

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arparial 25 mg/5 mg comprimate filmate

[Arparial 50 mg/5 mg comprimate filmate]

[Arparial 25 mg/7,5 mg comprimate filmate]

[Arparial 50 mg/7,5 mg comprimate filmate]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 25 mg și ivabradină 5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).

[Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 50 mg și ivabradină 5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).]


[Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 25 mg și ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).]


[Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 50 mg și ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).]


Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.


3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă, rotunde (25/5 mg), cu diametru de 7,3 mm, marcate cu „1” pe o față și cu  pe cealaltă față.

[Comprimate filmate de culoare albă, rotunde (50/5 mg), cu diametru de 8,5 mm, marcate cu „2” pe o față și cu  pe cealaltă față.]

[Comprimate filmate de culoare albă, ovale (25/7,5 mg), cu lungime de 9,3 mm și lățime de 5,8 mm, marcate cu „3” pe o față și cu  pe cealaltă față.]

[Comprimate filmate de culoare albă, ovale, (50/7,5 mg), cu lungime de 10,8 mm și lățime de 6,7 mm, marcate cu „4” pe o față și cu  pe cealaltă față.]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Arparial este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Arparial este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara.

Arparial trebuie utilizat doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4).

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Arparial trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Insuficiență hepatică

Arparial poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară.

Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată.

Arparial este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Vârstnici

Arparial poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Arparial la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Arparial trebuie administrat oral, de două ori pe zi, în timpul meselor. Expunerea la metoprolol este crescută atunci când este administrat concomitent cu alimente (vezi pct. 5.2). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care în prezent utilizează metoprolol înainte de masă și sunt trecuți la tratamentul cu Arparial.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Bradicardie simptomatică
- Șoc cardiogen
- Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
- Bloc AV de gradul 2 și 3
- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
- Insuficiență cardiacă instabilă sau acută
- Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agoniști de receptori beta
- Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitrom netratat
- Insuficiență hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asociere cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină *per os*, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă (vezi pct. 4.5 și 5.2)
- Asociere cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.5).
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă

Arparial este indicat numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară) (vezi pct. 5.1).

Măsurarea frecvenței cardiace

Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Aritmii cardiace

Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal.

La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut (vezi pct. 4.8). Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat.

Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Pacienți cu frecvență cardiacă mică

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm.

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.2).

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu

Asocierea Arparial cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită (vezi pct. 5.1).

Insuficiență cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină. Arparial trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Accident vascular cerebral

Nu este recomandată administrarea Arparial imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Funcția vizuală

Ivabradina influențează funcția retiniană. Nu există dovezi ale unui efect toxic asupra retinei al tratamentului de lungă durată cu ivabradină (vezi pct. 5.1). Tratamentul cu Arparial trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a administrării beta-blocantelor, mai ales la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Întreruperea tratamentului trebuie urmată imediat de administrarea metoprololului în monoterapie, asigurând pacientului doza optimă de metoprolol. Dacă este necesar, administrarea ivabradinei poate fi întreruptă. Dozele de metoprolol administrate separat trebuie reduse treptat; în mod ideal, se recomandă o perioadă de cel puțin două săptămâni, concomitent cu inițierea tratamentului de substituție, dacă este necesar. Dacă pacientul manifestă orice simptome, dozele trebuie scăzute mai lent.

Pacienți cu hipotensiune arterială

Datele referitoare la pacienții cu hipotensiune arterială ușoară până la moderată tratați cu ivabradină sunt limitate, prin urmare Arparial trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Arparial este contraindicat la pacienții cu hipotensiune arterială severă (tensiunea arterială < 90/50 mmHg) (vezi pct. 4.3).

Fibrilație atrială – Aritmii cardiace

Nu există dovezi de risc de bradicardie (excesivă) la revenirea la ritmul sinusal în momentul în care se inițiază cardioversia farmacologică la pacienții tratați cu ivabradină. Cu toate acestea, în absența unor date mai ample, ar trebui avută în vedere cardioversia electrică non-urgentă la 24 de ore după ultima doză de ivabradină.

Pacienți cu sindrom QT prelungit congenital sau tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT

Utilizarea Arparial la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital sau la cei tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă.

Reducerea frecvenței cardiace produsă de ivabradină poate exacerba prelungirea intervalului QT, ceea ce poate conduce la aritmii severe, în special *torsada vârfulilor*.

Pacienți cu hipertensiune arterială care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale

În studiul SHIFT, mai mulți pacienți tratați cu ivabradină au avut episoade de creștere a tensiunii arteriale (7,1%) comparativ cu pacienții care au primit placebo (6,1%). Aceste episoade au apărut mai frecvent la scurt timp după modificarea tratamentului pentru tensiune arterială, au fost tranzitorii și nu au afectat efectul tratamentului cu ivabradină. Când se fac modificări ale tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu ivabradină, tensiunea arterială trebuie monitorizată la un interval adecvat.

Astm bronșic și afecțiuni pulmonare obstructive cronice

Cu toate că metoprololul este un beta-blocant cardioselectiv, se recomandă precauție la pacienții cu astm bronșic și afecțiuni pulmonare obstructive cronice.

Dacă este necesar, se prescriu concomitent medicamente bronhodilatatoare, care stimulează selectiv receptorii β_2 , de exemplu, terbutalina. Dacă pacientul este deja tratat cu un medicament care stimulează receptorii β_2 , ajustarea dozei poate fi uneori necesară.

Boală arterială periferică severă

La pacienții cu tulburări arteriale periferice (boală sau sindrom Raynaud, arterită sau boală arterială ocluzivă cronică a membrelor inferioare), beta-blocantele pot agrava aceste afecțiuni. În aceste cazuri, întrerupeți tratamentul cu Arparial și ajustați dozele componentelor administrate separat. Este preferabil un beta-blocant cardioselectiv cu activitate parțial agonistă, care trebuie administrat cu precauție.

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom cunoscut sau suspectat, beta-blocantele trebuie administrate întotdeauna în asociere cu un alfa-blocant.

Pacienți cu diabet zaharat

Se recomandă precauție la utilizarea Arparial la pacienții cu diabet zaharat, în mod special la cei care utilizează insulină sau medicamente antidiabetice orale. Se recomandă informarea pacienților cu diabet zaharat despre faptul că beta-blocantele pot masca tahicardia hipoglicemică; cu toate acestea, alte semne ale hipoglicemiei cum sunt somnolența și transpirațiile nu sunt neapărat inhibitate, și pot apărea transpirații abundente.

Angină Prinzmetal

Beta-blocantele pot crește frecvența și durata crizelor la pacienții cu angină Prinzmetal. Utilizarea unui blocant β_1 cardioselectiv este posibilă în doze mici și în asociere, dacă este administrat concomitent cu un medicament vasodilatator.

Psoriasis

Au fost raportate cazuri de exacerbare a psoriazisului în timpul tratamentului cu beta-blocante. Beta-blocantele trebuie administrate pacienților cu psoriazis sau cu antecedente de psoriazis numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc.

Tireotxicoză

Beta-blocantele pot masca simptomele tireotxicozei.

Anestezie generală

De obicei, nu se recomandă întreruperea tratamentului pe termen lung cu beta-blocante înaintea unei intervenții chirurgicale majore. Capacitatea scăzută a inimii de a răspunde la stimularea adrenergică poate crește riscurile anesteziei generale și ale procedurilor chirurgicale. Înaintea unei intervenții chirurgicale care necesită anestezie generală, anestezistul trebuie informat cu privire la faptul că pacientul este tratat cu beta-blocante. Dacă întreruperea tratamentului cu beta-blocante înaintea intervenției chirurgicale este considerată necesară, aceasta trebuie realizată treptat și încheiată cu aproximativ 48 de ore înainte de anestezia generală.

Vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie supravegheați atent deoarece o scădere excesivă a tensiunii arteriale sau a frecvenței cardiace de către beta-blocante poate determina un aport insuficient de sânge la nivelul organelor vitale.

Reacții alergice

Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de reacții severe de hipersensibilitate și la pacienții care urmează un tratament de desensibilizare deoarece există riscul apariției unor reacții anafilactice severe.

Metoprolol poate crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice. Terapia cu adrenalina nu are întotdeauna efectul scontat la pacienții tratați individual cu blocante ale receptorilor beta (vezi și pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost observate interacțiuni între metoprolol și ivabradină într-un studiu privind interacțiunile realizat la voluntari sănătoși. Mai jos sunt prezentate informații privind interacțiunile cu alte medicamente, ale substanțelor active luate separat.

Asocieri contraindicate

Determinate de ivabradină

Este contraindicată asocierea ivabradinei cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum sunt antifungicele de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibioticele macrolide (claritromicina, eritromicina *per os*, josamicina, telitromicina), inhibitorii de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodona (vezi pct. 4.3). Inhibitorii puternici ai CYP3A4, ketoconazolul (200 mg o dată pe zi) și josamicina (1 g de două ori pe zi), au mărit expunerea plasmatică medie la ivabradină de 7 până la 8 ori.

Determinate de ivabradină și metoprolol

- Inhibitori moderați ai CYP3A4: studii despre interacțiuni specifice la voluntari sănătoși și la pacienți au demonstrat că asocierea ivabradinei cu medicamente care reduc frecvența cardiacă, cum este diltiazem sau verapamil, a determinat o creștere a expunerii la ivabradină (o creștere de 2-3 ori a ASC) și o reducere suplimentară a frecvenței cardiace cu 5 bpm. Asocierea ivabradinei cu aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).
- Blocantele canalelor de calciu cum este verapamil sau diltiazem administrate intravenos pot crește efectul beta-blocantelor de scădere a tensiunii arteriale, frecvenței cardiace, contractilității miocardice și conducerii atrio-ventriculare. Poate apărea o creștere a efectelor inotrop și cronotrop negative; prin urmare, aceste medicamente nu trebuie administrate intravenos la pacienții tratați cu beta-blocante (vezi pct. 4.3).

Asocieri nerecomandate

Determinate de ivabradină

- Medicamente care prelungesc intervalul QT
 - medicamente utilizate în tratamentul unor afecțiuni cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu, chinidină, disopiramidă, bepridil, sotalol, ibutilidă, amiodaronă).
 - medicamente utilizate în tratamentul altor afecțiuni decât cele cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu, pimozidă, ziprasidonă, sertindol, meflochină, halofantrină, pentamidină, cisapridă, eritromicină administrată intravenos).

Asocierea ivabradinei cu medicamentele mai sus menționate, care prelungesc intervalul QT, trebuie evitată, deoarece prelungirea intervalului QT poate fi exacerbată prin reducerea frecvenței cardiace. Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă (vezi pct. 4.4).

- Suc de grepfrut: expunerea la ivabradină a fost de 2 ori mai mare în urma asocierii cu suc de grepfrut. Prin urmare, consumul de suc de grepfrut trebuie evitat.

Determinate de metoprolol

Următoarele asocieri cu metoprolol trebuie evitate:

- Derivații acidului barbituric: Barbituricele (date obținute pentru pentobarbital) induc metabolizarea metoprololului prin inducție enzimatică. La administrarea fenobarbitalului s-a observat scăderea concentrațiilor plasmatice ale metoprololului, cu scăderea efectelor clinice (metabolizare hepatică accentuată).
- Medicamente antihipertensive cu acțiune centrală (de exemplu, clonidină)
- Dacă tratamentul cu medicamente antihipertensive cu acțiune centrală este întrerupt brusc, poate apărea o creștere semnificativă a tensiunii arteriale. A se evita întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente cu acțiune centrală. Întreruperea bruscă a tratamentului, în special înaintea întreruperii tratamentului cu beta-blocante, poate crește riscul de "hipertensiune de rebound".
- Utilizarea concomitentă a clonidinei cu un beta-blocant non-selectiv, și posibil chiar cu un beta-blocant selectiv, crește riscul de apariție a hipertensiunii de rebound. Dacă se administrează concomitent clonidină, administrarea clonidinei trebuie continuată o perioadă de timp după întreruperea tratamentului cu beta-blocante.
- Medicamente antiaritmice de clasa I (de exemplu, chinidină, tocainidă, procainamidă, ajmalină, amiodaronă, flecainidă și disopiramidă).
Beta-blocantele pot potența efectul inotrop negativ al medicamentelor antiaritmice și efectul lor asupra timpului de conducere atrială. În mod particular, la pacienții cu disfuncție de nod sinusal

pre-existent, administrarea concomitentă a amiodaronei poate produce efecte electrofiziologice suplimentare cum sunt bradicardie, pauză sinusală și bloc atrio-ventricular. Amiodarona are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare extrem de lung (aproximativ 50 zile), ceea ce înseamnă că interacțiunile se pot produce mult timp după întreruperea administrării medicamentului. Antiaritmicele cum sunt chinidina, tocainida, procainamida, ajmalina, amiodarona, flecainida și disopiramida pot potența efectul metoprololului asupra frecvenței cardiace și conducerii atrio-ventriculare.

Asocieri care necesită precauție

Determinate de ivabradină

- Diuretice care elimină potasiul (diuretice tiazide și diuretice de ansă): hipokaliemia poate crește riscul de aritmii. Deoarece ivabradina poate produce bradicardie, combinația rezultată de hipokaliemie cu bradicardie este un factor predispozant pentru apariția aritmiilor severe, în special la pacienții cu sindrom QT prelungit, fie congenital sau indus de substanță.
- Inhibitori CYP3A4 moderați: asocierea ivabradinei cu alți inhibitori CYP3A4 moderați (de exemplu, fluconazol) se poate avea în vedere la o doză de inițiere de 2,5 mg de două ori pe zi și dacă frecvența cardiacă de repaus este de peste 70 bpm, cu monitorizarea frecvenței cardiace.
- Inductori CYP3A4: inductorii CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, barbiturice, fenitoină, *Hypericum perforatum* (sunătoare)) pot scădea expunerea la ivabradină și activitatea sa. Asocierea cu medicamentele care induc CYP3A4 poate necesita o ajustare a dozei de ivabradină. Asocierea a 10 mg ivabradină de două ori pe zi cu sunătoare a demonstrat reducerea ASC a ivabradinei la jumătate. Administrarea de sunătoare trebuie restricționată în timpul tratamentului cu ivabradină.

Determinate de metoprolol

Metoprololul este un substrat pentru CYP2D6, care este o izoenzimă a citocromului P 450.

Substanțele care potențează sau care inhibă enzimele pot influența concentrația plasmatică a metoprololului.

- Rifampicina reduce concentrațiile plasmatice ale metoprololului.
- Cimetidina, alcoolul etilic și hidralazina pot crește concentrația plasmatică a metoprololului. Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu în mod exclusiv, prin intermediul izoenzimei CYP2D6 (vezi și pct. 5.2).
- Substanțele care au efect inhibitor asupra CYP2D6, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, de exemplu paroxetina, fluoxetina și sertralina, precum și difenhidramina, hidroxiclochinina, celecoxibul, terbinafina, neurolepticele (de exemplu, clorpromazina, triflupromazina, clorprotixena) și posibil propafenona, pot crește concentrația plasmatică a metoprololului.

Un efect inhibitor asupra CYP2D6 a fost, de asemenea, raportat pentru amiodaronă și chinidină (medicamente antiaritmice).

Metoprololul poate reduce eliminarea altor medicamente (de exemplu lidocaina).

La pacienții care utilizează blocante ale receptorilor beta, efectul de apariție a bradicardiei este potențat de anestezicele inhalatorii.

Atunci când se inițiază tratament cu următoarele medicamente la pacienții tratați cu metoprolol, poate fi necesară scăderea dozei de metoprolol:

- Nitrații pot crește efectul hipotensiv al metoprololului

- Glicozide cardiotonice (digoxină): Glicozidele cardiotonice, în asocieră cu blocantele receptorilor beta, pot crește timpul de conducere atrioventriculară și pot induce bradicardie.
- Blocantele receptorilor beta (de exemplu, soluții oftalmice) sau inhibitori de monoaminoxidază (MAO): Pacienții tratați concomitent cu metoprolol și cu alte blocante ale receptorilor beta (de exemplu, soluții oftalmice) sau cu inhibitori MAO trebuie monitorizați atent. Administrarea concomitentă cu blocantele receptorilor beta poate avea ca rezultat apariția bradicardiei și un efect hipotensiv crescut.
- Adrenalina: dacă, în anumite circumstanțe, adrenalina este administrată pacienților care utilizează blocante ale receptorilor beta, beta-blocantele cardioselective au un impact mult mai scăzut asupra controlului tensiunii arteriale decât beta-blocantele non-selective (vezi și pct. 4.4).
- Medicamentele parasimpatomimetice: Utilizarea concomitentă a medicamentelor parasimpatomimetice poate produce bradicardie pe termen lung.
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene/antireumatice (AINS): Utilizarea concomitentă a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene cum este indometacina poate reduce efectul antihipertensiv al metoprololului.
- Insulina și medicamente antidiabetice orale: Metoprololul poate crește efectul hipoglicemic al acestora, iar simptomele de hipoglicemie pot fi mascate. În acest caz, doza de medicamente antidiabetice orale trebuie modificată.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Determinate de ivabradină

Studiile asupra interacțiunilor specifice medicament-medicament nu au demonstrat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamiei ivabradinei în cazul asocierii următoarelor medicamente: inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol), sildenafilul, inhibitori de HMG CoA reductază (simvastatină), blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic (amlodipină, lacidipină), digoxină și warfarină. În plus ivabradina nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii simvastatinei, amlodipinei, lacidipinei, asupra farmacocineticii și farmacodinamiei digoxinei, warfarinei și asupra farmacodinamiei acidului acetilsalicilic.

În studiile clinice pivot de fază III, o serie de medicamente au fost asociate în mod curent cu ivabradina, fără dovezi ale afectării siguranței administrării: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai angiotensinei II, beta-blocante, diuretice, medicamente antialdosteronice, nitrați cu durată de acțiune scurtă și lungă, inhibitori de HMG CoA reductază, fibrați, inhibitori de pompă de protoni, antidiabetice orale, acid acetilsalicilic și alte medicamente antitrombotice.

Citocromul P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina este metabolizată doar de către CYP3A4 și este un inhibitor foarte slab al acestui citocrom.

S-a demonstrat că ivabradina nu influențează metabolismul și concentrațiile plasmatice ale altor substraturi de CYP3A4 (inhibitori slabi, moderați și potenți). Inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu ivabradina și, din punct de vedere clinic, îi pot influența semnificativ metabolizarea și farmacocinetica.

Studiile despre interacțiunile medicament-medicament au stabilit că inhibitorii CYP3A4 măresc concentrațiile plasmatice ale ivabradinei, în timp ce inductorii le scad. Concentrațiile plasmatice mari de ivabradină se pot asocia cu risc de bradicardie excesivă (vezi pct. 4.4).

Determinate de metoprolol

Antidepresive triciclice și neuroleptice: efect antihipertensiv crescut și risc de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Meflochină: risc de bradicardie excesivă (efecte bradicardice aditive).

Dipiridamol (i.v.): efect antihipertensiv crescut.

Alfa-blocante utilizate în urologie (alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): efect hipotensiv crescut. Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

Ergotamină: creștere a efectului vasoconstrictor.

Miorelaxante: miorelaxante de tip curara (creștere a blocării neuromusculare).

Floctafenină : Beta-blocantele pot împiedica reacțiile cardiovasculare de compensare asociate cu hipotensiunea arterială sau șocul care pot fi provocate de floctafenină.

Antiacide: A fost observată creșterea concentrației plasmatice a metoprololului atunci când a fost administrat concomitent cu un antiacid.

Copii și adolescenți

Determinate de ivabradină

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Pe baza datelor existente pentru componentele administrate separat, utilizarea Arparial este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Datele provenite din utilizarea ivabradinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile cu ivabradină efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Aceste studii au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, ivabradina este contraindicată în timpul sarcinii. Datele provenite din utilizarea metoprololului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile cu metoprolol efectuate la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Metoprololul nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Beta-blocantele reduc perfuzia placentară, ceea ce poate conduce la deces fetal intrauterin, avort sau naștere prematură. În plus, fetoșii și nou-născuții pot avea reacții adverse cum sunt hipoglicemie, bradicardie, hipotensiune arterială și dificultăți la respirație. Riscul complicațiilor cardiace și pulmonare este mai mare în timpul perioadei post-natale. În cazul tratamentului în timpul sarcinii, trebuie efectuată monitorizarea atentă a fătului și continuată câteva zile după naștere.

Alăptarea

Arparial este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Studiile la animale au demonstrat că ivabradina este excretată în lapte. Femeile care necesită tratament cu ivabradină trebuie să întrerupă alăptarea și să opteze pentru altă cale de alimentare a copilului. Metoprololul este concentrat în laptele matern într-o cantitate ce corespunde la aproximativ de trei ori cantitatea din plasma mamei.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind fertilitatea în cazul utilizării Arparial.

Studiile la șobolani cu ivabradină și metoprolol nu au evidențiat efecte asupra fertilității la ambele sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza datelor existente pentru componentele administrate separat, Arparial poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ivabradina poate influența capacitatea pacienților de a conduce vehicule. Pacienții trebuie avertizați că ivabradina poate produce fenomene luminoase tranzitorii (constând în special în fosfene). Fenomenele luminoase se pot produce în situații în care pot apărea variații bruște ale intensității luminii, în special în cazul conducerii vehiculelor pe timp de noapte. Ivabradina nu are nicio influență asupra capacității de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în urma experienței de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule din cauza simptomelor vizuale.

Metoprololul poate influența capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați în legătură cu posibilitatea apariției cefaleei, amețelilor sau fatigabilității. Aceste efecte pot fi crescute în cazul ingestiei concomitente de alcool etilic sau după schimbarea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al Arparial, prezentat în continuare, este bazat pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor administrate separat.

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente raportate pentru ivabradină, fenomenele luminoase (fosfene) și bradicardia, sunt dependente de doză și în legătură cu efectul farmacologic al medicamentului. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent pentru metoprolol sunt bradicardia, coșmarurile, cefaleea, somnolența, insomnia, amețeala, palpitațiile, hipotensiunea arterială ortostatică, senzația de rece în extremități, maladia Raynaud, dispneea de efort, greața, constipația, diareea, durerile abdominale, vărsăturile, fatigabilitatea și tulburările de libido.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în cursul tratamentului cu ivabradină și metoprolol administrate separat, și clasificate după frecvență conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Ivabradină	Metoprolol
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente	-
	Trombocitopenie	-	Rare
	Leucopenie	-	Foarte rare
Tulburări ale	Exacerbare a psoriazisului	-	Mai puțin

sistemului imunitar			frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente	-
	Hipoglicemie		Mai puțin frecvente
Tulburări psihice			
	Coșmaruri, vise neobișnuite	-	Frecvente
	Depresie	-	Mai puțin frecvente
	Confuzie	-	Mai puțin frecvente
	Halucinații	-	Mai puțin frecvente
	Nervozitate	-	Rare
	Anxietate	-	Rare
	Tulburări de personalitate	-	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	Frecvente
	Somnolență	-	Frecvente
	Insomnie	-	Frecvente
	Amețeli	Frecvente	Frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Rare
	Parestezii	-	Mai puțin frecvente
	Stupoare	-	Mai puțin frecvente
	Reducere a vigilenței și a stării de conștiență	-	Mai puțin frecvente
	Amnezie	-	Foarte rare
Tulburări oculare	Fenomene luminoase (fosfene)	Foarte frecvente	-
	Vedere încețoșată	Frecvente	-
	Afectare a vederii	Mai puțin frecvente*	Rare
	Uscăciune oculară	-	Mai puțin frecvente
	Iritații oculare	-	Mai puțin frecvente
	Diplopie	Mai puțin frecvente*	-
	Conjunctivită	-	Rare
	Reducere a secreției lacrimare	-	Rare
	Xeroftalmie	-	Foarte rare
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente	-
	Tinitus	-	Rare
	Tulburări de auz, hipoacuzie	-	Foarte rare
	Surditate	-	Foarte rare

Tulburări cardiace	Bradycardie	Frecvente	Frecvente
	Bloc AV de gradul 1 (prelungirea intervalului PQ pe ECG)	Frecvente	-
	Extrasistole ventriculare	Frecvente	-
	Fibrilație atrială	Frecvente	
	Palpitații	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Extrasistole supraventriculare	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență cardiacă	-	Mai puțin frecvente
	Șoc cardiogen	-	Mai puțin frecvente
	Dureri precordiale	-	Mai puțin frecvente
	Bloc AV de gradul 1	-	Mai puțin frecvente
	Aritmii	-	Rare
	Tulburări de conducere cardiacă	-	Rare
	Bloc AV de gradul 2	Foarte rare	-
	Bloc AV de gradul 3	Foarte rare	-
	Sindromul sinusului bolnav	Foarte rare	-
Agravare a crizelor la pacienții cu angină pectorală	-	Foarte rare	
Tulburări vasculare	Tensiune arterială necontrolată	Frecvente	-
	Hipotensiune arterială ortostatică (cu sincopă)	-	Frecvente
	Senzație de rece în extremități	-	Frecvente
	Maladia Raynaud	-	Frecvente
	Hipotensiune arterială (posibil legată de bradicardie)	Mai puțin frecvente*	-
	Claudicație intermitentă	-	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	-	Mai puțin frecvente
	Gangrenă uscată (la pacienți cu tulburări severe ale circulației periferice)	-	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee de efort	-	Frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente	-
	Bronhospasm (chiar în absența unor boli pulmonare obstructive)	-	Mai puțin frecvente
	Rinite	-	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Constipație	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Diaree	Mai puțin frecvente	Frecvente

	Dureri abdominale	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vărsături	-	Frecvente
	Xerostomie	-	Rare
	Disgeuzie	-	Rare
	Fibroză retroperitoneală	-	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Rezultate anormale ale testelor hepatice	-	Rare
	Disfuncție hepatică	-	Rare
	Hepatită	-	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem	Mai puțin frecvente*	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Psoriazis, erupție cutanată tranzitorie de tip psoriazis	-	Mai puțin frecvente
	Tegumente distrofice	-	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Rare*	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente
	Alopecie	-	Rare
	Eritem	Rare*	-
	Prurit	Rare*	-
	Reacție de fotosensibilitate	-	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Slăbiciune musculară	-	Rare
	Artralгии	-	Foarte rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente*	Foarte frecvente
	Astenie (posibil legată de bradicardie)	Mai puțin frecvente*	-
	Edem	-	Mai puțin frecvente
	Creșteri ale greutateii corporale	-	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău (posibil legată de bradicardie)	Rare*	-
Investigații diagnostice	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente	-
	Prelungire a intervalului QT pe ECG	Mai puțin frecvente	-
	Creștere a transaminazelor	-	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări de libido	-	Frecvente
	Tulburări sexuale/Impotență	-	Rare
	Maladia Peyronie	-	Foarte rare

* Frecvența calculată din studii clinice pentru evenimentele adverse semnalate în urma raportării spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Fenomenele luminoase (fosfene) au fost raportate de către 14,5% dintre pacienți și descrise ca o strălucire intensă tranzitorie percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual. Acestea sunt declanșate, de regulă, de variații bruște ale intensității luminii. Fosfenele pot fi descrise, de asemenea, ca o aură, o descompunere a imaginii (efecte stroboscopice sau caleidoscopice), lumini strălucitoare colorate sau imagine multiplă (persistență la nivelul retinei). Apariția fosfenelor are loc, în general, în primele două luni de tratament, după care acestea se pot produce în mod repetat. Fosfenele au fost, în general, de intensitate ușoară până la moderată. Aceste fenomene s-au rezolvat în timpul tratamentului sau după tratament, cele mai multe dintre ele (77,5%) rezolvându-se în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienți și-au schimbat obiceiurile zilnice sau și-au întrerupt tratamentul datorită fosfenelor.

Bradycardia a fost raportată de către 3,3% dintre pacienți, în special în primele 2-3 luni de la inițierea tratamentului. 0,5% dintre pacienți au avut un episod sever de bradicardie, sub sau egal cu 40 bpm.

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială a fost observată la 5,3% dintre pacienții care au primit ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei care au primit placebo. Într-o analiză combinată a tuturor studiilor clinice de fază II/III, dublu orb, controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus mai mult de 40000 pacienți, incidența apariției fibrilației atriale a fost de 4,86% la pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 4,08% în grupurile de control, ceea ce corespunde unei rate a riscului de 1,26, 95% ÎI [1,15-1,39].

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Arparial la om.

Simptome

Determinate de ivabradină

Supradozajul poate determina bradicardie severă și prelungită.

Determinate de metoprolol

Starea de intoxicație cauzată de supradozajul cu metoprolol poate determina hipotensiune arterială severă, bradicardie sinusală, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, stop cardiac, bronhospasm, afectare a stării de conștiență, comă, greață, vărsături și cianoză.

Simptomele se pot exacerba dacă se utilizează concomitent alcool etilic, medicamente antihipertensive, chinidină sau barbiturice.

Primele semne de supradozaj apar într-un interval de 20 minute până la 2 ore de la administrarea medicamentului.

Tratament

În plus față de măsurile cu caracter general (de exemplu, lavajul gastric poate fi luat în considerare în primele 4 ore după ingestie, iar în cazul unei intoxicații grave, cărbunele activat), pacienții trebuie transferați în cadrul unei unități specializate de primiri urgențe, unde parametrii vitali pot fi monitorizați și corectați, dacă este necesar.

Bradycardia severă trebuie tratată simptomatic. În cazul unui episod de bradicardie cu toleranță hemodinamică redusă, se poate recurge la un tratament simptomatic care să includă medicamente beta-adrenergice administrate intravenos, de exemplu, izoprenalină. Dacă este necesar, se poate institui electrostimularea cardiacă temporară. Substanțele antidot potențiale pentru metoprolol includ orciprenalină (0,5 – 1 mg) administrată intravenos, atropină 0,5 – 2 mg administrată intravenos și glucagon în doză inițială de 1 - 5 mg (maximum 10 mg) administrat intravenos. În plus, pot fi administrate medicamente beta-simpatomimetice, în doze stabilite în funcție de greutatea corporală și de efect (de exemplu, dobutamină, isoprenalină, orciprenalină și adrenalină). Este posibil ca dozele necesare să depășească dozele terapeutice recomandate.

În caz de convulsii, se recomandă administrarea intravenoasă lentă de diazepam.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente beta blocante, alte combinații, codul ATC: C07FX05.

Ivabradină

Mecanism de acțiune

Ivabradina este o substanță care scade exclusiv frecvența cardiacă și care acționează prin inhibarea selectivă și specifică a curentului I_f de pacemaker cardiac ce controlează depolarizarea diastolică spontană în nodul sinusal și reglează frecvența cardiacă. Efectele cardiace sunt specifice nodului sinusal, fără efecte asupra timpului de conducere intra-atrială, atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra contractilității miocardice sau a repolarizării ventriculare.

Ivabradina poate interacționa, de asemenea, cu curentul I_h de la nivelul retinei, care este foarte asemănător curentului I_f cardiac. Participă la rezoluția temporală a sistemului vizual prin diminuarea răspunsului retinei la stimuli luminoși puternici. În condiții declanșatoare (de exemplu, schimbarea rapidă a luminozității), inhibarea parțială a I_h de către ivabradină produce fenomenele luminoase care pot fi ocazional percepute de pacient. Fenomenele luminoase (fosfene) sunt descrise ca o strălucire intensă tranzitorie într-o zonă limitată a câmpului vizual (vezi pct. 4.8).

Efecte farmacodinamice

Principala proprietate farmacodinamică a ivabradinei la om este scăderea specifică dependentă de doză a frecvenței cardiace. Analiza scăderii frecvenței cardiace cu doze de până la 20 mg de două ori pe zi indică o tendință de platou a efectului, care corespunde unui risc redus de bradicardie severă, sub 40 bpm (vezi pct. 4.8).

La dozele recomandate în mod uzual, reducerea frecvenței cardiace este de aproximativ 10 bpm în repaus și în timpul efortului. Aceasta conduce la o reducere a efortului cardiac și a consumului de oxigen miocardic. Ivabradina nu influențează conducerea intracardiacă, contractilitatea (nu are efect inotrop negativ) sau repolarizarea ventriculară:

- în studiile clinice de electrofiziologie, nu s-au evidențiat efecte ale ivabradinei asupra timpilor de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra intervalelor QT corectate;
- la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) între 30 și 45%), ivabradina nu a prezentat nicio influență nocivă asupra FEVS.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei a fost studiată în cinci studii randomizate, dublu orb (trei comparativ cu placebo și câte unul comparativ cu atenolol, respectiv cu amlodipină). Aceste studii au inclus un total de 4111 pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, dintre care 2617 au primit tratament cu ivabradină.

Ivabradina 5 mg de două ori pe zi și-a demonstrat eficacitatea asupra parametrilor probei de efort în 3-4 săptămâni de tratament. Eficacitatea a fost confirmată pentru 7,5 mg de două ori pe zi. În particular, beneficiul suplimentar la doze mai mari de 5 mg de două ori pe zi a fost stabilit într-un studiu controlat cu un medicament de referință, comparativ cu atenolol: durata totală a efortului la sfârșitul intervalului de administrare a crescut cu aproximativ 1 minut după o lună de tratament cu 5 mg de două ori pe zi și s-a mărit în continuare cu aproape 25 de secunde după o perioadă suplimentară de 3 luni cu o creștere forțată a dozei la 7,5 mg de două ori pe zi. În acest studiu, beneficiile antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost confirmate la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea tratamentului cu 5 mg și 7,5 mg de două ori pe zi a fost constantă pe parcursul studiului pentru parametrii probei de efort (durata totală a efortului, timpul până la angina limitantă, timpul până la instalarea anginei și timpul până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST) și a fost însoțită de o scădere de aproximativ 70% a frecvenței crizelor anginoase. Administrarea unei doze de ivabradină de două ori pe zi a oferit o eficacitate uniformă pe durata a 24 de ore.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 889 pacienți, ivabradina, adăugată terapiei cu atenolol 50 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară asupra tuturor parametrilor probei de efort înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală).

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 725 de pacienți, ivabradina nu a demonstrat un efect suplimentar față de amlodipină 10 mg o dată pe zi înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală), în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat un efect suplimentar.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo la 1277 de pacienți, ivabradina, adăugată amlodipinei 5 mg o dată pe zi sau nifedipinei GITS 30 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară, semnificativă statistic, în ceea ce privește răspunsul la tratament (definit ca scăderea cu cel puțin 3 crize anginoase pe săptămână și/sau creșterea timpului până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST cu cel puțin 60 de secunde în timpul testului de efort pe banda de alergare), înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală a ivabradinei) pe parcursul a 6 săptămâni de tratament (OR = 1,3, IÎ 95% [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina nu a demonstrat eficacitate suplimentară în ceea ce privește rezultatele secundare ale parametrilor testului de efort înainte de administrarea dozei următoare, în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat eficacitate suplimentară.

Eficacitatea ivabradinei s-a menținut în totalitate pe durata perioadelor de tratament de 3 sau 4 luni în studiile de evaluare a eficacității. Nu au existat semne de toleranță farmacologică (pierderea eficacității) în timpul tratamentului sau de fenomene de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului. Efectele antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost însoțite de scăderea dependentă de doză a frecvenței cardiace și de scăderea semnificativă a produsului: frecvența cardiacă x tensiunea arterială sistolică, în repaus și în timpul efortului. Efectele asupra tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice au fost minore și ne semnificative clinic.

Scăderea de durată a frecvenței cardiace a fost demonstrată la pacienți tratați cu ivabradină timp de cel puțin un an (n = 713). Nu s-au observat influențe asupra metabolismului lipidic sau glucidic.

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei s-a păstrat la pacienții diabetici (n = 457), cu un profil de siguranță similar față de restul populației generale.

Un studiu cu rezultat complex, BEAUTIFUL, a fost efectuat la 10917 pacienți cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă (FEVS < 40%) peste terapia de bază optimă cu 86,9% dintre pacienți primind beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces cardiovascular, spitalizare pentru IM acut sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă nou-apărută sau agravată. Studiul nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină:placebo 1,00, p=0,945). Într-un subgrup post-hoc de pacienți cu angină simptomatică la randomizare (n=1507), nu a fost identificat niciun semnal de siguranță în ceea ce privește decesul cardiovascular, spitalizarea pentru IM acut sau insuficiență cardiacă (12,0% pentru ivabradină comparativ cu 15,5% pentru placebo, p=0,05).

Un studiu cu rezultat complex, SIGNIFY, a fost efectuat la 19102 pacienți cu boală coronariană și fără insuficiență cardiacă manifestă clinic (FEVS > 40%) peste terapia de bază optimă. A fost utilizată o schemă terapeutică cu doze mai mari decât cele aprobate (doza de inițiere 7,5 mg de două ori pe zi (5 mg de două ori pe zi, dacă vârsta ≥ 75 ani) și crescute până la 10 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-letal. Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar (RCP) în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină/placebo 1,08, p=0,197). Bradicardia a fost raportată de 17,9% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină (2,1% la pacienții din grupul placebo). 7,1% dintre pacienți au primit verapamil, diltiazem și inhibitori puternici de CYP 3A4 pe perioada studiului.

O creștere ușoară semnificativă statistic a RCP a fost observată într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală clasa CCS II sau mai mare la includere (n=12.049) (ratele anuale de 3,4% comparativ cu 2,0%, riscul relativ ivabradină/placebo 1,18, p=0,018), dar nu și în subgrupul populației generale cu angină pectorală clasa CCS ≥ I (n=14.286) (riscul relativ ivabradină/placebo 1,11, p=0,110).

Doza utilizată în studiu, mai mare decât cea aprobată, nu a explicat pe deplin aceste rezultate.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo, în care au fost incluși 97 pacienți, tratați cu ivabradină pentru angină pectorală cronică stabilă timp de 3 ani, datele colectate în timpul investigațiilor oftalmologice specifice, cu scopul de documentare a funcției sistemelor de con și tijă și calea vizuală ascendentă (adică electroretinograma, câmpuri vizuale statice și cinetice, viziune de culoare, acuitatea vizuală) nu au prezentat nicio toxicitate a retinei.

Metoprolol

Mecanism de acțiune

Metoprololul este un beta-blocant cardioselectiv; blochează receptorii beta-1 adrenergici (localizați în principal la nivelul cordului) la doze inferioare celor necesare pentru a bloca receptorii beta-2 (localizați în principal la nivelul bronhiilor și în vasele periferice). Metoprololul nu are efect de stabilizare membranară și nici activitate simpatomimetică proprie.

Efecte farmacodinamice

Metoprololul reduce sau inhibă efectul catecolaminelor asupra cordului, ceea ce determină scăderea ritmului, contractilității și debitului cardiac. Metoprololul are efect antihipertensiv, atât în

ortostatism cât și în clinostatism. De asemenea, reduce creșterea tensiunii arteriale în timpul efortului.

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții cu angină pectorală, metoprololul reduce frecvența și severitatea episoadelor ischemice și îmbunătățește toleranța la efort. Aceste efecte pozitive se pot datora necesarului scăzut de oxigen al miocardului, ca rezultat al reducerii frecvenței cardiace și contractilității miocardice.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Arparial la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul bolii coronariene ischemice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rata și gradul absorbției ivabradinei și metoprololului din Arparial nu sunt diferite semnificativ de rata și gradul absorbției ivabradinei și metoprololului administrate separat în monoterapie.

Ivabradină

În condiții fiziologice, ivabradina este eliberată rapid din comprimate și are o hidrosolubilitate foarte mare (>10 mg/ml). Ivabradina este enantiomerul S fără bioconversie demonstrată *in vivo*. Derivatul N-demetilat al ivabradinei a fost identificat ca fiind principalul metabolit activ la om.

Absorbție și biodisponibilitate

Ivabradina se absoarbe rapid și aproape complet după administrare orală, cu o concentrație plasmatică maximă atinsă în aproximativ 1 oră, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate este de aproximativ 40%, datorită efectului de prim pasaj intestinal și hepatic.

Consumul de alimente a întârziat absorbția cu aproximativ o oră și a mărit expunerea plasmatică cu 20 până la 30%. Se recomandă administrarea comprimatului în timpul mesei pentru a scădea variabilitatea intraindividuală a expunerii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Ivabradina este legată în proporție de 70% de proteinele plasmatiche iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproape 100 l la pacienți. Concentrația plasmatică maximă după administrarea repetată a dozei recomandate de 5 mg de două ori pe zi este 22 ng/ml (VC=29%). Concentrația plasmatică medie este de 10 ng/ml (VC=38%) la starea de echilibru.

Metabolizare

Ivabradina este metabolizată în proporție mare de către ficat și intestin prin oxidare numai prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Metabolitul activ principal este derivatul N-demetilat (S 18982), cu expunere de 40% din cea a compusului de origine. Metabolizarea acestui metabolit activ implică, de asemenea, CYP3A4. Deoarece ivabradina are o afinitate mică pentru CYP3A4, nu are activitate inductoare sau inhibitoare relevantă clinic asupra CYP3A4 și este puțin probabil să modifice metabolizarea substratului CYP3A4 sau concentrațiile plasmatiche. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot afecta substanțial concentrațiile plasmatiche ale ivabradinei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Ivabradina este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică principal de 2 ore (70-75% din ASC) și cu un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 11 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 400 ml/min și clearance-ul renal este de aproximativ 70 ml/min. Excreția metabolizilor se realizează într-o măsură similară prin fecale și urină. Aproximativ 4% dintr-o doză orală este excretată nemodificată în urină.

Linearitate/Non-linearitate

Cinetica ivabradinei este liniară în intervalul dozei orale de 0,5 – 24 mg.

Grupe speciale de pacienți

- Vârstnici: nu au fost observate diferențe farmacocinetice (ASC și C_{max}) între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sau foarte vârstnici (≥ 75 ani) și populația generală (vezi pct. 4.2).
- Insuficiență renală: impactul insuficienței renale (clearance-ul creatininei între 15 și 60 ml/min) asupra farmacocineticii ivabradinei este minim, în relație cu contribuția mică a clearance-ului renal (aproximativ 20 %) la eliminarea totală, atât în cazul ivabradinei, cât și al principalului său metabolit S 18982 (vezi pct. 4.2).
- Insuficiență hepatică: la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh de maxim 7) ASC a ivabradinei nelegată de proteine și a principalului metabolit activ au fost cu aproximativ 20% mai mari decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu există date disponibile (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Analiza relației FC/FD a indicat faptul că frecvența cardiacă scade aproape liniar cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale ivabradinei și ale S 18982, pentru doze de până la 15-20 mg de două ori pe zi. În cazul unor doze mai mari, scăderea frecvenței cardiace nu mai este proporțională cu concentrațiile plasmatice ale ivabradinei și tinde să atingă un platou. Expuneri mari la ivabradină, care pot apărea când ivabradina se administrează în asocieră cu inhibitori puternici de CYP3A4, pot duce la scăderea excesivă a frecvenței cardiace, deși acest risc este mai mic cu inhibitori moderați de CYP3A4 (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Metoprolol

Absorbție și distribuție

Metoprololul este complet absorbit după o doză administrată oral, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă după 1,5 – 2 ore de la administrarea orală. Din cauza metabolizării extensive a metoprololului la primul pasaj hepatic, biodisponibilitatea unei doze unice orale este de aproximativ 50%. Ingestia concomitentă de alimente determină o creștere a biodisponibilității cu aproximativ 30-40%. Doar un mic procent de metoprolol (aproximativ 5-10%) se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Metoprololul este metabolizat pe calea oxidării hepatice. Cei trei principali metaboliți identificați nu au demonstrat un efect semnificativ clinic de blocare al receptorilor.

Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu exclusiv, de citocromul CYP2D6. Datorită polimorfismului genei CYP 2D6, rata de metabolizare prezintă variații individuale. Persoanele cu capacitate metabolică redusă (aproximativ 7-8%) exprimă concentrații plasmatice mai mari și eliminare mai lentă decât persoanele cu capacitate metabolică normală.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice sunt stabile și similare la nivel individual, cu toate că 95% din doza orală este eliminată prin urină. Aproximativ 5% din doză este eliminată sub formă nemetabolizată, iar în cazuri rare, până la 30%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului este în medie de 3,5 ore (între 1-9 ore). Clearance-ul total este aproximativ 1 l/min.

Grupe speciale de pacienți

- Vârstnici: Nu există diferențe semnificative între farmacocinetica metoprololului la vârstnici comparativ cu persoanele tinere.
- Insuficiență hepatică: Biodisponibilitate crescută și clearance total mai scăzut.

- Sarcină: Metoprololul traversează bariera placentară. Raportul mediu între concentrația de metoprolol din sângele cardiac și sângele matern este 1.
- Alăptare: Metoprololul este excretat în laptele matern; raportul mediu între concentrația de metoprolol din laptele matern și sângele matern este de 3,7.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ivabradină

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au indicat efecte ale ivabradinei asupra fertilității la șobolanii de ambele sexe. La administrarea dozelor apropiate de cele terapeutice la animale gestante în perioada de organogeneză, s-a observat o incidență mai mare a defectelor cardiace la feteșii de șobolan și un număr mic de feteși de iepure cu ectrodactilie.

La administrarea de ivabradină (în doză de 2, 7 sau 24 mg/kg și zi) timp de un an la câine, s-au observat modificări reversibile ale funcției retiniene, care însă nu s-au asociat cu afectarea structurilor oculare. Aceste date sunt în concordanță cu efectul farmacologic al ivabradinei legat de interacțiunea acesteia cu I_h , curentul activat de hiperpolarizarea în retină, foarte asemănător curentului I_f de pacemaker cardiac.

Alte studii de toxicitate după administrarea de doze repetate și de carcinogenitate nu au indicat modificări relevante clinic.

Metoprolol

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării. Într-un studiu cu durată de 3 luni efectuat la câine s-a observat prelungirea intervalului QT.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
 Amidon de porumb pregelatinizat
 Celuloză microcristalină
 Maltodextrină
 Dioxid de siliciu coloidal anhidru
 Stearat de magneziu
 Film
 Glicerină
 Hipromeloză 6 mPa s
 Macrogol 6000
 Stearat de magneziu
 Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVDC/Al ambalate în cutii de carton:

Cutii cu blistere tip calendar conținând 14, 28, 56, 98 sau 112 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13047/2020/01-05

13048/2020/01-05

13049/2020/01-05

13050/2020/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2020