

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Импликор 25 mg/5 mg филмирани таблетки
Импликор 50 mg/5 mg филмирани таблетки
Импликор 25 mg/7,5 mg филмирани таблетки
Импликор 50 mg/7,5 mg филмирани таблетки

Implicor 25 mg/5 mg film-coated tablets
Implicor 50 mg/5 mg film-coated tablets
Implicor 25 mg/7.5 mg film-coated tablets
Implicor 50 mg/7.5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2016P/81/82/83/84
Разрешение №	B6/MAN/176-50953-6
Одобрение №	13 -05- 2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate) и 5 mg ивабрадин (ivabradine), еквивалентни на 5,390 mg ивабрадин хидрохлорид.

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate) и 5 mg ивабрадин (ivabradine), еквивалентни на 5,390 mg ивабрадин хидрохлорид.

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate) и 7,5 mg ивабрадин (ivabradine), еквивалентни на 8,085 mg ивабрадин хидрохлорид.

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate) и 7,5 mg ивабрадин (ivabradine), еквивалентни на 8,085 mg ивабрадин хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, филмирани таблетки (25/5 mg) с диаметър 7,3 mm, на предната страна на които е гравирано 1, а на другата страна е гравирано ☞.

Бели, кръгли, филмирани таблетки (50/5 mg) с диаметър 8,5 mm, на предната страна на които е гравирано 2, а на другата страна е гравирано ☞.

Бели, продълговати, филмирани таблетки (25/7,5 mg) с дължина 9,3 mm и ширина 5,8 mm, на предната страна на които е гравирано 3, а на другата страна е гравирано ☞.

Бели, продълговати, филмирани таблетки (50/7,5 mg) с дължина 10,8 mm и ширина 6,7 mm, на предната страна на които е гравирано 4, а на другата страна е гравирано ☞.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Импликор е показан като заместителна терапия за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия при възрастни пациенти с нормален синусов ритъм, които вече са контролирани с метопролол и ивабрадин, приемани едновременно в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



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

Импликор трябва да се прилага само при пациенти, които вече са контролирани с постоянни дози от индивидуалните компоненти, прилагани съвместно при постигната оптимална доза на метопролол.

Препоръчва се решението за титриране на лечението да се вземе при наличие на серийни измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово мониториране и титрирането трябва да става с индивидуалните компоненти метопролол и ивабрадин, с което се гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от метопролол и ивабрадин. Ако по време на лечение сърдечната честота се забави до под 50 удара в минута в покой или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като например замаяване, умора или хипотония, трябва да се пристъпи към понижаващо титриране с използване на индивидуалните компоненти метопролол и ивабрадин, с което се гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от метопролол. След намаляване на дозата трябва да се следи сърдечната честота (вж. точка 4.4).

Лечението трябва да спре, ако сърдечната честота остане под 50 удара в минута или при персистиращи симптоми на брадикардия въпреки намалената доза.

Пациенти с бъбречно увреждане

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

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

Пациенти с чернодробно увреждане

Импликор може да се прилага при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно при прилагане на пациенти с умерено чернодробно увреждане.

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

Пациенти в напреднала възраст

Импликор може да се прилага със съответно внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Импликор при деца и юноши не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Импликор трябва да се приема перорално два пъти дневно по време на хранене. Експозицията на метопролол нараства при прилагането му заедно с храна (вж. точка 5.2). Това трябва да се има предвид при пациенти, които в момента приемат метопролол на гладно и преминават на Импликор.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други бета-блокери (може да съществува кръстосана чувствителност между бета-блокери)
- Симптоматична брадикардия.
- Кардиогенен шок
- Синдром на болния синусов възел (включително синусатриален блок)
- AV-блок от 2-ра и 3-та степен
- Остър миокарден инфаркт или пациенти, при които има съмнение за остър миокарден инфаркт, усложнен със значителна брадикардия, сърдечен блок от I степен, систолична хипотония (под 100 mmHg) и/или тежка сърдечна недостатъчност.
- Тежка (< 90/50 mmHg) или симптоматична хипотония
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност
- Пациенти, които се подлагат на интермитентна инотропна терапия с бета-рецепторни агонисти



- Зависимост от пейсмейкър (при който сърдечната честота се определя само от пейсмейкъра)
- Нестабилна стенокардия
- Тежка периферносъдова болест
- Нелекуван феохромоцитом
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Метаболитна ацидоза
- Комбинации със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като например азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2)
- Комбинации с верапамил или дилтиазем, които са умерени инхибитори на CYP3A4 със свойството да намаляват сърдечната честота (вж. точка 4.5)
- Бременност, кърмене и жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Липса на полза според клиничните изходи при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия

Импликор е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като ивабрадин не носи ползи във връзка с клиничния изход по отношение на сърдечносъдовата система (напр. инфаркт на миокарда или сърдечносъдова смъртност) (вж. точка 5.1).

Измерване на сърдечната честота

Като се има предвид, че сърдечната честота може да варира значително във времето, при определяне на сърдечната честота в покой при пациенти на лечение с ивабрадин трябва да се обмисли извършване на поредица измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване в случаите, когато се обмисля титриране на дозата. Това се отнася и за пациентите с ниска сърдечна честота, по-конкретно когато сърдечната честота се понижи под 50 удара в минута или след намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечни аритмии

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

При пациенти, лекувани с ивабрадин съществува повишен риск от развитие на предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, които използват едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства от I клас. Препоръчва се да се проведе редовно клинично проследяване на пациентите, лекувани с Импликор за откриване на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), което трябва да включва и мониториране с ЕКГ при наличие на клинични показания (напр. в случаи на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс).

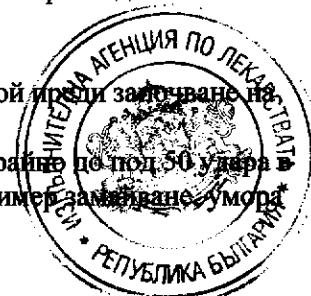
Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на предсърдното мъждене и да бъдат посъветвани да се свържат със своя лекар при появата им.

При поява на предсърдно мъждене по време на лечение, трябва да се направи внимателна повторна оценка на съотношението между ползите и рисковете от продължаване на лечението с ивабрадин. Пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с вълнообразни проводни нарушения (ляв бедрен блок, десен бедрен блок) и камерна дисинхрония трябва да бъдат внимателно проследявани.

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Ивабрадин не трябва да се започва при пациенти със сърдечна честота в покой по-малко от 50 удара в минута.

Ако по време на лечение с Импликор, сърдечната честота в покой намалее трайно до под 50 удара в минута или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като например замаяване, умора



или хипотония, дозата на индивидуалните компоненти трябва да бъде постепенно намалена, с което се гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от метопролол, или лечението трябва да се спре (вж. точка 4.2).

Комбинация с калциеви антагонисти

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

Хронична сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност трябва да е стабилна преди да се обмисли лечение с ивабрадин. Импликор трябва да се използва предпазливо при пациенти със сърдечна недостатъчност от функционален клас IV по NYHA, поради ограниченото количество данни в тази популация.

Мозъчен инсулт

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

Зрителна функция

Ивабрадинът влияе върху функцията на ретината (вж. точка 5.1). За сега липсват доказателства за токсичен ефект на ивабрадина върху ретината, но ефектите на дългосрочно, продължаващо над една година лечение с ивабрадин върху функцията на ретината са неизвестни за момента. Трябва да се обмисли спиране на лечението с Импликор, ако неочаквано настъпи влошаване на зрителните функции. Трябва да се подхожда внимателно при прилагане на пациенти с ретинитис пигментоза.

Предпазни мерки при употреба

Спиране на лечението

Рязкото спиране на лечението с бета-блокери трябва да се избягва, особено опри пациенти с исхемична болест на сърцето. Непосредствено след спиране на лечението трябва да се продължи с прием на метопролол, като индивидуален компонент, което гарантира, че пациентът се поддържа с оптимална доза от метопролол. При нужда, приемът на ивабрадин може да бъде прекъсван. Дозировката на метопролол като индивидуален компонент трябва да се намалява постепенно, в идеалния случай в рамките най-малко на две седмици, като едновременно с това се започне и заместителна терапия, ако това е необходимо. Ако при пациента се появят някакви симптоми, намаляването на дозата трябва да става още по-бавно.

Пациенти с хипотония

Данните за пациенти с лека до умерен хипотония, лекувани с ивабрадин са ограничени, поради което Импликор трябва да се прилагат с повишено внимание при този вид пациенти. Импликор е противопоказан при пациенти с тежка хипотония (кръвно налягане < 90/50 mmHg) (вж. точка 4.3).

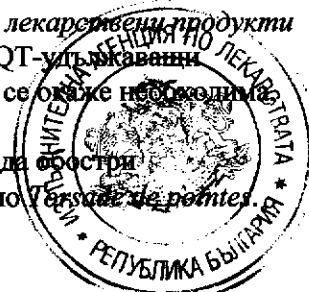
Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

Липсват доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм при започване на фармакологично кардиоверзио при пациенти, лекувани с ивабрадин. В отсъствието на голям обем от данни, обаче, за електрическо кардиоверзио трябва да се мисли едва 24 часа след последната доза от ивабрадин.

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

Употребата на Импликор при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с QT-удължаващи лекарствени продукти трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се осъществява внимателно сърдечно мониториране.

Намаляване на сърдечната честота, каквото се причинява от ивабрадин, може да обостри удължаването на QT интервала, което да предизвика тежки аритмии, конкретно *Torsade de pointes*.



Свърхчувствителни пациенти, изискващи модифициране на лечението за кръвно налягане

В проучването SHIFT епизоди на повишено кръвно налягане са настъпили при повече пациенти по време на лечение с ивабрадин (7,1%) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (6,1%). Тези епизоди най-често са настъпвали малко след модифициране на лечението за кръвно налягане, били са преходни и не са нарушавали лечебния ефект на ивабрадина. При модифициране на лечението на пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане трябва да се проследява на подходящи интервали от време.

Бронхиална астма и хронична обструктивна белодробна болест

Въпреки че метопрололът е кардиоселективен бета-блокер, съветва се да се подхожда внимателно при пациенти с *bronхиална астма и хронична обструктивна белодробна болест*.

Ако е необходимо се предписват едновременно бронходилататорни лекарства, които селективно стимулират β 2-рецепторите, като например тербуталин. Ако пациентът вече приема стимуланти на β 2-рецепторите, понякога се налага корекция на дозата им.

Тежка периферно артериална болест

При пациенти, страдащи от заболявания на периферните артерии (болест или синдром на Рейно, артериит или артериалнооклузивна болест на долните крайници), бета-блокерите могат да влошат състоянието. В тези случаи спрете лечението с Импликор и титрирайте дозите на индивидуалните компоненти. Предпочита се кардиоселективен бета-блокер с частична агонистична активност и той трябва да се прилага внимателно.

Феохромоцитом

При установена или подозиран феохромоцитом, бета-блокерите трябва да се прилагат в комбинация с алфа-блокери.

Пациенти с диабет

Съветва се да се действа внимателно при използването на Импликор при пациенти със захарен диабет, особено тези, които използват инсулин или перорални антидиабетни лекарства. Препоръчва се пациентите с диабет да бъдат информирани, че бета-блокерите може да замаскират хипогликемичната тахикардия, все пак не е задължително да се подтиснат и останалите признаци на хипогликемията, като например сънливост и изпотяване, като може да настъпи и повишено изпотяване.

Ангина на Prinzmetal

Бета-блокерите може да повишат броя и продължителността на пристъпите при пациенти с ангина на Prinzmetal. Прилагането на кардиоселективен бета 1-блокери е възможно при леките и свързаните с тях форми, при условие, че се предписва заедно с вазодилатор.

Псориазис

Съобщава се за обостряне на псориазиса при използване на бета-блокери. При пациенти с псориазис или с анамнеза за псориазис бета-блокери може да се използват само след внимателно балансиране на ползите спрямо рисковете.

Тиреотоксикоза

Бета-блокерите може да замаскират симптомите на тиреотоксикозата.

Обща анестезия

Не е необходимо дългосрочното лечение с бета-блокери рутинно да се спира преди обща анестезия. Намалената способност на сърцето да отговори на адренергична стимулация може да повиши рисковете от общата анестезия и хирургичните процедури. Преди всяка хирургична операция, налагаща обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът получава лечение с бета-блокери. Ако се приеме, че спирането на бета-блокери преди операцията е необходимо, то трябва да стане постепенно и да завърши около 48 часа преди общата анестезия.



Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст трябва да бъдат проследявани, тъй като при прием на бета-блокери прекомерното намаляване на кръвното налягане или на сърдечната честота може да доведат до недостатъчен приток на кръв към жизненоважни органи.

Алергични реакции

Съветва се да се подхожда внимателно при пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност и пациенти, провеждащи десенситизация, тъй като съществува риск от по-тежки анафилактични реакции.

Метопрололът може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Лечението с адреналин не винаги дава желаните терапевтичен ефект при отделни пациенти, лекувани с бета-рецепторни блокери (вж. и точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Противопоказания за едновременна употреба

Свързани с ивабрадин

Едновременната употреба на мощни инхибитори на цитохром CYP3A4, като например азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон е противопоказана (вж. точки 4.3). Кетоназолът (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно), които са мощни инхибитори на CYP3A4, повишават от 7 до 8 пъти средната плазмена експозиция на ивабрадина.

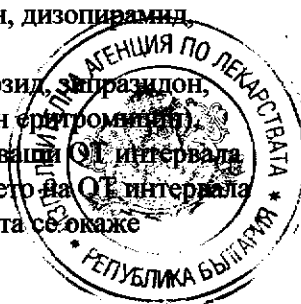
Свързани с ивабрадин и метопролол

- Умерени инхибитори на CYP3A4: специфични изпитвания за взаимодействия при здрави доброволци и пациенти показват, че комбинацията от ивабрадин с дилтиазем или верапамил, които са средства, намаляващи сърдечната честота, води в резултат до повишаване на експозицията на ивабрадина (повишаване на AUC от 2 до 3 пъти) и допълнително намаляване на сърдечната честота с 5 удара в минута. Едновременната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).
- Калциевите антагонисти, като верапамил и дилтиазем, приложени интравенозно, може да усилят потискащия ефект на бета-блокерите върху кръвното налягане, сърдечната честота, миокардния контрактилитет и предсърдно-камерната проводимост. Може да настъпи повишаване на негативния инотропен и хронотропен ефекти, поради което тези лекарствени продукти не трябва да се прилагат интравенозно при пациенти, лекувани с бета-блокери (вж. точка 4.3).

Не се препоръчва едновременна употреба

Свързана с ивабрадин

- удължаващи QT интервала лекарствени продукти
 - сърдечносъдови лекарства, удължаващи QT интервала (например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон),
 - не-сърдечносъдови лекарства, удължаващи QT интервала (например, пимозид, ципрофloxacin, сертиндол, мефлоксин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, интравенозен еритромицин).
- Едновременното прилагане на сърдечносъдови и не-сърдечносъдови удължаващи QT интервала лекарствени продукти с ивабрадин трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT интервала може да се обостри от намаляването на сърдечната честота. Ако комбинацията се окаже



необходима, трябва да се осъществява внимателно проследяване на сърдечната дейност (вж. точка 4.4).

- Сок от грейпфрут: експозицията на ивабрадин нараства 2 пъти след едновременно прилагане със сок от грейпфрут. Ето защо трябва да се избягва консумирането на сок от грейпфрут.

Свързана с метопролол

Следните комбинации с метопролол трябва да се избягват:

- Производни на барбитуровата киселина: Барбитуратите (изследвани чрез фенобарбитал) индуцират метаболизма на метопролола чрез ензимна индукция. С фенобарбитал са наблюдавани намалени плазмени концентрации на метопролола с намаляване на клиничните му ефекти (ускорен чернодробен метаболизъм).
- Централно действащи антихипертензивни средства (напр. клонидин)
- При рязко прекратяване на лечението с централно действащи антихипертензивни средства може да настъпи значително повишаване на кръвното налягане. Избягвайте рязкото спиране на централно действащите антихипертензивни средства. Рязкото оттегляне, особено ако е предшествано от спиране на приложението на бета-блокери, може да повиши риска от „ребаунд хипертония“.
- Едновременната употреба на клонидин с неселективен бета-блокери, а вероятно и със селективен бета-блокери, повишава риска от ребануд хипертония. При едновременно прилагане на клонидин, приложението на клонидиновия медикамент трябва да продължи известно време след спиране на лечението с бета-блокери.
- Антиаритмични средства от клас I (например хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид)

Бета-блокерите може да повишат негативния инотропен ефект на антиаритмичните средства и техния ефект върху предсърдното време на провеждане. По-конкретно, при пациенти с предварително съществуваща дисфункция на синусовия възел, едновременното прилагане на амиодарон може да причини допълнителни електрофизиологични ефекти, включително брадикардия, синусов арест и атриовентрикуларен блок. Амиодаронът има изключително дълъг полуживот (приблизително 50 дни), което означава, че взаимодействията може да възникнат дълго време след спиране на препарата. Антиаритмичните средства, като например хинидин, токаинид, прокаинамид, аймалин, амиодарон, флекаинид и дизопирамид, може да потенцират ефекта на метопролола върху сърдечната честота и предсърднокамерната проводимост.

Едновременна употреба с повишено внимание

Свързана с ивабрадин

- Калий-намаляващи диуретици (тиазидни диуретици и бримкови диуретици): хипокалиемията може да повиши риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да причинява брадикардия, получаващата се комбинация от хипокалиемия и брадикардия е предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT интервал, независимо дали е вроден или индуциран от вещества.
- Умерени инхибитори на CYP3A4: едновременната употреба на ивабрадин с други умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. флуконазол) може да се обмисли при начална доза от 2,5 mg два пъти дневно, при условие, че сърдечната честота в покой е над 70 удара в минута, и при мониториране на сърдечната честота.
- индуктори на CYP3A4: индукторите на CYP3A4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) може да понижат експозицията и активността на ивабрадин. Едновременната употреба с индуциращи CYP3A4 лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата на ивабрадина. Установено е, че комбинацията на ивабрадин 100 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява наполовина AUC на ивабрадина. Приемът на жълт кантарион трябва да се ограничи по време на лечение с ивабрадин.



Свързана с метопролол

Метопролол играе ролята на субстрат на CYP2D6 – един изоензим на цитохром P 450.

Веществата, които са ензимни индуктори или ензимни инхибитори могат да влияят на плазмените концентрации на метопролола.

- Рифампицинът води до намаляване на плазмената концентрация на метопролола.
- Циметидинът, алкохолът и хидралазинът могат да предизвикат повишаване на плазмената концентрация на метопролола. Метопрололът се метаболизира предимно, но не единствено от чернодробния ензим цитохром CYP 2D6 (вж. също и точка 5.2).
- Вещества, които имат инхибиращ ефект върху CYP 2D6, като например селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина, като например пароксетин, флуоксетин и сертралин, а също и дифенхидрамин, хидроксихлорохин, целекоксиб, тербинафин, невролептици (напр. хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен) и вероятно пропафенонът могат да повишават плазмените концентрации на метопролола.

Съобщава се и за инхибиторен ефект на амиодарон и хинидина (антиаритмици) върху CYP 2D6.

Метопрололът може да доведе до намалено елиминиране на други лекарствени продукти (напр. на лидокаина).

При пациенти, които приемат бета-рецепторни блокери, брадикардният ефект се усилва от инхалаторни анестетици.

При започване на лечение с такива лекарствени продукти при пациенти на лечение с метопролол, дозата на метопролола трябва да бъде намалена.

- Нитратите могат да усилят хипотоничния ефект на метопролола
- Дигиталисови гликозиди (дигоксин)
Дигиталисовите гликозиди в комбинация с бета блокери могат да повишат предсърднокамерното време на провеждане и да индуцират брадикардия.
- Бета-рецепторни блокери (напр. очни капки) или инхибитори на MAO
Пациенти, лекувани едновременно с метопролол и други бета-рецепторни блокери (напр. очни капки) или инхибитори на MAO, трябва да бъдат внимателно проследени. Едновременното прилагане с бета-блокери може да има за резултат брадикардия и усилен хипотоничен ефект.
- Адреналин: ако при определени обстоятелства при пациенти, които приемат бета-рецепторни блокери, бъде приложен адреналин, кардиоселективните бета-рецепторни блокери имат изразено по-слабо влияние върху контрола на кръвното налягане в сравнение с неселективните бета-рецепторни блокери (вж. също и точка 4.4).
- Парасимпатомиметични лекарства
Едновременната употреба на парасимпатомиметици може да причини продължителна брадикардия.
- Нестероидни противовъзпалителни/антиревматични лекарства (НСПВЛ)
Едновременната употреба с нестероидни противовъзпалителни средства, като индометацин, може да намали антихипертоничните ефекти на метопролола.
- Инсулин и перорални антидиабетни средства
Метопрололът може да повиши техните хипогликемични ефекти и може да маскира симптомите на хипогликемията. В този случай е необходима корекция на дозировката на пероралните лекарства за намаляване на глюкозата в кръвта.

Комбинации, чиято употреба трябва да се има предвид

Свързана с ивабрадин

Специфични изпитвания за лекарствени взаимодействия са показали липса на клинично значим ефект от следните лекарствени продукти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ивабрадин: инхибитори на протонната помпа (омепразол, лансопразол), силденафил, HMG CoA редуктазни инхибитори (симвастатин), дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, нифедипин).



дигоксин и варфарин. В допълнение към това, липсва клиничнозначим ефект на ивабрадина върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, лацидипин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, както и върху фармакодинамиката на аспирин. При основни клинични изпитвания от фаза III, рутинно с ивабрадин са били комбинирани следните лекарствени продукти без данни за опасения относно безопасността: инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ангиотензин II антагонисти, бета-блокери, диуретици, анти-алдостеронови средства, нитрати с бързо и с удължено действие, HMG CoA редуктазни инхибитори, фибрати, инхибитори на протонната помпа, перорални антидиабетни средства, аспирин и други антитромбоцитни лекарствени продукти.

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром. Установено е, че ивабрадин не влияе върху метаболизма и плазмените концентрации на други субстрати на CYP3A4 (слаби, умерени и мощни инхибитори). Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 са склонни да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват на метаболизма и фармакокинетиката му до клинично значима степен. Проучвания върху лекарствени взаимодействия са установили, че инхибиторите на CYP3A4 повишават плазмените концентрации на ивабрадин, докато индукторите водят до намаляването им. Повишените плазмени концентрации на ивабрадин може да се свържат с риск от прекомерна брадикардия (вж. точка 4.4).

Свързана с метопролол

Трициклически антидепресанти и невролептици: Повишен антихипертоничен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Мефлохин: Риск от прекомерна брадикардия (адитивен брадикарден ефект).

Дипиридамола (IV): Повишен антихипертоничен ефект.

Урологични алфа-блокери (алфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразосин): Повишен хипотоничен ефект. По-голям риск от ортостатична хипотония.

Ерготамин: Повишаване на вазоконстрикторния ефект.

Релаксанти на скелетната мускулатура: Кураре-подобни мускулни релаксанти (усилване на невромускулния блок).

Флоктафенин: Бета-блокерите може да попречат на компенсаторните сърдечносъдови реакции, свързани с хипотонията или шока, които флоктафенинът може да причини.

Антиациди: Наблюдавано е повишаване на плазмената концентрация на метопролола при прилагането на това лекарство съвместно с антиацидни средства.

Педиатрична популация

Свързани с ивабрадин

Изпитванията за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).



Бременност

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти, употребата на Импликор е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3).

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

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност на ивабрадин. Тези проучвания са установили ембриотоксичен и тератогенен ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременност.

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на метопролол при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност при метопролол (вж. точка 5.3).

Метопролол не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Бета-блокери намаляват кръвоснабдяването на плацентата, което може да доведе до вътрематочна смърт на плода, помятане или преждевременно раждане. В допълнение, фетусите и новородените може да бъдат засегнати от нежелани реакции, като хипогликемия, брадикардия, хипотония и затруднения в дишането. Рискът от сърдечни и белодробни усложнения е по-висок в постнаталния период. В случай на лечение по време на бременността е необходимо внимателно мониториране на плода, което да продължи и няколко дни след раждането.

Кърмене

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

Наличните данни при животни показват екскреция на ивабрадин в млякото. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с ивабрадин и жените трябва да изберат друг начин на хранене на детето си. Метопрололът се концентрира в кърмата в количество, което е три пъти по-високо от количеството, което се намира в майчината плазма.

Фертилитет

Липсват клиничните данни относно фертилитета при употребата на Импликор.

Проучвания за репродуктивна токсичност с ивабрадин и метопролол не показват ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Ивабрадин може да повлияе способността за шофиране. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че ивабрадин може да причини преходни светлинни феномени (състоящи се предимно във фосфени). Светлинните феномени може да настъпят в ситуации, при които има резки, неочаквани вариации в интензитета на светлината, особено при нощно шофиране. Ивабрадин не повлиява способността за работа с машини. В постмаркетинговия опит обаче се съобщава за случаи на нарушена способност за шофиране поради зрителни симптоми.

Метопролол може да засегне способността на пациента за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че може да настъпят главоболия, замаяване и умора. Възможно е тези ефекти да се усилят в случай на едновременен прием на алкохол или след смяна с преминаване към друг лекарствен продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Представеният по-долу профил на безопасност на Импликор се основава на известните профили на безопасност на индивидуалните му компонентни.

Кратко описание на профила

Най-честите нежелани реакции при ивабрадин – светлинните феномени (фосфени) и брадикардията – са дозозависими и свързани с фармакологичните ефекти на лекарствения продукт. Най-често съобщаваните нежелани реакции при метопролола са брадикардия, кошмарни сънища, главоболие.



сънливост, безсъние, замайване, палпитации, ортостатична хипотония, студени крайници, болест на Raynauds, диспнея при усилие, гадене, запек, диария, коремни болки, повръщане, умора и нарушено либидо.

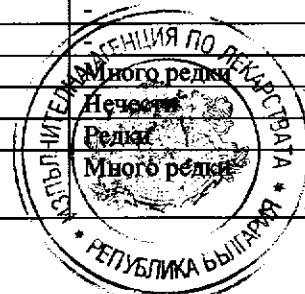
Таблица със списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с ивабрадин и метопролол, прилагани поотделно и са разделени според класификацията по органи и по системи на MedDRA и разпределени в следните категории по честоти, при спазване на следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органи класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Ивабрадин	Метопролол
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести	-
	Тромбоцитопения	-	Редки
	Левкопения	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Обостряне на псориазис	-	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперурикемия	Нечести	-
	Хипогликемия		Нечести
Психични нарушения	Кошмарни сънища, анормални сънища	-	Чести
	Депресия	-	Нечести
	Дезориентация (обърканост)	-	Нечести
	Халюцинации	-	Нечести
	Нервност	-	Редки
	Тревожност	-	Редки
	Деперсонализация	-	Много редки
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести	Чести
	Сънливост	-	Чести
	Безсъние	-	Чести
	Замайване	Чести	Чести
	Синкоп	Нечести*	Редки
	Парестезия	-	Нечести
	Ступор	-	Нечести
	Намалено внимание	-	Нечести
Нарушения на очите	Амнезия	-	Много редки
	Светлинни явления (фосфени)	Много чести	-
	Замъглено виждане	Чести	-
	Зрителни нарушения	Нечести*	Редки
	Сухота на очите	-	Нечести
	Очно дразнене	-	Нечести
	Диплопия	Нечести *	-
	Конюнктивит	-	Редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Намалено слъзоотделяне	-	Редки
	Ксерофталмия	-	Много редки
	Световъртеж	Нечести	-
	Тинитус	-	Редки
	Слухови нарушения, хипоакузис	-	Много редки
	Глухота	-	Много редки



Сърдечни нарушения	Брадикардия	Чести	Чести
	AV-блок от 1-ва степен (Удължен PQ интервал според ЕКГ)	Чести	-
	Камерни екстрасистоли	Чести	-
	Предсърдно мъждене	Чести	-
	Палпитации	Нечести	Чести
	Надкамерни екстрасистоли	Нечести	-
	Сърдечна недостатъчност	-	Нечести
	Кардиогенен шок	-	Нечести
	Болки в гърдите	-	Нечести
	AV блок от 1-ва степен	-	Нечести
	Аритмии	-	Редки
	Проводни нарушения на сърцето	-	Редки
	AV блок от 2-ра степен	Много редки	-
	AV блок от 3-та степен	Много редки	-
	Синдром на болния синусов възел	Много редки	-
	Влошаване на пристъпите при пациенти със стенокардия	-	Много редки
Съдови нарушения	Неконтролирано кръвно налягане	Чести	-
	Ортостатична хипотония (със синкоп)	-	Чести
	Студени крайници	-	Чести
	Болест на Рейно	-	Чести
	Хипотония (вероятно свързана с брадикардия)	Нечести*	-
	Клаудикацио интермитенс	-	Нечести
	Понижено кръвно налягане	-	Нечести
	Суша гангрена (при пациенти с тежко съществуващо от по-рано нарушение на периферното кръвообращение)	-	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея при усилие	-	Чести
	Диспнея	Нечести	-
	Бронхоспазм (също и при пациенти без обструктивна белодробна болест)	-	Нечести
	Ринит	-	Редки
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести	Чести
	Констипация	Нечести	Чести
	Диария	Нечести	Чести
	Коремни болки	Нечести *	Чести
	Повръщане	-	Чести
	Сухота в устата	-	Редки
	Дисгеузия	-	Редки
	Ретроперитонеална фиброза	-	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Аномални чернодробни функционални изследвания	-	Редки
	Аномална чернодробна функция	-	Редки
	Хепатит	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем	Нечести*	-
	Обрив	Нечести*	Нечести
	Псориазис, псориазиформен обрив	-	Нечести
	Дистрофична кожа	-	Нечести
	Уртикария	Редки*	Нечести
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Алоpecia	-	Редки
	Еритем	Редки*	-
	Сърбеж	Редки*	-
	Реакции на фоточувствителност	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Нечести	Нечести
	Мускулна слабост	-	Редки
	Артралгия	-	Много редки



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
	Умора	Нечести*	Много чести
	Астения (вероятно свързана с брадикардия)	Нечести*	-
	Оток	-	Нечести
	Повишаване на телесното тегло	-	Нечести
Изследвания	Общо неразположение (вероятно свързано с брадикардия)	Редки*	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	-
	Удължен QT интервал при ЕКГ	Нечести	-
	Повишени трансaminaзи	-	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нарушения на либидото	-	Чести
	Сексуална дисфункция/Импотентност		Редки
	Болест на Reye	-	Много редки

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

Описание на избрани нежелани реакции

Светлинните явления (фосфени) се съобщават от 14,5% от пациентите, като се описват като преходно повишаване на яркостта в ограничена зона от зрителното поле. Обикновено се провокират от внезапни промени в интензитета на светлината. Фосфените може да се опишат също и като ореол, разпадане на образа (стробоскопски или калейдоскопски ефект), цветни силни светлини или множествени образи (ретинно персистиране). Появата на фосфени обикновено започва през първите два месеца от лечението, след което те може да се повтарят многократно. Съобщава се, че обикновено фосфените са с лек до умерен интензитет. Всички фосфени са отзвучали спонтанно по време на лечение или след лечението, като в повечето от случаите (77,5%) отзвучаването е станало по време на лечението. Под 1% от пациентите са променили обичайния си ежедневен график или са спрели лечението във връзка с фосфени.

За брадикардия се съобщава при 3,3% от пациентите, особено през първите 2 до 3 месеца от започването на лечението. Тежка брадикардия с честота под или равна на 40 удара в минута е настъпила при 0,5% от пациентите.

В проучването SIGNIFY предсърдно мъждене е наблюдавано при 5,3% от пациентите, приемали ивабрадин в сравнение с 3,8% при плацебо-групата. При сборен анализ на всички двойно-слепи, контролирани клинични изпитвания от фаза II/III с продължителност минимум 3 месеца, включващи повече от 40 000 пациенти, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% сред пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с 4,08% при контролите, което съответства на коефициент на риска от 1,26, в 95% CI [1,15-1,39].

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg



4.9 Предозиране

Няма информация относно предозиране на Импликор при хора.

Симптоми

Свързани с ивабрадин

Предозирането може да доведе до тежка, продължителна брадикардия.

Свързана с метопролол

Отравяне, дължащо се на предозиране на метопролол може да доведе до тежка хипотония, синусова брадикардия, предсърдно-камерен блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, бронхоспазм, нарушения на съзнанието, кома, гадене, повръщане, цианоза.

Симптомите може да се влошат при едновременна употреба на алкохол, лекарства за кръвно налягане, хинидини или барбитурати.

Първите прояви обикновено настъпват от 20 минути до два часа след приема на лекарството.

Лечение

В допълнение към общите мерки (напр. стомашна промивка, която може да се обмисля до 4 часа след поглъщането и в случай на тежка интоксикация – активен въглен), пациентите трябва да бъдат преведени в сектор с условия за интензивно лечение, където може да се следят жизнените показатели, и при необходимост да бъдат коригирани.

Тежката брадикардия трябва да се лекува симптоматично. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост, може да се обмисли симптоматичното лечение, което да включва интравенозни бета-стимулиращи медикаменти, като изопреналин. При необходимост може да се постави временен електрически кардиостимулатор.

Потенциалните антидоти на метопролола включват Orciprenaline [орципреналин] (0,5–1 mg) i.v., атропин 0,5 до 2 mg i.v. и в началото – глюкагон 1–5 mg (макс. 10 mg) i.v. В допълнение към това, може да се приложат бета-симпатикомиметици, като точната им дозировка се определя в зависимост от телесното тегло и ефекта (напр. добутамин, изопреналин, орципреналин и адреналин).

Дозировката може да надвиши препоръчителните терапевтични нива.

В случай на гърчове се съветва бавно интравенозно прилагане на диазепам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета блокери, други комбинации, АТС код: C07FX05

Ивабрадин

Механизъм на действие

Ивабрадин е средство единствено за намаляване на сърдечната честота, което действа чрез селективно и специфично инхибиране на сърдечния ритъмопределящ *If* ток, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота.

Кардиологичните му ефекти са специфични за синусовия възел, като не влияе върху интрапредсърдното, предсърднокамерното или интракамерното време на провеждане, нито върху миокардния контрактилитет и камерната реполяризация.

Ивабрадин може да взаимодейства и с ретиналния ток *I_h*, който много прилича на сърдечния *If*. Той играе роля във времевата резолюция на зрителната система, като съкращава ретиналния отговор към ярки светлинни стимули. При провокиращи, отключващи ситуации (бързи промени в осветеността), частичното инхибиране на *I_h* под действието на ивабрадин стои в основата на светлинните явления, които от време на време настъпват при някои пациенти. Светлинните явления (фосфени) се описват като преходно повишаване на яркостта в ограничена зона от зрителното поле (вж. точка 4.8).



Фармакодинамични ефекти

Основното фармакодинамично свойство на ивабрадин при хора е специфично дозозависимо намаляване на сърдечната честота. Анализът на намаляването на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към ефект на плато, което съответства на намален риск от тежка брадикардия под 40 удара в минута (вж. точка 4.8).

При обичайните препоръчителни дози намаляването на сърдечната честота е приблизително с 10 удара в минута в покой и при натоварване. Това води до намаляване на натоварването на сърцето и на кислородната консумация от миокарда. Ивабрадинът не влияе на вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) и камерната реполяризация:

- в клинични електрофизиологични изпитвания ивабрадин не е показал ефект върху предсърднокамерното и интракамерното време на провеждане или върху коригираните QT интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) между 30 и 45%) ивабрадинът няма неблагоприятно влияние върху ЛКФИ.

Клинична ефикасност и безопасност

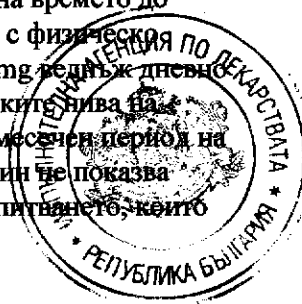
Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин е изучена в условията на пет двойно-слепи рандомизирани изпитвания (три в сравнение с плацебо и по едно в сравнение с атенолол и амлодипин). В изпитванията са били включени общо 4 111 пациенти с хронична стабилна стенокардия, от които 2 617 са получавали ивабрадин.

Установено е, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно е ефективен, съдейки по параметрите на теста с физическо натоварване, от 3 до 4 седмици от лечението. Ефикасността е потвърдена и при 7,5 mg два пъти дневно. По-конкретно, допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е установена в условията на референтно-контролирано изпитване в сравнение с атенолол: Общата продължителност на физическото натоварване при най-ниските нива е увеличена с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и показва допълнително подобрене с още почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период с форсирано титриране до 7,5 mg два пъти дневно. В това изпитване антиангинозните и антиишемичните ползи на ивабрадин са потвърдени при пациенти на възраст 65 или повече години. Ефикасността на дозите от 5 и 7,5 mg два пъти дневно е еднаква при различните изпитвания по отношение на параметрите на теста с физическо натоварване (обща продължителност на натоварването, време до настъпване на ограничаваща ангина, време до настъпване на ангина и време до настъпване на депресия с 1 mm на ST-сегмента) и е свързана с намаляване от около 70% на честотата на ангинозните пристъпи. Схемата на прилагане два пъти дневно на ивабрадин показва еднаква ефикасност в 24-часовия период.

При включващо 889 пациента, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване ивабрадин, приложен на фона на атенолол в доза 50 mg веднъж дневно, показва допълнителна ефикасност за всички параметри на теста за издръжливост на физическо натоварване (ETT) по време на достигане на най-ниските нива на лекарствена активност (12 часа след перорално приложение).

При включващо 725 пациента, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване ивабрадин не показва допълнителна активност на фона на амлодипин в доза 10 mg веднъж дневно по време на достигане на най-ниските нива на лекарствена активност (12 часа след перорално приложение), докато по време на достигане на максимални нива на лекарствена активност (3-4 часа след перорален прием) е установена допълнителна ефикасност.

При включващо 1277 пациента, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване ивабрадин показва статистически значима допълнителна ефикасност надвишаваща отговора към лечение (дефинирана като намаляване с минимум 3 ангинозни пристъпа седмично и/или повишаване на времето до настъпване на депресия от 1 mm на ST-сегмента най-малко с 60 s при стрес-тест с физическо натоварване на бягаща пътека (EET)) на фона на прием на амлодипин в доза 5 mg веднъж дневно или на нифедипин GITS 30 mg веднъж дневно по време на достигане на най-ниските нива на лекарствена активност (12 часа след перорално приложение на ивабрадин) за 6-месечен период на лечение (OR (съотношение на риска) = 1,3, 95% ИД [1,0–1,7]; p=0,012). Ивабрадин не показва допълнителна ефикасност по отношение на вторичните критерии за оценка в изпитването, които



включват параметрите на стрес-теста с физическо натоварване (ЕЕТ) по време на достигане на най-ниските нива на лекарствена активност, докато допълнителна ефикасност е установена по време на пиковите концентрации (3-4 часа след перорален прием на ивабрадин).

Според изпитванията за ефикасност, ефикасността на ивабрадин се запазва през целите 3- или 4-месечни периоди на лечение. Няма доказателства за развитие на фармакологично привикване (загуба на ефикасност) по време на лечението, нито за явления на ребаунд след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиишемичните ефекти на ивабрадин са били свързани с дозозависимо намаляване на сърдечната честота и със статистически значимо намаляване на произведението от честотата и налягането (сърдечна честота $\times$ систолично кръвно налягане) в покой и при физическо натоварване. Ефектът върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление са малки и без клинично значение.

Устойчиво намаляване на сърдечната честота е демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин в продължение на минимум една година ($n = 713$). Не са наблюдавани ефекти върху метаболизма на глюкозата и липидите.

Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин се запазва и при диабетици ($n = 457$) при сходен профил на безопасност в сравнение с общата популация.

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

При *post-hoc* подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията ($n=1507$) не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% срещу плацебо 15,5%, $p=0,05$).

Проведено е мащабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19102 пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност (ЛКФИ > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е била по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е ≥ 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,08, $p=0,197$). Съобщена е брадикардия при 17,9% в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин (2,1% в плацебо групата). Верапамил, дилтиазем или мощни CYP 3A4 инхибитори са били приемани от 7,1% от пациентите по време на проучването.

Малко статистически значимо увеличение на ПКР е наблюдавано в предварително определена подгрупа от пациенти със стенокардия клас II по CCS или по-висок при включването ($n=12049$) (честота на поява 3,4% срещу 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p=0,018$), но не в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас $\geq I$ по CCS ($n=14286$) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11, $p=0,110$).

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

Метопролол

Механизъм на действие

Метопролол е кардиоселективен бета-блокери; блокира бета 1-адренергичните рецептори (които са разположени предимно в сърцето) в по-ниски дози, отколкото са необходими за блокиране на бета



рецепторите (разположени предимно в бронхите и периферните съдове). Няма нито мембранностабилизиращ ефект, нито вътрешна симпатомиметична активност (БСД).

Фармакодинамични ефекти

Метопролол намалява или инхибира ефектите на катехоламините върху сърцето, което води до намаляване на ритъма, контрактилитета и сърдечния дебит. Метопролол има антихипертоничен ефект, както в изправено, така и в легнало положение. Също така, намалява повишаването на кръвното налягане в резултат от физическо усилие.

Клинична ефикасност и безопасност

При пациенти със стенокардия метопролол намалява честотата и тежестта на исхемичните епизоди и подобрява поносимостта към физическо натоварване. Тези положителни ефекта може би се дължат на намалените кислородни нужди на сърцето, като резултат от понижението на сърдечна честота и миокардния контрактилитет.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Импликор във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на исхемична болест на коронарните артерии (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и степента на абсорбция на ивабрадин и метопролол от Импликор не показват статистически значими разлики съответно от скоростта и степента на абсорбция на ивабрадина и метопролола, приемани самостоятелно като монотерапия.

Ивабрадин

При физиологични условия ивабрадин се освобождава бързо от таблетките и е силно разтворим във вода (>10 mg/ml). Ивабрадин е S-енантиомер, за който не е установена биоконверсия *in vivo*. N-десметилираното производно на ивабрадин е идентифицирано като основен активен метаболит при хора.

Абсорбция и бионаличност

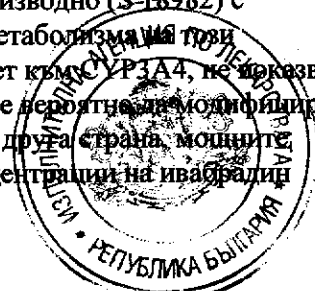
Ивабрадин се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с достигане на пикови плазмени концентрации около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40% поради ефект на първо преминаване в червата и черния дроб. Храната забавя абсорбцията с около 1 час и повишава плазмената експозиция с 20 до 30%. Приемът на таблетките с храна се препоръчва с цел да се намалят междуиндивидовите разлики в експозицията (вж. точка 4.2).

Разпределение

Около 70% от ивабрадина се свързват с плазмените белтъци и обемът му на разпределение при стационарно състояние при пациентите е почти 100 l. Максимална плазмена концентрация след хронично прилагане в препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV=29%). Средната плазмена концентрация в стационарно състояние е 10 ng/ml (CV=38%).

Биотрансформация

Ивабрадинът се метаболизира във висока степен в черния дроб и червата чрез окисление само от P450 3A4 (CYP3A4). Основният активен метаболит е N-десметилирано производно (S-18982) с експозиция, която е около 40% от тази на първоначалното съединение. В метаболитизма този активен метаболит също се включва CYP3A4. Ивабрадин има слаб афинитет към CYP3A4, не показва клинично важни индуциране или инхибиране на CYP3A4 и поради това не е вероятно да модифицира метаболизма на субстратите на CYP3A4 или плазмените концентрации. От друга страна, мощните инхибитори и индуктори може значително да повлияят на плазмените концентрации на ивабрадин (вж. точка 4.5).



Елиминиране

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

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

- Хора в напреднала възраст: не са наблюдавани разлики по отношение на фармакокинетиката (AUC и C_{max}) между хората в напреднала възраст (≥ 65 години) или пациентите в старческа възраст (≥ 75 години) и общата популация (вж. точка 4.2).
- Нарушена бъбречна функция: бъбречното увреждане (креатининов клирънс от 15 до 60 ml/min) влияе в минимална степен върху фармакокинетиката на ивабрадин, във връзка с малкия дял на бъбречния клирънс (около 20%) в общото елиминиране както на ивабрадина, така и на основния метаболит S 18982 (вж. точка 4.2).
- Чернодробно увреждане: при пациенти с леко чернодробно нарушение (оценка 7 по скалата на Child Pugh) AUC на несвързаните ивабрадин и неговия основен активен метаболит са около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална чернодробна функция. Данните са недостатъчни за да се направи заключение при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Анализът на връзката между фармакокинетика и фармакодинамика е показал, че сърдечната честота намалява почти линейно с повишаване на плазмената концентрация на ивабрадина и на S 18982 в дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози намаляването на сърдечната честота губи своята пропорционалност с плазмената концентрация на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високи експозиции на ивабрадин могат да настъпят тогава, когато ивабрадин се прилага в комбинация с мощни инхибитори на CYP3A4 и може да имат за резултат прекомерно намаляване на сърдечната честота, но рискът е по-нисък при умерени инхибитори на CYP3A4 (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Метопролол

Абсорбция и разпределение

Метопролол се абсорбира напълно след перорално приложение, максимални плазмени концентрации се достигат 1,5-2 часа след прилагането на дозата. Поради изразен първичен метаболизъм на метопролол, бионаличността на еднократната перорална доза е приблизително 50%. Едновременно приемане с храна повишава бионаличността с около 30-40%. Едва една малка част от метопролола (около 5-10%) е свързана с плазмените белтъци.

Биотрансформация

Метопрололът се метаболизира чрез окисление в черния дроб. Установено е, че известните три основни метаболита нямат клинично значим бета-блокериен ефект.

Метопрололът се метаболизира предимно, но не единствено от чернодробния ензим цитохром (CYP) 2D6. Поради полиморфизъм на гена CYP 2D6, скоростта на превръщане може да варира между отделните индивиди. Индивидите с малки метаболитни способности (прибл. 7-8%) показват по-високи плазмени концентрации и по-бавно елиминиране, отколкото индивидите с добри метаболитни способности.

Елиминиране

Плазмените концентрации са стабилни и с повтораемост при отделните индивиди. Около 5% от пероралната доза се екскретира в урината. Около 5% от дозата се екскретира в непроменен вид, в отделни случаи до цели 30%. Времето на полуелиминиране на метопролол от плазмата е средно 3 часа (в диапазона от 1 до 9 часа). Общият клирънс е 1 l/min.



Специални популации

- Хора в напреднала възраст: Фармакокинетиката на метопролол при хора в напреднала възраст не се различава съществено от тази при по-младите популации.
- Черндорбно увреждане: Повишена бионаличност и намален общ клирънс.
- Бременност: Метопролол преминава в плацентата. Средното съотношение между концентрациите на метопролола в кръв от пъпа и в майчината кръв е 1.
- Кърмене: Метопролол се екскретира в кърмата; средното съотношение между концентрациите на метопролол в майчиното мляко и в майчината кръв е 3,7.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ивабрадин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучвания за репродуктивна токсичност не показват ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. При третиране на бременни животни в периода на органогенезата при експозиции, близки до терапевтичната доза, е установено наличие на по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с екстродактилия при зайци.

При кучета, на които е даван ивабрадин (в дози от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) в продължение на една година, е наблюдавано обратимо изменение на ретиналната функция, но то не е било свързано с никакви увреждания на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействията му с активирания се от хиперполяризация *I_h* ток в ретината, който до голяма степен е хомоложен на сърдечния ритмоопределящ *I_f* ток.

Другите дългосрочни проучвания с многократно дозиране и проучванията за карциногенност не показват промени с клинично значение.

Метопролол

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. При 3-месечно проучване върху кучета е било наблюдавано удължаване на QT-интервала.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка

Нишесте, прежелатинизирано (царевично)

Микрокристална целулоза

Малтодекстрин

Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмиращо покритие

Глицерол (E422),

Хипромелоза (E464),

Макрогол 6000,

Магнезиев стеарат (E470b),

Титанов диоксид (E171)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

PVC/PVDC/алуминиев блистер, опакован в картонени кутии:
30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Импликор 25 mg/5 mg филмирани таблетки – Рег. № 20160181
Импликор 50 mg/5 mg филмирани таблетки – Рег. № 20160182
Импликор 25 mg/7,5 mg филмирани таблетки – Рег. № 20160183
Импликор 50 mg/7,5 mg филмирани таблетки – Рег. № 20160184

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

Дата на първо разрешаване: 06.06.2016
Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ИАЛ:
www.bda.bg

