorů
- Závislost na kardiostimulátoru (srdeční frekvence udávaná výhradně kardiostimulátorem)
- Nestabilní angina pectoris

- Závažné periferní cévní onemocnění
- Neléčený feochromocytom
- Těžká jaterní insuficience
- Metabolická acidóza
- Kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4 jako azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon (viz body 4.5 a 5.2)
- Kombinace s verapamilem nebo diltiazemem, což jsou středně silné inhibitory CYP3A4, které snižují srdeční frekvenci (viz bod 4.5)
- Těhotenství, kojení a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Nedostatečný přínos na klinické výsledky u pacientů se symptomatickou chronickou stabilní anginou pectoris

Přípravek Implicor je indikován pouze k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris, protože ivabradin nemá příznivý vliv na kardiovaskulární výsledky (např. infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) (viz bod 5.1).

Měření srdeční frekvence

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

Srdeční arytmie

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

U pacientů léčených ivabradinem je riziko vzniku fibrilace síní vyšší (viz bod 4.8). Fibrilace síní byla častější u pacientů, kteří současně užívali amiodaron nebo silná antiarytmika I. třídy. Doporučuje se pravidelně klinicky monitorovat pacienty léčené přípravkem Implicor ohledně výskytu fibrilace síní (trvalé nebo paroxysmální), což by mělo také zahrnovat monitoring EKG, pokud je klinicky indikováno (např. v případě obnovení anginy pectoris, palpitací, nepravidelného pulsu). Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích atriální fibrilace a mají být poučeni, aby při jejich výskytu kontaktovali svého lékaře.

Pokud se během léčby objeví fibrilace síní, je třeba pečlivě přehodnotit poměr přínosů a rizik při pokračování léčby ivabradinem.

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

Použití u pacientů s nízkou tepovou frekvencí

Léčba ivabradinem nesmí být zahajována u pacientů s klidovou tepovou frekvencí před léčbou pod 70 tepů za minutu.

Pokud se během léčby přípravkem Implicor tepová frekvence v klidu trvale sníží pod 50 tepů za minutu nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii jako závratě, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů za použití jednotlivých složek, aby se zajistilo udržení pacienta na optimální dávce metoprololu, nebo má být léčba ukončena (viz bod 4.2).

Kombinace s blokátory kalciových kanálů

Současné podávání přípravku Implicor s blokátory kalciového kanálu snižujícími tepovou frekvenci jako verapamil nebo diltiazem je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Při kombinaci ivabradinu s nitráty a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu, jako je amlodipin, nebyly zjištěny problémy týkající se bezpečnosti. Účinnost ivabradinu navíc v kombinaci s blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Chronické srdeční selhání

Pro zvážení léčby ivabradinem musí být srdeční selhání stabilní. Přípravek Implicor musí být používán s opatrností u pacientů se srdečním selháním s funkční klasifikací NYHA IV vzhledem k omezenému množství údajů u této skupiny pacientů.

Cévní mozková příhoda

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

Zrakové funkce

Ivabradin ovlivňuje retinální funkci. Neexistuje důkaz o toxickém účinku při dlouhodobé léčbě ivabradinem na retinu (viz bod 5.1). Pokud se objeví jakékoli neočekávané zhoršení zrakových funkcí, má být zváženo ukončení léčby přípravkem Implicor. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s *retinitis pigmentosa*.

Opatření pro použití

Ukončení léčby

Léčba beta-blokátory nemá být ukončována náhle, zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Po ukončení léčby má ihned následovat podání metoprololu, čímž se zajistí, že pacient bude udržován na optimální dávce metoprololu. Pokud je to nutné, podání ivabradinu může být přerušeno okamžitě. Dávkování metoprololu má být snižováno postupně, nejlépe v průběhu nejméně dvou týdnů, a současně má být v případě potřeby zahájena náhradní léčba. Pokud se u pacienta objeví jakékoli příznaky, dávka má být snižována pomaleji.

Pacienti s hypotenzí

Údaje týkající se ivabradinu u pacientů s mírnou až středně těžkou hypotenzí jsou omezené, proto má být přípravek Implicor u těchto pacientů používán s opatrností. Přípravek Implicor je kontraindikován u pacientů s těžkou hypotenzí (krevní tlak < 90/50 mmHg) (viz bod 4.3).

Fibrilace síní - srdeční arytmie

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

Použití u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval

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

Pacienti s hypertenzí vyžadující změnu léčby krevního tlaku

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

Bronchiální astma a chronická obstrukční plicní nemoc

Přestože je metoprolol kardioselektivní beta-blokátor, opatrnosti je třeba u pacientů s bronchiálním astmatem a s chronickou obstrukční plicní nemocí.

Pokud je to nutné, současně jsou předepisovány bronchodilatační léky, které selektivně stimulují beta₂-receptory např. jako je terbutalin. Pokud již pacient užívá beta₂-stimulancia, může být někdy nutné upravit dávkování.

Závažné onemocnění periferních tepen

U pacientů, kteří trpí onemocněním periferních tepen (Raynaudův fenomén nebo syndrom, arteritida nebo chronická okluzní nemoc tepen dolních končetin) mohou beta-blokátory tyto potíže zhoršit. V těchto případech, je nutné léčbu přípravkem Implicor zastavit a titrovat dávkou jednotlivými složkami. Kardioselektivní beta-blokátor s částečnou agonistickou aktivitou je preferován a má být podáván s opatrností.

Feochromocytom

V případě potvrzení nebo podezření na feochromocytom musí být vždy beta-blokátory podávány v kombinaci s alfa-blokátorem.

Pacienti s diabetem mellitem

Při podávání přípravku Implicor pacientům s diabetem mellitem je zapotřebí opatrnosti, zejména pokud pacient užívá inzulín nebo perorální antidiabetika. Doporučuje se, aby byl pacient s diabetem upozorněn na to, že beta-blokátory mohou maskovat hypoglykemickou tachykardii, nicméně jiné projevy hypoglykemie jako ospalost a pocení nemusí být nutně potlačeny a může se vyskytnout zvýšené pocení.

Prinzmetalova angina pectoris

Beta-blokátory mohou zvýšit počet a délku trvání záchvatů u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris. U mírných a přidružených forem je možno použít kardioselektivní beta₁-blokátor, pokud se podává současně s vasodilatanciem.

Psoriáza

Při použití beta-blokátorů bylo hlášeno zhoršení psoriázy. Pacienti s psoriázou nebo s psoriázou v anamnéze mají užívat beta-blokátory pouze po pečlivém zhodnocení přínosů a rizik.

Tyreotoxikóza

Beta-blokátory mohou maskovat symptomy tyreotoxikózy.

Celková anestezie

Dlouhodobá léčba beta-blokátory nemá být před velkou operací rutinně vysazována. Snížená schopnost srdce reagovat na adrenergní stimulaci může zvýšit rizika celkové anestezie a chirurgických zákroků. Před operací vyžadující celkovou anestezii má být anesteziolog informován, že pacient je léčen beta-blokátorem. Pokud je vysazení beta-blokátoru před operací považováno za nezbytné, má být provedeno postupně a dokončeno asi 48 hodin před celkovou anestezí.

Starší pacienti

Starší pacienti musí být pečlivě sledováni, jelikož nadměrný pokles krevního tlaku nebo tepové frekvence navozených beta-blokátory může vést k nedostatečnému zásobování vitálních orgánů krví.

Alergické reakce

Opatrnost se doporučuje u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi v anamnéze a u pacientů podstupujících desenzibilizační léčbu, neboť existuje riziko závažnějších anafylaktických reakcí.

Metoprolol může zvýšit citlivost k alergenům a závažnost anafylaktických reakcí. Léčba adrenalinem nemá vždy požadující terapeutický účinek u individuálních pacientů léčených beta-blokátory (viz také bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Kontraindikace současného použití

Související s ivabradinem

Současné použití silných inhibitorů CYP3A4 jako azolová antimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin perorálně, josamycin, telithromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon je kontraindikováno (viz bod 4.3). Silné inhibitory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jednou denně) a josamycin (1 g dvakrát denně) zvýšily průměrnou plazmatickou expozici ivabradinu sedminásobně až osminásobně.

Související s ivabradinem a metoprololem

- Středně silné inhibitory CYP3A4: specifické studie interakcí u zdravých dobrovolníků a pacientů prokázaly, že kombinace ivabradinu s látkami snižujícími tepovou frekvenci diltiazemem nebo verapamilem vedla ke zvýšené expozici ivabradinu (dvojnásobné až trojnásobné zvýšení AUC) a dalšímu snížení tepové frekvence o 5 tepů za minutu. Současné použití ivabradinu s těmito léčivými přípravky je kontraindikováno (viz bod 4.3).
- Blokátory kalciových kanálů jako verapamil nebo diltiazem podávané intravenózně mohou zvýšit tlumivý účinek beta-blokátorů na krevní tlak, tepovou frekvenci, kontraktilitu myokardu a atrioventrikulární vedení. Může dojít ke zvýšení negativně inotropních a chronotropních účinků, proto se tyto léčivé přípravky nemají podávat intravenózně pacientům léčeným beta-blokátory (viz bod 4.3).

Nedoporučené současné užívání

Související s ivabradinem

- Léčivé přípravky prodlužující QT interval
 - Kardiiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. chinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
 - Nekardiiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. pimoqid, ziprasidon, sertindol, meflochin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenózní erythromycin).Současnému podávání kardiiovaskulárních a nekardiiovaskulárních léčivých přípravků prodlužujících QT interval a ivabradinu je třeba se vyhnout, protože prodloužení QT intervalu může být znovu vyvoláno snížením tepové frekvence. Pokud se taková kombinace jeví jako nezbytná, je zapotřebí pečlivě sledování srdeční funkce (viz bod 4.4).
- Grapefruitová šťáva: expozice ivabradinu byla dvojnásobně zvýšena po současném podání s grapefruitovou šťávou. Proto je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitové šťávy.

Související s metoprololem

Následující kombinace s metoprololem mají být vyloučeny:

- Deriváty kyseliny barbiturové: Barbituráty (studováno u pentobarbitalu) indukují metabolismus metoprololu prostřednictvím enzymatické indukce. U fenobarbitalu byly pozorovány snížené plazmatické koncentrace metoprololu se sníženými klinickými účinky (rychlejší jaterní metabolismus).
- Centrálně působící antihypertenziva (např. klonidin).
- Po náhlém ukončení léčby centrálně působícím antihypertenzivem může dojít k signifikantnímu vzestupu krevního tlaku. Centrálně působící antihypertenziva se nemají vysazovat náhle. Náhlé ukončení léčby, zejména pokud k němu dochází před ukončením léčby beta-blokátorem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“.
- Současné užívání klonidinu s neselektivním beta-blokátorem, a možná také se selektivním beta-blokátorem, zvyšuje riziko rebound hypertenze. Je-li klonidin podáván současně, v podávání klonidinu je třeba pokračovat ještě nějakou dobu po ukončení terapie beta-blokátorem.
- Antiarytmika I. třídy (např. chinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid a disopyramid)

Beta-blokátory mohou zvýšit negativně inotropní účinek antiarytmik a jejich vliv na dobu atriálního vedení vzruchu. Zejména u pacientů s již existující poruchou sinusového uzlu může současné podávání amiodaronu způsobit dodatečné elektrofyziologické účinky včetně bradykardie, sinusové zástavy a atrioventrikulární blokády. Amiodaron má extrémně dlouhý poločas (přibližně 50 dnů), což znamená, že k interakcím může dojít ještě za dlouhou dobu po vysazení přípravku. Antiarytmika jako chinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid a disopyramid mohou zesílit účinek metoprololu na tepovou frekvenci a atrioventrikulární vedení.

Současné užívání s opatrností

Související s ivabradinem

- Diuretika snižující hladinu draslíku (thiazidová diuretika a kličková diuretika): hypokalemie může zvýšit riziko arytmií. Protože ivabradin může způsobit bradykardii, výsledná kombinace hypokalemie a bradykardie je predisponujícím faktorem vzniku závažných arytmií zvláště u pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu, vrozeným nebo vyvolaným.
- Středně silné inhibitory CYP3A4: současné použití ivabradinu s ostatními středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol) může být zváženo při zahájení dávkou 2,5 mg dvakrát denně a pokud je klidová tepová frekvence nad 70 tepů za minutu, se sledováním tepové frekvence.
- Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (např. rifampicin, barbituráty, fenytoin, Hypericum perforatum [Třezalka tečkovaná]) mohou snížit expozici ivabradinu a jeho účinnost. Současné použití léčivých přípravků indukujících CYP3A4 může vyžadovat úpravu dávek ivabradinu. Bylo prokázáno, že kombinace ivabradinu 10 mg dvakrát denně s třezalkou tečkovanou snižuje AUC ivabradinu o polovinu. Užívání třezalky tečkované má být během léčby ivabradinem omezeno.

Související s metoprololem

Metoprolol je substrátem pro CYP2D6, izoenzym cytochromu P450.

Látky indukující a látky inhibující tento enzym mohou ovlivnit plazmatickou koncentraci metoprololu.

- Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci metoprololu.
- Cimetidin, alkohol a hydralazin mohou zvýšit plazmatickou koncentraci metoprololu. Metoprolol je metabolizován především, nikoli však výlučně, prostřednictvím jaterního enzymu cytochromu CYP2D6 (viz také bod 5.2).
- Látky, které mají inhibiční účinek na CYP2D6, např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jako paroxetin, fluoxetin a sertralin nebo difenhydramin, hydroxychlorochin, celekoxib, terbinafin, neuroleptika (např. chlorpromazin, triflupromazin, chlorprotixen) a možná i propafenon mohou zvýšit plazmatickou koncentraci metoprololu.

Inhibiční účinek na CYP2D6 byl hlášen také u amiodaronu a chinidinu (antiarytmika).

Metoprolol může snížit eliminaci jiných léčivých přípravků (např. lidokainu).

U pacientů užívajících blokátory beta-receptorů zvyšují inhalační anestetika bradykardizující účinek.

Při zahájení léčby následujícími léčivými přípravky u pacientů léčených metoprololem může být zapotřebí snížení dávky metoprololu:

- Nitráty mohou zvýšit hypotenzní účinek metoprololu
- Digitalisové glykosidy (digoxin)
Digitalisové glykosidy v kombinaci s blokátory beta-receptorů mohou zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a vyvolat bradykardii.
- Blokátory beta-receptorů (např. oční kapky) nebo inhibitory MAO
Pacienti současně léčení metoprololem a jinými blokátory beta-receptorů (např. očními kapkami) nebo inhibitory MAO mají být pečlivě sledováni. Současné podávání s beta-blokátory může vést k bradykardii a zesílit hypotenzní účinek.
- Adrenalin: pokud je za určitých okolností adrenalin podáván pacientům léčeným blokátory beta-receptorů, kardioselektivní blokátory beta-receptorů mají výrazně nižší vliv na kontrolu krevního tlaku než neselektivní blokátory beta-receptorů (viz také bod 4.4).
- Parasympatomimetika
Současné užívání parasympatomimetik může způsobit dlouhodobou bradykardii.
- Nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (NSAID)
Současné užívání nesteroidních antiflogistik, jako je indometacin, může snížit antihypertenzní účinek metoprololu.
- Inzulín a perorální antidiabetika
Metoprolol může zvýšit hypoglykemický účinek a symptomy hypoglykemie mohou být maskovány. V takovém případě je zapotřebí upravit dávku perorálního antidiabetika.

Kombinace, jejichž použití má být zváženo

Související s ivabradinem

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

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

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

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

Související s metoprololem

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika: zvýšení antihypertenzního účinku a riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Meflochin: riziko nadměrné bradykardie (aditivní bradykardizující účinky).

Dipyridamol (i.v.): zvýšený antihypertenzní účinek.

Urologické alfa-blokátory (alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšený hypotenzní účinek. Zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Ergotamin: zvýšený vasokonstrikční účinek.

Myorelaxancia: myorelaxancia typu kurare (zvýšení neuromuskulární blokády).

Floktafenin: beta-blokátory mohou zabránit kompenzačním kardiovaskulárním reakcím spojeným s hypotenzí nebo šokem, které mohou být vyvolány floktafeninem.

Antacida: při současném podávání s antacidem bylo pozorováno zvýšení plazmatických koncentrací metoprololu.

Pediatrická populace

Související s ivabradinem

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

Údaje o podávání ivabradinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyto studie prokázaly embryotoxické a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Proto je ivabradin v těhotenství kontraindikován.

Údaje o podávání metoprololu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity s metoprololem na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Metoprolol má být v těhotenství podáván, pouze pokud je to zcela nezbytné. Beta-blokátory snižují prokrvení placenty, což může vést k nitroděložnímu odumření plodu, potratu nebo předčasnému porodu. Kromě toho může být plod a novorozenec ovlivněn nežádoucími účinky jako hypoglykemie, bradykardie, hypotenze a dýchací obtíže. Riziko srdečních a plicních komplikací je během postnatálního období vyšší. V případě léčby během těhotenství je zapotřebí pečlivé monitorování plodu, které má pokračovat ještě několik dnů po porodu.

Kojení

Podávání přípravku Implicor je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Studie na zvířatech ukazují, že ivabradin se vylučuje do mléka. Ženy, které potřebují léčbu ivabradinem, musí přestat kojit a zvolit jiný způsob výživy dítěte. Metoprolol se koncentruje v mateřském mléce v množství odpovídajícím trojnásobku množství detekovanému v plazmě matky.

Fertilita

Klinické údaje týkající se fertility při použití přípravku Implicor nejsou dostupné.

Studie na potkanech s ivabradinem a metoprololem neprokázaly žádný účinek na fertilitu u samců ani u samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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

Metoprolol může ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni, že se mohou vyskytnout bolesti hlavy, závrať nebo únava. Tyto účinky mohou být potenciálně zesíleny při současné konzumaci alkoholu nebo po změně léčby na jiný léčivý přípravek.

4.8 Nežádoucí účinky

Níže uvedený bezpečnostní profil přípravku Implicor je založen na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek.

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky ivabradinu - světelné jevy (fosfény) a bradykardie - jsou závislé na dávce a souvisí s farmakologickým účinkem léčivého přípravku. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky metoprololu jsou bradykardie, noční můry, bolest hlavy, somnolence, nespavost, závrať, palpitace, ortostatická hypotenze, periferní chlad, Raynaudův fenomén, námahová dušnost, nauzea, zácpa, průjem, bolest břicha, zvracení, únava a poruchy libida.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Během léčby ivabradinem a metoprololem podávanými samostatně byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou uváděny dle tříd orgánových systémů podle klasifikace MedDRA a řazeny podle následujících frekvencí:

velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Ivabradin	Metoprolol
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté	-
	Trombocytopenie	-	Vzácné
	Leukopenie	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Exacerbace psoriázy	-	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperurikemie	Méně časté	-
	Hypoglykemie	-	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Noční můry, abnormální sny	-	Časté
	Deprese	-	Méně časté
	Zmatenost	-	Méně časté
	Halucinace	-	Méně časté

	Nervozita	-	Vzácné
	Úzkost	-	Vzácné
	Depersonalizace	-	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Somnolence	-	Časté
	Insomnie	-	Časté
	Závratě	Časté	Časté
	Synkopa	Méně časté*	Vzácné
	Parestezie	-	Méně časté
	Stupor	-	Méně časté
	Snížená pozornost, vědomí	-	Méně časté
	Amnézie	-	Velmi vzácné
Poruchy oka	Světelné jevy (fosfény)	Velmi časté	-
	Rozmazané vidění	Časté	-
	Postižení zraku	Méně časté*	Vzácné
	Suché oči	-	Méně časté
	Podráždění oka	-	Méně časté
	Diplopie	Méně časté*	-
	Konjunktivitida	-	Vzácné
	Snížená tvorba slz	-	Vzácné
	Xeroftalmie	-	Velmi vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté	-
	Tinitus	-	Vzácné
	Postižení sluchu, nedoslýchavost	-	Velmi vzácné
	Hluchota	-	Velmi vzácné
Srdeční poruchy	Bradykardie	Časté	Časté
	AV blokáda 1. stupně (prodloužení intervalu PQ na EKG)	Časté	-
	Komorové extrasystoly	Časté	-
	Fibrilace síní	Časté	-
	Palpitace	Méně časté	Časté
	Supraventrikulární extrasystoly	Méně časté	-
	Srdeční selhání	-	Méně časté
	Kardiogenní šok	-	Méně časté
	Bolest na hrudi	-	Méně časté
	AV blokáda 1. stupně	-	Méně časté
	Arytmie	-	Vzácné
	Převodní srdeční porucha	-	Vzácné
	AV blokáda 2. stupně	Velmi vzácné	-
	AV blokáda 3. stupně	Velmi vzácné	-
	Sick sinus syndrom	Velmi vzácné	-
Zhoršení záchvatů u pacientů s anginou pectoris	-	Velmi vzácné	
Cévní poruchy	Nekontrolovaný krevní tlak	Časté	-
	Ortostatická hypotenze (se synkopou)	-	Časté
	Periferní chlad	-	Časté
	Raynaudův fenomén	-	Časté
	Hypotenze (možná v souvislosti s bradykardií)	Méně časté*	-
	Intermitentní klaudikace	-	Méně časté
	Snížený krevní tlak	-	Méně časté

	Suchá gangréna (u pacientů s již existující závažnou poruchou periferní cirkulace)	-	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Námahová dušnost	-	Časté
	Dyspnoe	Méně časté	-
	Bronchospasmus (také u pacientů bez obstrukční plicní nemoci)	-	Méně časté
	Rinitida	-	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Méně časté	Časté
	Zácpa	Méně časté	Časté
	Průjem	Méně časté	Časté
	Bolest břicha	Méně časté*	Časté
	Zvracení	-	Časté
	Sucho v ústech	-	Vzácné
	Dysgeuzie	-	Vzácné
	Retroperitoneální fibróza	-	Velmi vzácné
	Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální výsledky testů jaterních funkcí	-
Abnormální funkce jater		-	Vzácné
Hepatitida		-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém	Méně časté*	-
	Vyrážka	Méně časté*	Méně časté
	Psoriáza, psoriatiformní vyrážka	-	Méně časté
	Dystrofická kůže	-	Méně časté
	Kopřivka	Vzácné*	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Alopecie	-	Vzácné
	Erytém	Vzácné*	-
	Pruritus	Vzácné*	-
	Fotosenzitivní reakce	-	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové spazmy	Méně časté	Méně časté
	Svalová slabost	-	Vzácné
	Artralgie	-	Velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Méně časté*	Velmi časté
	Astenie (možná v souvislosti s bradykardií)	Méně časté*	-
	Edém	-	Méně časté
	Zvýšení tělesné hmotnosti	-	Méně časté
	Malátnost (možná v souvislosti s bradykardií)	Vzácné*	-
Vyšetření	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	Méně časté	-
	Prodloužení intervalu QT na EKG	Méně časté	-
	Zvýšená hladina aminotransferáz	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Porucha libida	-	Časté
	Sexuální dysfunkce/impotence	-	Vzácné
	Peyronieho choroba	-	Velmi vzácné

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Světelné jevy (fosfény) byly hlášeny u 14,5 % pacientů, popsány jako přechodné zvýšení jasu na omezené ploše zorného pole. Obvykle jsou spouštěny náhlou změnou intenzity světla. Fosfény mohou také být popsány jako kruh stínu kolem osvětleného bodu (halo), rozložení obrazu (stroboskopické nebo

kaleidoskopické efekty), barevné záblesky nebo mnohočetný obraz (retinální perzistence). Fosfény se obvykle objevují během prvních dvou měsíců léčby, poté se mohou vyskytnout opakovaně. Fosfény byly obecně hlášeny jako mírně až středně intenzivní. Všechny fosfény vymizely během léčby nebo po jejím ukončení, většina z nich (77,5 %) vymizela během léčby. Méně než 1 % pacientů změnilo své každodenní návyky nebo přerušilo léčbu v důsledku výskytu fosfénů.

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje o předávkování přípravkem Implicor u lidí.

Příznaky

Související s ivabradinem

Předávkování může vést k závažné a dlouhotrvající bradykardii.

Související s metoprololem

Intoxikace z důvodu předávkování metoprololem může vyvolat těžkou hypotenzi, sinusovou bradykardií, atrioventrikulární blokádu, srdeční selhání, kardiogenní šok, zástavu srdce, bronchospasmus, poruchu vědomí, kóma, nauzeu, zvracení a cyanózu.

Současné požití alkoholu, jiných antihypertenziv, chinidinu a barbituratů může příznaky zhoršovat.

K prvním projevům předávkování obvykle dochází za 20 minut až 2 hodiny po požití léku.

Léčba

Kromě běžných opatření (např. výplach žaludku provedený do 4 hodin od požití a v případě závažné intoxikace aktivní uhlí) mají pacienti být převezeni na jednotku intenzivní péče, kde je možno monitorovat a v případě potřeby korigovat ukazatele životních funkcí.

Závažná bradykardie má být léčena symptomaticky. V případě bradykardie se špatnou hemodynamickou tolerancí může být zvážena symptomatická léčba včetně intravenózního podání beta-stimulačních léčivých přípravků jako např. isoprenalin. V případě nutnosti může být zavedena dočasná kardiostimulace.

Mezi potenciální antidota metoprololu patří orciprenalin (0,5-1 mg) i.v., atropin 0,5 až 2 mg i.v. a iniciálně glukagon 1-5 mg (max. 10 mg) i.v. Kromě toho může být podáno beta-sympatomimetikum v dávce přesně určené dle tělesné hmotnosti a účinku (např. dobutamin, isoprenalin, orciprenalin a adrenalin). Potřebná dávka může překročit doporučené terapeutické hladiny.

V případě křečí se doporučuje pomalé intravenózní podání diazepamů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory, jiné kombinace, ATC kód: C07FX05.

Ivabradin

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

V randomizované, placebem kontrolované studii u 725 pacientů ivabradin přidaný k amlodipinu 10 mg jednou denně neprokázal aditivní účinnost v době nejnižšího účinku léku (12 hodin po perorálním podání), zatímco aditivní účinnost byla prokázána v době maximálního účinku léku (3-4 hodiny po perorálním podání).

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

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

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

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

Rozsáhlé studie BEAUTIFUL se zúčastnilo 10917 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a poruchou funkce levé komory (LVEF < 40 %): ivabradin nebo placebo byly přidávány k optimální standardní terapii, kdy 86,9 % pacientů užívalo beta-blokátory. Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizaci z důvodu akutního infarktu myokardu nebo hospitalizaci z důvodu nového nebo zhoršeného srdečního selhání. Studie neprokázala rozdíl v poměru primárního kombinovaného ukazatele u skupiny užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin:placebo 1,00, p=0,945).

V následné analýze podskupiny pacientů se symptomatickou anginou pectoris při randomizaci (n=1507) nebyl identifikován žádný bezpečnostní signál týkající se úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizace z důvodu akutního infarktu myokardu nebo srdečního selhání (ivabradin 12,0 % versus placebo 15,5 %, p=0,05).

Rozsáhlé studie SIGNIFY se zúčastnilo 19102 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a bez klinického srdečního selhání (LVEF > 40 %), ivabradin nebo placebo byly přidávány k optimální standardní terapii. Bylo použito terapeutické schéma s vyšším dávkováním, než je schválené dávkování (úvodní dávka 7,5 mg 2x denně (5 mg 2x denně u pacientů ve věku ≥ 75 let) a titrace až na 10 mg 2x denně). Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatální infarkt myokardu. Studie neprokázala rozdíl v ovlivnění primárního kombinovaného ukazatele ve skupině užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardie byla hlášena u 17,9 % pacientů ve skupině užívající ivabradin (2,1 % ve skupině užívající placebo). Verapamil, diltiazem nebo silné inhibitory CYP 3A4 užívalo během studie 7,1 % pacientů.

V předem specifikované podskupině pacientů s anginou pectoris stupně II nebo vyššího podle CCS na začátku studie (n = 12049) bylo pozorováno malé, statisticky signifikantní zvýšení primárního

kombinovaného ukazatele (roční incidence 3,4 % versus 2,9 %, relativní riziko ivabradin/placebo 1,18, $p = 0,018$), nikoli však v podskupině celkové populace s anginou pectoris stupeň $\geq I$ podle CCS ($n = 14286$), (relativní riziko ivabradin/placebo 1,11, $p = 0,110$).

Tato zjištění nebyla plně vysvětlena tím, že ve studii bylo použito vyšší než schválené dávkování.

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

Metoprolol

Mechanismus účinku

Metoprolol je kardioselektivní beta-blokátor, který blokuje beta₁-adrenergní receptory (nacházející se zejména v srdci) v nižších dávkách, než je nutno k blokádě beta₂-receptorů (nacházejících se zejména v průduškách a periferních cévách). Nemá membrány stabilizující ani vnitřní sympatikomimetické účinky (ISA).

Farmakodynamické účinky

Metoprolol snižuje nebo inhibuje účinek katecholaminů v srdci, což vede ke snížení rytmu, kontraktility a srdečního výdeje. Metoprolol má antihypertenzní účinek vstoje i vleže. Zároveň snižuje námahový vzestup krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s anginou pectoris metoprolol snižuje frekvenci a závažnost ischemických epizod a zlepšuje toleranci námahy. Tyto pozitivní účinky mohou být důsledkem snížených požadavků myokardu na kyslík díky snížení tepové frekvence a kontraktility myokardu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Implicor u všech podskupin pediatrické populace k léčbě ischemické choroby srdeční (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce ivabradinu a metoprololu z přípravku Implicor se signifikantně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce ivabradinu a metoprololu, jsou-li užívány samostatně v monoterapii.

Ivabradin

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

Absorpce a biologická dostupnost

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

Distribuce

Ivabradin je přibližně ze 70 % vázán na plazmatické bílkoviny a distribuční objem v ustáleném stavu u pacientů činí téměř 100 l. Maximální plazmatická koncentrace po chronickém podávání v doporučené

dávce 5 mg dvakrát denně je 22 ng/ml (CV = 29 %). Průměrná plazmatická koncentrace v ustáleném stavu je 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformace

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

Eliminace

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

Linearita/nelinearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

- Starší pacienti: nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly (AUC a C_{max}) mezi staršími pacienty (≥ 65 let) nebo velmi staršími pacienty (≥ 75 let) a celkovou populací (viz bod 4.2).
- Porucha funkce ledvin: vliv poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu od 15 až do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradinu je minimální, což souvisí s nízkým podílem renální clearance (přibližně 20 %) na celkové eliminaci ivabradinu a jeho hlavního metabolitu S 18982 (viz bod 4.2).
- Porucha funkce jater: u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre až 7) byly nevázaná AUC ivabradinu a hlavního aktivního metabolitu přibližně o 20 % vyšší než u jedinců s normální funkcí jater. Pro vyvození závěrů pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater jsou údaje nedostačující. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 4.3).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vztah

Analýza FK/FD vztahu ukázala, že se tepová frekvence snižuje téměř lineárně se zvyšujícími se plazmatickými koncentracemi ivabradinu a S 18982 až do dávek 15-20 mg dvakrát denně. Ve vyšších dávkách již není snížení tepové frekvence proporcionální k plazmatickým koncentracím ivabradinu a má tendenci dosažení plató. K vysoké expozici ivabradinu může dojít, pokud je ivabradin podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4, což může vést k výraznému snížení tepové frekvence, toto riziko je nižší u středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Metoprolol

Absorpce a distribuce

Po perorálním užití je metoprolol kompletně absorbován a maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy za 1,5-2 hodiny. Vzhledem k výraznému metabolismu prvního průchodu metoprololu je biologická dostupnost po jednorázovém perorálním užití přibližně 50 %. Současná konzumace jídla zvyšuje biologickou dostupnost o přibližně 30-40 %. Pouze malá část metoprololu (přibližně 5-10 %) se váže na proteiny krevní plazmy.

Biotransformace

Metoprolol je metabolizován hepatální oxidací. Bylo zjištěno, že tři známé hlavní metabolity nemají klinicky signifikantní beta-blokující účinek.

Metoprolol je primárně, ale ne výhradně, metabolizován játry prostřednictvím jaterního cytochromu (CYP) 2D6. Vzhledem k polymorfismu genu CYP2D6 se rychlost metabolizace individuálně liší.

Jedinci se špatnou metabolickou kapacitou (přibližně 7-8 %) vykazují vyšší plazmatické koncentrace a pomalejší eliminaci než jedinci s dobrou metabolickou kapacitou.

Eliminace

Plazmatické koncentrace jsou stabilní a opakovatelné u jednotlivých osob, nicméně více než 95 % perorální dávky se vyloučí močí. Přibližně 5 % dávky se vylučuje v nezměněné formě, v ojedinělých případech až 30 %. Plazmatický poločas eliminace je průměrně 3,5 hodiny (interval 1-9 hodin). Celková clearance je přibližně 1 l/min.

Zvláštní skupiny pacientů

- Starší pacienti: farmakokinetika metoprololu se u starších pacientů signifikantně neliší od mladších pacientů.
- Porucha funkce jater: zvýšená biologická dostupnost a snížení celkové clearance.
- Těhotenství: metoprolol přechází přes placentu. Průměrný poměr koncentrace metoprololu v pupečnickové krvi/krvi matky je 1.
- Kojení: metoprolol se vylučuje do mateřského mléka, průměrný poměr koncentrace metoprololu v mateřském mléce/krvi matky je 3,7.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ivabradin

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

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

Další dlouhodobé studie opakovaných dávek a karcinogenity neodhalily žádné klinicky relevantní změny.

Metoprolol

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V 3měsíční studii u psů bylo pozorováno prodloužení QT intervalu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Maltodextrin
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470b)

Potahová vrstva

Glycerol (E422)
Hypromelosa (E464)
Makrogol 6000
Magnesium-stearát (E470b)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PVDC/Al blistr balený v krabičkách:
30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Implicor 25 mg/5 mg: 41/487/15-C

Implicor 50 mg/5 mg: 41/488/15-C

Implicor 25 mg/7,5 mg: 41/489/15-C

Implicor 50 mg/7,5 mg: 41/490/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 9. 2015

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU 20.2.2020