

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Intuicor 25 mg/5 mg
Intuicor 50 mg/5 mg
Intuicor 25 mg/7,5 mg
Intuicor 50 mg/7,5 mg
filmom obalené tablety





2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Intuicor 25 mg/5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg metoprolólium-tartarátu a 5 mg ivabradínu (zodpovedá 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).
Intuicor 50 mg/5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg metoprolólium-tartarátu a 5 mg ivabradínu (zodpovedá 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).
Intuicor 25 mg/7,5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg metoprolólium-tartarátu a 7,5 mg ivabradínu (zodpovedá 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).
Intuicor 50 mg/7,5 mg
Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg metoprolólium-tartarátu a 7,5 mg ivabradínu (zodpovedá 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Intuicor 25 mg/5 mg
Biela okrúhla filmom obalená tableta (25/5 mg) s priemerom 7,3 mm s vyrazeným „1” na jednej strane a  na druhej strane.
Intuicor 50 mg/5 mg
Biela okrúhla filmom obalená tableta (50/5 mg) s priemerom 8,5 mm s vyrazeným „2” na jednej strane a  na druhej strane.
Intuicor 25 mg/7,5 mg
Biela podlhovastá filmom obalená tableta (25/7,5 mg), 9,3 mm dlhá a 5,8 mm široká s vyrazeným „3” na jednej strane a  na druhej strane.
Intuicor 50 mg/7,5 mg
Biela podlhovastá filmom obalená tableta (50/7,5 mg), 10,8 mm dlhá a 6,7 mm široká s vyrazeným „4” na jednej strane a  na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intuicor je indikovaný na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sinusovým rytmom už kontrolovaných metoprololom a ivabradínom užívaných súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Intuicor je jedna tableta dvakrát denne, jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Intuicor sa má používať iba u pacientov kontrolovaných na stabilných dávkach jednotlivých zložiek podávaných súbežne, keď je metoprolol v optimálnej dávke.

Odporúča sa, aby sa rozhodnutie titrovať liečbu uskutočnilo s možnosťou postupných meraní srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinového ambulatného monitorovania a titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami, metoprololom a ivabradínom, čo zabezpečuje, že pacient je udržiavaný na optimálnej dávke metoprololu a ivabradínu. Ak sa počas liečby srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu v pokoji, alebo pacient má symptómy spojené s bradykardiou ako závrat, únava alebo hypotenzia, dávka sa má titrovať nadol s jednotlivými zložkami, metoprololom a ivabradínom, čo zabezpečuje, že pacient je udržiavaný na optimálnej dávke metoprololu. Po znížení dávky sa má srdcová frekvencia monitorovať (pozri časť 4.4).

Liečba sa musí prerušiť, ak srdcová frekvencia ostáva pod 50 úderov/min alebo ak napriek zníženiu dávky pretrvávajú symptómy bradykardie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou a s klírensom kreatinínu nad 15 ml/min sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Intuicor sa má používať s opatnosťou u pacientov s klírensom kreatinínu pod 15 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Intuicor sa môže podávať pacientom s miernou poruchou funkcie pečene.

Pri podávaní pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má postupovať opatrne.

Intuicor je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Starší ľudia

Intuicor sa má u starších pacientov podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Intuicor u detí a dospelých neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intuicor sa má užívať perorálne dvakrát denne počas jedla. Expozícia metoprololu je zvýšená, keď sa podáva s jedlom (pozri časť 5.2). Toto sa má zväžiť u pacientov, ktorí práve užívajú metoprolol nalačno a prejdú na Intuicor.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné betablokátory (môže sa vyskytnúť skřížená citlivosť medzi betablokátormi)
- Symptomatická bradykardia
- Kardiogénny šok
- Syndróm chorého sínusu (sick sinus syndrome) (vrátane sinoatriálnej blokády)
- AV blokáda II. a III. stupňa
- Akútne infarkt myokardu alebo pacienti s podozrením na akútne infarkt myokardu komplikovaný významnou bradykardiou, prvý stupeň poruchy vedenia, systolická hypotenzia (menej ako 100 mmHg) a/alebo závažné srdcové zlyhanie

- Závažná (< 90/50 mmHg) alebo symptomatická hypotenzia
- Nestabilné alebo akútne srdcové zlyhanie
- Pacienti podstupujúci intermitentnú inotropnú liečbu s agonistom betareceptorov
- Závislosť od kardiostimulátora (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom)
- Nestabilná angina
- Závažné ochorenie periférnych ciev
- Neliečený feochromocytóm
- Ťažká hepatálna insuficiencia
- Metabolická acidóza
- Kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón (pozri časti 4.5 a 5.2)
- Kombinácia s verapamilom alebo diltiazemom, ktoré sú stredne silné inhibítory CYP3A4 s vlastnosťami znižujúcimi srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5)
- Gravidita, laktácia a ženy v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Nedostatočný prínos v klinických výsledkoch u pacientov so symptomatickou chronickou stabilnou anginou pectoris

Intuicor je indikovaný iba na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, pretože ivabradín nemá prínos pri kardiovaskulárnych výsledkoch (napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárna smrť) (pozri časť 5.1).

Meranie srdcovej frekvencie

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže v priebehu času značne kolísat, majú sa zväžiť opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie pri stanovení pokojovej srdcovej frekvencie u pacientov liečených ivabradínom, keď sa zvažuje titrácia. To sa týka aj pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou, najmä keď sa srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.2).

Srdcové arytmie

Ivabradín nie je účinný v liečbe alebo prevencii srdcových arytmií a pravdepodobne stráca svoju účinnosť, keď sa vyskytne tachyarytmia (napr. ventrikulárna alebo supraventrikulárna tachykardia). Intuicor sa preto neodporúča u pacientov s atriálnou fibriláciou alebo inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

U pacientov liečených ivabradínom je zvýšené riziko rozvinutia atriálnej fibrilácie (pozri časť 4.8). Atriálna fibrilácia je častejšia u pacientov súbežne užívajúcich amiodarón alebo silné antiarytmiká triedy I. Odporúča sa pravidelne klinicky monitorovať pacientov liečených Intuicorom pre výskyt atriálnej fibrilácie (trvalej alebo paroxyzmálnej), čo má zahŕňať aj monitorovania EKG, ak je to klinicky indikované (napr. v prípade zhoršujúcej sa anginy pectoris, palpitácií, nepravidelného pulzu). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a symptómoch atriálnej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa tieto vyskytnú.

Ak sa atriálna fibrilácia rozvinie počas liečby, má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosov a rizík pokračovania liečby ivabradínom.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním s poruchami intraventrikulárneho vedenia (blokáda ľavého Tawarovho ramienka, blokáda pravého Tawarovho ramienka) a ventrikulárnou dyssynchroniou sa majú dôkladne sledovať.

Použitie u pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou

Liečba ivabradínom sa nesmie iniciovať u pacientov s pokojovou srdcovou frekvenciou pred liečbou pod 70 úderov za minútu.

Ak sa počas liečby Intuicorom pokojová srdcová frekvencia stále znižuje pod 50 úderov/min, alebo pacient má symptómy spojené s bradykardiou ako závrat, únava alebo hypotenzia, dávka sa má titrovať nadol s jednotlivými zložkami, čo zabezpečuje, že pacient je udržiavaný na optimálnej dávke metoprololu, alebo sa má liečba prerušiť (pozri časť 4.2).

Kombinácia s blokátormi vápnikových kanálov

Súbežné užívanie Intuicoru s blokátormi vápnikových kanálov znižujúcimi srdcovú frekvenciu, ako sú verapamil alebo diltiazem, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Pri kombinácii ivabradínu s nitrátmi a dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov, ako je amlodipín, sa nezistili problémy týkajúce sa bezpečnosti. Dodatočná účinnosť ivabradínu v kombinácii s dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Chronické srdcové zlyhanie

Pred zvažovaním liečby ivabradínom musí byť srdcové zlyhanie stabilné. Intuicor sa má používať s opatnosťou u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA, vzhľadom na obmedzené množstvo údajov u tejto populácie.

Cievna mozgová príhoda

Použitie Intuicor sa neodporúča ihneď po cievnej mozgovej príhode, keďže k dispozícii nie sú žiadne údaje pre takéto situácie s ivabradínom.

Zrakové funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice. Nie je žiadny dôkaz o toxickom účinku dlhodobej liečby ivabradínom na sietnicu (pozri časť 5.1). Ak sa vyskytne akékoľvek neočakávané zhoršenie zrakových funkcií, má sa zvážiť zastavenie liečby. U pacientov s pigmentovou retinitídou sa má postupovať opatrne.

Opatrenia pri používaní

Zastavenie liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu zastaveniu liečby betablokátormi, a to hlavne u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Zastavenie liečby má byť okamžite nasledované užitím zložky metoprololu, čo zabezpečuje, že pacient je udržiavaný na optimálnej dávke metoprololu. V prípade potreby môže byť užívanie ivabradínu prerušené. Dávkovanie zložky metoprololu sa má znížiť postupne; ideálne po dobu najmenej dvoch týždňov a v prípade potreby sa má v rovnakom čase začať substitučná liečba. Ak sa u pacienta rozvinú akékoľvek symptómy, dávka sa má znižovať pomalšie.

Pacienti s hypotenziou

U pacientov liečených ivabradínom s miernou až stredne ťažkou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov, a preto sa má Intuicor u týchto pacientov používať s opatnosťou. Intuicor je kontraindikovaný u pacientov so závažnou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) (pozri časť 4.3).

Atriálna fibrilácia – Srdcové arytmie

Nie je žiadny dôkaz o riziku (nadmernej) bradykardie pri návrate k sínusovému rytmu, keď sa iniciuje farmakologická kardioverzia u pacientov liečených ivabradínom. Keďže nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov, neurgentná DC-kardioverzia sa má zvážiť 24 hodín po poslednej dávke ivabradínu.

Použitie u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT

Je potrebné vyhnúť sa použitiu Intuicoru u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT (pozri časť 4.5). Ak je táto kombinácia nutná, je potrebné dôsledné kardiálne monitorovanie.

Zníženie srdcovej frekvencie, ktoré je spôsobené ivabradínom, môže zhoršiť predĺženie intervalu QT, čo môže viesť k vzniku závažných arytmií, najmä *Torsade de pointes*.

Pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku

V štúdiu SHIFT viac pacientov zaznamenalo epizódy zvýšeného krvného tlaku počas liečby ivabradínom (7,1 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (6,1 %). Tieto epizódy sa vyskytli najčastejšie krátko po zmene liečby krvného tlaku, boli prechodné a nemali vplyv na liečebný účinok ivabradínu. Ak dochádza k zmene liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním liečených ivabradínom, krvný tlak sa má sledovať vo vhodných intervaloch.

Bronchiálna astma a chronická obštrukčná choroba pľúc

Aj keď metoprolol je kardioselektívny betablokátor, u pacientov s bronchiálnou astmou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa odporúča opatrnosť.

V prípade potreby sa simultánne predpisujú bronchodilatanciá, ktoré selektívne stimulujú β_2 -receptory, ako napríklad terbutalín. U pacientov už používajúcich stimulans β_2 -receptora môže byť niekedy potrebná úprava dávky.

Závažné ochorenie periférnych artérií

U pacientov trpiacich poruchami periférnych artérií (Raynaudova choroba alebo syndróm, arteritída alebo chronická arteriálna okluzívna choroba dolných končatín) môžu betablokátory zhoršiť stav.

V týchto prípadoch zastavte liečbu Intuicorom a titrujte s jednotlivými zložkami. Výhodnejší je kardioselektívny betablokátor s parciálne agonistickou aktivitou a má sa podať s opatrnosťou.

Feochromocytóm

U pacientov so známym feochromocytómom alebo podozrením naň sa majú betablokátory vždy podávať v kombinácii s alfablokátorom.

Diabetickí pacienti

Ak sa používa Intuicor u pacientov s diabetom mellitus, hlavne u tých, ktorí používajú inzulín alebo perorálne antidiabetiká, odporúča sa opatrnosť. Odporúča sa informovať diabetických pacientov, že betablokátory môžu maskovať hypoglykemickú tachykardiu; avšak iné príznaky tachykardie, ako ospalosť a potenie nemusia byť nutne potlačené a môže sa vyskytnúť zvýšené potenie.

Prinzmetalova angina

Betablokátory môžu zvýšiť počet a trvanie záchvatov u pacientov s Prinzmetalovou anginou. Použitie kardioselektívneho β_1 -blokátora je možné pri ľahkých a zmiešaných formách, za predpokladu, že je podávaný s vazodilatáciom.

Psoriáza

Pri betablokátoroch bolo hlásené zhoršenie psoriázy. Pacientom so psoriázou alebo s anamnézou psoriázy sa majú betablokátory podávať po starostlivom zvážení prínosov oproti rizikám.

Tyreotoxikóza

Betablokátory môžu maskovať symptómy tyreotoxikózy.

Celková anestézia

Dlhodobá liečba betablokátormi sa bežne nemá zastaviť pred veľkým chirurgickým zákrokom. Znížená schopnosť srdca reagovať na adrenergnú stimuláciu môže zvýšiť riziká celkovej anestézie a chirurgických výkonov. Pred akoukoľvek operáciou vyžadujúcou celkovú anestéziu má byť anesteziológ informovaný, že pacient je liečený betablokátorom. Ak sa považuje za nevyhnutné prestať užívať betablokátor pred operáciou, má sa to vykonať postupne a ukončiť asi 48 hodín pred celkovou anestéziou.

Starší ľudia

Starší pacienti sa musia starostlivo sledovať, pretože nadmerné zníženie krvného tlaku alebo srdcovej frekvencie betablokátormi môže viesť k nedostatočnému prívodu krvi do životne dôležitých orgánov.

Alergické reakcie

U pacientov s anamnézou závažných hypersenzitívnych reakcií a pacientov podstupujúcich desenzibilizačnú liečbu sa odporúča opatrnosť, pretože je riziko závažnejších anafylaktických reakcií. Metoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Liečba adrenalinom nemusí mať vždy požadovaný terapeutický účinok u jednotlivých pacientov liečených s blokátormi betareceptorov (pozri tiež časť 4.5).

Športovci

Tento liek obsahuje liečivo metoprolol, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdiu, ktorá sa robila u zdravých dobrovoľníkov neboli pozorované žiadne interakcie medzi metoprololom a ivabradínom. Informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá, sú uvedené nižšie.

Kontraindikované súbežné použitie

Súvisiace s ivabradínom

Súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silné inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili priemernú plazmatickú expozíciu ivabradínu 7- až 8-násobne.

Súvisiace s ivabradínom a metoprololom

- Stredne silné inhibítory CYP3A4: špecifické interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov a pacientov ukázali, že kombinácia ivabradínu s látkami diltiazem alebo verapamil znižujúcimi srdcovú frekvenciu viedla k zvýšeniu expozície ivabradínu (2- až 3-násobné zvýšenie v AUC) a k ďalšiemu zníženiu srdcovej frekvencie o 5 úderov/min. Súbežné použitie ivabradínu s týmito liekmi je kontraindikované (pozri časť 4.3).
- Blokátory kalciového kanála ako sú verapamil alebo diltiazem podané intravenózne môžu zvýšiť tlmivý účinok betablokátorov na krvný tlak, srdcovú frekvenciu, kontraktilitu myokardu a atrioventrikulárne vedenie. Môže sa vyskytnúť zvýšenie negatívnych inotropných a chronotropných účinkov, preto sa tieto lieky nemajú intravenózne podávať pacientom, ktorí sú liečení betablokátormi (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Súvisiace s ivabradínom

- S liekmi predlžujúcimi interval QT
 - Kardiovaskulárne lieky predlžujúce interval QT (napr. chinidín, dizopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodarón).
 - Nekardiovaskulárne lieky predlžujúce interval QT (napr. pimozid, ziprasidón, sertindol, meflochín, halofantrín, pentamidín, cisaprid, intravenózne erytromycín).Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich interval QT s ivabradínom sa má vyhnúť, pretože predĺženie intervalu QT môže byť zhoršené znížením srdcovej frekvencie. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, je potrebné dôsledné kardiálne monitorovanie (pozri časť 4.4).
- Grapefruitový džús: expozícia ivabradínu sa dvojnásobne zvýšila po súčasnom podaní s grapefruitovým džúsom. Preto je potrebné vyhnúť sa príjmu grapefruitového džúsu.

Súvisiace s metoprololom

Nasledovným kombináciám s metoprololom je potrebné sa vyhnúť:

- Deriváty kyseliny barbiturovej: Barbituráty (študované pre pentobarbital) indukujú metabolizmus metoprololu prostredníctvom indukcie enzýmov. U fenobarbitalu boli pozorované znížené plazmatické koncentrácie metoprololu so zníženými klinickými účinkami (rýchlejší hepatálny metabolizmus).
- Centrálne pôsobiace antihypertenzíva (napr. klonidín).
- Ak je liečba centrálne pôsobiacim antihypertenzívom náhle zastavená, môže sa vyskytnúť významné zvýšenie krvného tlaku. Vyhnite sa náhlemu zastaveniu liečby centrálne pôsobiacim antihypertenzívom. Náhle vysadenie, zvlášť pred ukončením liečby betablokátorom, môže zvýšiť riziko „rebound hypertenzie“.
- Súbežné užívanie klonidínu s neselektívnym betablokátorom a prípadne aj so selektívnym betablokátorom zvyšuje riziko rebound hypertenzie. Ak je klonidín podávaný súbežne, v podávaní lieku s klonidínom treba pokračovať po nejakú dobu potom, čo je liečba betablokátorom ukončená.
- Antiarytmiká triedy I (napr. chinidín, tokainid, prokaínamid, ajmalín, amiodarón, flekainid a dizopyramid).
Betablokátory môžu zvyšovať negatívne inotropný účinok antiarytmík a ich účinok na dobu atriálneho vedenia. Najmä u pacientov s preexistujúcou dysfunkciou sínusového uzla môže súbežné podávanie amiodarónu spôsobiť dodatočné elektrofyziologické účinky, vrátane bradykardie, sínusovej zástavy a atrioventrikulárnej blokády. Amiodarón má mimoriadne dlhý polčas (približne 50 dní), čo znamená, že interakcie sa môžu objaviť dlhú dobu po vysadení lieku. Antiarytmiká ako chinidín, tokainid, prokaínamid, ajmalín, amiodarón, flekainid a dizopyramid môžu zosilňovať účinok metoprololu na srdcovú frekvenciu a atrioventrikulárne vedenie.

Súbežné použitie s opatrnosťou

Súvisiace s ivabradínom

- Draslík nešetriace diuretiká (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká): hypokaliémia môže zvýšiť riziko arytmie. Keďže ivabradín môže spôsobiť bradykardiu, výsledná kombinácia hypokaliémie a bradykardie je predisponujúcim faktorom pre vznik závažných arytmií, najmä u pacientov so syndrómom dlhého intervalu QT, či už vrodeným alebo vyvolaným liečivom.
- Stredne silné inhibítory CYP3A4: súbežné použitie ivabradínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol) možno zvážiť pri začiatkovej dávke 2,5 mg dvakrát denne, a ak je pokojová srdcová frekvencia nad 70 úderov/min, s monitorovaním srdcovej frekvencie.
- Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, barbituráty, fenytoín, *Hypericum perforatum* [ľubovník bodkovaný]) môžu znížiť expozíciu a aktivitu ivabradínu. Súbežné použitie liekov indukujúcich CYP3A4 si môže vyžadovať úpravu dávky ivabradínu. Ukázalo sa, že kombinácia ivabradínu 10 mg dvakrát denne s ľubovníkom bodkovaným znižuje AUC ivabradínu o polovicu. Príjem ľubovníka bodkovaného sa má počas liečby ivabradínom obmedziť.

Súvisiace s metoprololom

Metoprolol slúži ako substrát pre CYP2D6, izoenzým cytochrómu P450.

Látky indukujúce enzým a inhibujúce enzým môžu ovplyvniť plazmatickú koncentráciu metoprololu.

- Rifampicín znižuje plazmatickú koncentráciu metoprololu.
- Cimetidín, alkohol a hydralazín môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu metoprololu. Metoprolol je hlavne, ale nie výlučne, metabolizovaný prostredníctvom pečeneového enzýmu cytochrómu CYP2D6 (pozri tiež časť 5.2).
- Látky, ktoré majú inhibičný účinok na CYP2D6, ako napríklad selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu ako paroxetín, fluoxetín a sertralín, rovnako ako difenhydramín,

hydroxychlorochín, celecoxib, terbinafín, neuroleptiká (napr. chlórpromazín, triflupromazín, chlórprotixén) a prípadne propafenón, môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu metoprololu.

Inhibičný účinok na CYP2D6 bol hlásený aj pre amiodarón a chinidín (antiarytmiká).

Metoprolol môže znížiť elimináciu iných liekov (napr. lidokaínu).

U pacientov používajúcich blokátory betareceptorov je zvýšený bradykardizujúci účinok inhalačnými anestetikami.

Pri začatí liečby s týmito liekmi u pacientov liečených metoprololom môže byť potrebné znížiť dávku metoprololu:

- Nitráty môžu zvýšiť hypotenzný účinok metoprololu
- Náprstníkové glykozidy (digoxín)
Náprstníkové glykozidy v kombinácii s blokátormi betareceptorov môžu zvýšiť dobu atrioventrikulárneho vedenia a navodiť bradykardiu
- Blokátory betareceptorov (napr. očné kvapky) alebo inhibítory MAO
Pacienti súbežne liečení metoprololom a inými blokátormi betareceptorov (napr. očné kvapky) alebo inhibítormi MAO sa majú starostlivo monitorovať. Súbežné podávanie s betablokátormi môže viesť k bradykardii a zvýšenému hypotenznému účinku
- Adrenalín: ak je za určitých okolností podaný adrenalín pacientom, ktorí užívajú blokátory betareceptorov, tak kardioselektívne blokátory betareceptorov majú výrazne nižší vplyv na kontrolu krvného tlaku ako neselektívne blokátory betareceptorov (pozri tiež časť 4.4)
- Parasympatomimetiká
Súbežné užívanie parasympatomimetík môže spôsobiť dlhodobú bradykardiu
- Nesteroidné antiflogistiká/antireumatiká (NSA)
Súbežné používanie nesteroidných antiflogistiká ako indometacín môže znižovať antihypertenzný účinok metoprololu
- Inzulín a perorálne antidiabetiká
Metoprolol môže zvýšiť hypoglykemický účinok a symptómy hypoglykémie môžu byť maskované. V tomto prípade musí byť dávkovanie perorálneho lieku znižujúceho glukózu v krvi upravené.

Použitie kombinácií, ktoré je potrebné vziať do úvahy

Súvisiace s ivabradínom

Špecifické štúdie liekových interakcií nepreukázali klinicky významný účinok nasledujúcich liekov na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradínu: inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibítory HMG CoA reductázy (simvastatín), dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (amlodipín, lacidipín), digoxín a warfarín. Okrem toho sa nezistil žiadny klinicky významný účinok ivabradínu na farmakokinetiku simvastatínu, amlodipínu, lacidipínu, na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu a na farmakodynamiku aspirínu. V pivotných klinických štúdiách III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazu týkajúceho sa bezpečnosti: inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, antagonisty angiotenzínu II, betablokátory, diuretiká, antagonisty aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, aspirín a ďalšie antiagregačné lieky.

Cytochróm P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradín je metabolizovaný výhradne cez CYP3A4 a je veľmi slabým inhibítorom tohto cytochrómu. Ukázalo sa, že ivabradín neovplyvňuje metabolizmus a plazmatické koncentrácie iných substrátov CYP3A4 (mierne, stredne silné a silné inhibítory). CYP3A4 inhibítory a induktory sú náchylné vzájomne pôsobiť s ivabradínom a ovplyvňovať jeho metabolizmus a farmakokinetiku do klinicky významnej miery. Štúdie liekových interakcií preukázali, že inhibítory CYP3A4 zvyšujú plazmatické koncentrácie ivabradínu, zatiaľ čo induktory ich znižujú. Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu byť spojené s rizikom nadmernej bradykardie (pozri časť 4.4).

Súvisiace s metoprololom

Tricyklické antidepresíva a neuroleptiká: Zvýšený antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Meflochín: Riziko nadmernej bradykardie (aditívne bradykardizujúce účinky).

Dipyridamol (i.v.): Zvýšený antihypertenzný účinok.

Urologické alfablokátory (alfuzosín, doxazosín, prazosín, tamsulozín, terazosín): Zvýšený hypotenzný účinok. Väčšie riziko ortostatickej hypotenzie.

Ergotamín: Zvýšenie vazokonstrikčného účinku.

Relaxans kostrového svalu: Svalové relaxans typu Kurare (zvýšenie nervovosvalovej blokády).

Floktafenín: Betablokátory môžu brániť kompenzačným kardiovaskulárnym reakciám spojeným s hypotenziou alebo šokom, ktoré môže vyvolať floktafenín.

Antacidá: Ak bol liek podaný spolu s antacidom, tak sa pozorovalo zvýšenie plazmatických koncentrácií metoprololu.

Pediatrická populácia

Súvisiace s ivabradínom

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Gravidita

Vzhľadom na existujúce údaje jednotlivých zložiek je použitie Intuicoru počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s ivabradínom preukázali reprodukčnú toxicitu. Tieto štúdie preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je neznáme. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas gravidity.

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 výsledkov z gravidít) o použití metoprololu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s metoprololom nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Metoprolol sa má počas tehotenstva podávať len keď je to úplne nevyhnutné. Betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo môže viesť k vnútromaternicovému úmrtiu plodu, potratu alebo predčasnému pôrodu. Okrem toho, plod a novorodenci môžu byť ovplyvnení nežiaducimi účinkami ako hypoglykémia, bradykardia, hypotenzia a ťažkosti s dýchaním. Riziko srdcových a pľúcnych komplikácií je vyššie počas postnatálneho obdobia. V prípade liečby počas gravidity sa musia starostlivo vykonať monitorovania plodu a pokračovať niekoľko dní po pôrode.

Dojčenie

Intuicor je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Štúdie na zvieratách indikujú, že ivabradín sa vylučuje do mlieka. Ženy, ktoré potrebujú liečbu ivabradínom, majú ukončiť dojčenie a vybrať iný spôsob výživy dieťaťa.

Metoprolol sa koncentruje v materskom mlieku v množstve, ktoré zodpovedá trojnásobku množstva nájdeného v plazme matky.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje na fertilitu s použitím Intuicoru.

Štúdie u potkanov s ivabradínom a metoprololom nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na existujúce údaje jednotlivých zložiek, použitie Intuicoru môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Ivabradín môže ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá. Pacienti sa majú upozorniť, že ivabradín môže spôsobiť prechodné svetelné fenomény (pozostávajúce hlavne z fosfény). Svetelné fenomény sa môžu vyskytnúť v situáciách, keď sú náhle zmeny v intenzite svetla, hlavne pri vedení vozidiel v noci. Ivabradín nemá žiadny vplyv na schopnosť obsluhovať stroje. Avšak po uvedení na trh boli hlásené prípady zníženej schopnosti viesť vozidlá kvôli zrakovým symptómom.

Metoprolol môže ovplyvniť schopnosť pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti sa majú upozorniť, že sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy, závrat alebo únava. V prípade súbežného požitia alkoholu alebo po zmene na iný liek sa tieto účinky prípadne môžu zvýšiť.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil Intuicoru uvedený nižšie je založený na známom bezpečnostnom profile jednotlivých zložiek.

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie ivabradínu, svetelné fenomény (fosfény) a bradykardia, sú závislé od dávky a súvisia s farmakologickým účinkom lieku. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie metoprololu sú bradykardia, nočné mory, bolesť hlavy, somnolencia, insomnia, závrat, palpitácie, ortostatická hypotenzia, pocit studených končatín, Raynaudova choroba, dyspnoe pri námahe, nauzea, zápcha, hnačka, bolesť brucha, vracanie, únava a porucha libida.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby ivabradínom a metoprololom podávaných samostatne boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené v súlade s MedDRA terminológiou podľa telesných sústav a podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Ivabradín	Metoprolol
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	menej časté	-
	Trombocytopenia	-	zriedkavé
	Leukopénia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Zhoršenie psoriázy	-	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperurikémia	menej časté	-
	Hypoglykémia	-	menej časté
Psychické poruchy	Nočné mory, abnormálne sny	-	časté
	Depresia	-	menej časté
	Zmätenosť	-	menej časté
	Halucinácie	-	menej časté

	Nervozita	-	zriedkavé
	Úzkosť	-	zriedkavé
	Depersonalizácia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	časté	časté
	Somnolencia	-	časté
	Insomnia	-	časté
	Závrat	časté	časté
	Synkopa	menej časté*	zriedkavé
	Parestézia	-	menej časté
	Stupor	-	menej časté
	Znížená pozornosť, vedomie	-	menej časté
	Amnézia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Svetelné fenomény (fosfény)	veľmi časté	-
	Rozmazané videnie	časté	-
	Zhoršené videnie	menej časté*	zriedkavé
	Suché oči	-	menej časté
	Podráždenie oka	-	menej časté
	Diplopia	menej časté*	-
	Konjunktivitída	-	zriedkavé
	Znížené slzenie	-	zriedkavé
	Xeroftalmia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy ucha a labiryntu	Vertigo	menej časté	-
	Tinnitus	-	zriedkavé
	Porucha sluchu, hypoakúzia	-	veľmi zriedkavé
	Hluchota	-	veľmi zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia	časté	časté
	AV blokáda 1. stupňa (predĺžený interval PQ na EKG)	časté	-
	Ventrikulárne extrasystoly	časté	-
	Atriálna fibrilácia	časté	-
	Palpitácie	menej časté	časté
	Supraventrikulárne extrasystoly	menej časté	-
	Srdcové zlyhanie	-	menej časté
	Kardiogénny šok	-	menej časté
	Bolesť na hrudníku	-	menej časté
	AV blokáda 1. stupňa	-	menej časté
	Arytmie	-	zriedkavé
	Porucha srdcového vedenia	-	zriedkavé
	AV blokáda 2. stupňa	veľmi zriedkavé	-
	AV blokáda 3. stupňa	veľmi zriedkavé	-
	Syndróm chorého sínusu	veľmi zriedkavé	-
Zhoršenie záchvatov u pacientov s anginou pectoris	-	veľmi zriedkavé	
Poruchy ciev	Nekontrolovaný krvný tlak	časté	-
	Ortostatická hypotenzia (so synkopou)	-	časté
	Pocit studených končatín	-	časté
	Raynaudova choroba	-	časté
	Hypotenzia (pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou)	menej časté*	-
	Intermitentné krívanie	-	menej časté
	Znížený krvný tlak	-	menej časté
	Suchá gangréna (u pacientov so závažnou preexistujúcou poruchou periférneho obehu)	-	veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe pri námahe	-	časté
	Dyspnoe	menej časté	-
	Bronchospazmus (aj u pacientov bez obštrukčnej choroby pľúc)	-	menej časté
	Rinitída	-	zriedkavé

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	menej časté	časté
	Zápcha	menej časté	časté
	Hnačka	menej časté	časté
	Bolesť brucha	menej časté *	časté
	Vracanie	-	časté
	Sucho v ústach	-	zriedkavé
	Dysgeúzia	-	zriedkavé
	Retroperitoneálna fibróza	-	veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žľových ciest	Abnormálne hodnoty pečeňových funkčných testov	-	zriedkavé
	Abnormálna funkcia pečene	-	zriedkavé
	Hepatitída	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Angioedém	menej časté*	-
	Vyrážka	menej časté*	menej časté
	Psoriáza, psoriatiformná vyrážka	-	menej časté
	Dystrofická koža	-	menej časté
	Urtikária	zriedkavé*	menej časté
	Hyperhidróza	-	menej časté
	Alopécia	-	zriedkavé
	Erytém	zriedkavé*	-
	Pruritus	zriedkavé*	-
Fotosenzitívne reakcie	-	veľmi zriedkavé	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové spazmy	menej časté	menej časté
	Svalová slabosť	-	zriedkavé
	Artralgia	-	veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	menej časté*	veľmi časté
	Asténia (pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou)	menej časté*	-
	Edém	-	menej časté
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	-	menej časté
	Celková nevoľnosť (pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou)	zriedkavé*	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie kreatinínu v krvi	menej časté	-
	Predĺžený interval QT na EKG	menej časté	-
	Zvýšené transaminázy	-	zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Porucha libida	-	časté
	Sexuálna dysfunkcia/Impotencia	-	zriedkavé
	Peyronieho choroba	-	veľmi zriedkavé

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánnych hlásení

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Svetelné fenomény (fosfény) boli hlásené u 14,5 % pacientov, popisované ako prechodné zvýšenie jasú v ohraničenej oblasti zrakového poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované ako prstenec svetla (halo), rozloženie obrazu (stroboskopické alebo kaleidoskopické efekty), farebné jasné svetlá, alebo mnohopočetný obraz (retinálna perzistencia). Nástup fosférov sa vyskytuje zvyčajne počas prvých dvoch mesiacov liečby, potom sa môžu objavovať opakovane. Zvyčajne boli hlásené fosfény so slabou až stredne silnou intenzitou. Všetky fosfény ustúpili počas liečby alebo po nej, z ktorých väčšina (77,5 %) ustúpila počas liečby. V súvislosti s fosfémi menej ako 1 % pacientov zmenilo svoj bežný denný režim alebo ukončilo liečbu.

Bradykardia bola hlásená u 3,3 % pacientov, najmä počas prvých 2 až 3 mesiacov po začatí liečby. 0,5 % pacientov pocítilo ťažkú bradykardiu pod alebo rovnú 40 úderom/min.

V štúdiu SIGNIFY bola pozorovaná predsieňová fibrilácia u 5,3 % pacientov užívajúcich ivabradín v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. V združenej analýze všetkých dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaní fázy II/III trvajúcich najmenej 3 mesiace zahŕňajúcich viac ako 40 000 pacientov, bol výskyt predsieňovej fibrilácie 4,86 % u pacientov liečených ivabradínom v porovnaní s 4,08 % u kontrolnej skupiny, čo zodpovedá pomeru rizika 1,26; 95 % IS [1,15 – 1,39].

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Intuicorom u ľudí.

Symptómy

Súvisiace s ivabradínom

Predávkovanie môže viesť k závažnej a prolongovanej bradykardii.

Súvisiace s metoprololom

Otrava ako následok predávkovania metoprololom môže viesť k závažnej hypotenzii, sínusovej bradykardii, atrioventrikulárnej blokáde, srdcovému zlyhaniu, kardiogénnemu šoku, zástave srdca, bronchospazmu, poruche vedomia, kóme, nauzei, vracaniu a cyanóze.

Symptómy sa môžu zhoršiť pri súbežnom užívaní alkoholu, liekov na krvný tlak, chinidínov alebo barbiturátov.

Prvé prejavy sa zvyčajne objavia 20 minút až dve hodiny po užití lieku.

Liečba

Okrem všeobecných opatrení (napr. výplach žalúdka, ktorý sa môže vziať do úvahy do štyroch hodín po užití a v prípade vážnej intoxikácie, aktívne uhlie) sa majú pacienti previesť na jednotku intenzívnej starostlivosti, kde môžu byť životne dôležité parametre monitorované, a ak je treba, upravené.

Závažná bradykardia sa má liečiť symptomaticky. V prípade bradykardie so zlou hemodynamickou toleranciou sa môže zvážiť symptomatická liečba zahŕňajúca intravenózne betastimulanciá ako izoprenalín. V prípade potreby môže byť zavedený kardiostimulátor.

Potenciálne antidotá metoprololu zahŕňajú orciprenalín 0,5 – 1 mg i.v., atropín 0,5 – 2 mg i.v. a na začiatok glukagón 1 – 5 mg (max. 10 mg) i.v. Okrem toho môžu byť podané betasympatomimetiká s presnou dávkou v závislosti na telesnej hmotnosti a účinku (napr. dobutamín, izoprenalín, orciprenalín a adrenalín). Potrebné dávkovanie môže presahovať odporúčané terapeutické hladiny. V prípade záchvatov sa odporúča pomalé intravenózne podanie diazepamu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Betablokátory, iné kombinácie ATC kód: C07FX05

Ivabradín

Mechanizmus účinku

Ivabradín je látka čisto znižujúca srdcovú frekvenciu účinkujúca selektívnou a špecifickou inhibíciou pacemakerového I_f prúdu, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v sínusovom uzle a reguluje srdcovú frekvenciu. Kardiálne účinky sú špecifické pre sínusový uzol, bez vplyvu na intraatriálne, atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy, alebo na kontraktilitu myokardu alebo

repolarizáciu komôr. Ivabradín môže tiež súčasne pôsobiť na I_h prúd v sietnici, ktorý sa veľmi podobá na srdcový I_f prúd. Tento sa podieľa na dočasnej zmene rozlišovacej schopnosti zrkového systému cestou obmedzenia odpovede sietnice na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich okolnostiach (náhle zmeny jasu) spôsobuje parciálna inhibícia I_h prúdu ivabradínom svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú popisované ako prechodné zvýšenie jasu v ohraničenej oblasti zrkového poľa (pozri časť 4.8).

Farmakodynamický účinok

Hlavnou farmakodynamickou vlastnosťou ivabradínu u ľudí je špecifické zníženie srdcovej frekvencie závislé od dávky. Analýza zníženia srdcovej frekvencie s dávkami do 20 mg dvakrát denne naznačuje smer k plató efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom závažnej bradykardie pod 40 úderov/min (pozri časť 4.8).

Pri bežných odporučených dávkach je zníženie srdcovej frekvencie v pokoji a počas záťaže približne 10 úderov/min. To vedie k zníženiu pracovnej záťaže srdca a spotreby kyslíka myokardom. Ivabradín neovplyvňuje intrakardiálne vedenie, kontraktilitu (nemá negatívny inotropný účinok) alebo komorovú repolarizáciu:

- v klinických elektrofyziologických štúdiách nemal ivabradín žiadny účinok na atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy alebo korigované intervaly QT;
- u pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK) medzi 30 a 45 %) nemal ivabradín žiadny škodlivý účinok na EF LK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola hodnotená v piatich dvojito zaslepených, randomizovaných štúdiách (tri verzus placebo, jedna verzus atenolol a jedna verzus amlodipín). Tieto štúdie zahŕňali celkom 4111 pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, z ktorých 2617 dostávalo ivabradín.

Ivabradín 5 mg dvakrát denne preukázal účinnosť na parametre záťažového testu v priebehu 3 až 4 týždňov liečby. Účinnosť bola potvrdená so 7,5 mg dvakrát denne. Osobitne, aditívny účinok dávky nad 5 mg dvakrát denne bol stanovený v referenčnej kontrolovanej štúdii verzus atenolol: celkové trvanie záťaže v dobe minimálneho účinku lieku sa predĺžilo o takmer 1 minútu po jednom mesiaci liečby s 5 mg dvakrát denne a ďalej sa zlepšilo o takmer 25 sekúnd po ďalšom 3-mesačnom období s cieľovou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdii boli potvrdené antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu u pacientov vo veku 65 rokov alebo viac. Účinnosť dávky 5 a 7,5 mg dvakrát denne bola konzistentná medzi jednotlivými štúdiami na parametre záťažového testu (celkové trvanie záťaže, čas do limitujúcej anginy, čas do nástupu anginy a čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm) a bola spojená so znížením výskytu frekvencie anginózných záchvatov o približne 70 %. Dávkovací režim ivabradínu dvakrát denne priniesol rovnakú účinnosť počas 24 hodín.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 889 pacientov ivabradín pridávaný k atenololu 50 mg raz denne preukázal aditívnu účinnosť na všetky parametre záťažového testu v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii so 725 pacientmi ivabradín pridávaný k amlodipínu 10 mg raz denne nepreukázal aditívnu účinnosť v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití), zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3-4 hodiny po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s 1277 pacientmi preukázal ivabradín pridávaný k amlodipínu 5 mg raz denne alebo k nifedipínu GITS 30 mg raz denne štatisticky významnú aditívnu účinnosť na odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie o najmenej 3 záchvaty anginy pectoris za týždeň a/alebo predĺženie času depresie segmentu ST o 1 mm o najmenej 60 s počas záťažového testu), v dobe najnižšieho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití ivabradínu) počas 6 týždňovej liečby (OR = 1,3, 95 % IS [1,0 – 1,7]; p = 0,012). Ivabradín nepreukázal aditívnu účinnosť na sekundárne cieľové parametre záťažového testu v dobe najnižšieho účinku lieku, zatiaľ čo aditívna

účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3 – 4 hodiny po perorálnom užití ivabradínu).

Účinnosť ivabradínu bola plne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v štúdiách zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti) vyvíjajúcej sa počas liečby, ani rebound fenoménu po náhlom vysadení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislej od dávky a so významným znížením pomocou dvojproduktu (srdcová frekvencia x systolický krvný tlak) v pokoji a počas záťaže. Účinky na krvný tlak a periférnu cievnu rezistenciu boli nepatrné a klinicky nevýznamné.

Trvalé zníženie srdcovej frekvencie bolo preukázané u pacientov liečených ivabradínom najmenej počas 1 roka (n = 713). Nebol pozorovaný vplyv na glukózový alebo lipidový metabolizmus.

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola zachovaná u diabetických pacientov (n = 457) s podobným bezpečnostným profilom ako v celkovej populácii.

Rozsiahla štúdia BEAUTIFUL (dopadová štúdia), zameraná na sledovanie 10 917 pacientov s koronárnou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory (EF LK < 40 %) sa uskutočnila pridaním k optimálnej štandardnej terapii pacientov, z ktorých 86,9 % užívalo betablokátory. Hlavným kritériom účinnosti bol kombinovaný cieľ zahŕňajúci úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizáciu pre akútny IM alebo hospitalizáciu pre nový výskyt srdcového zlyhania alebo jeho zhoršenie. Štúdia nepreukázala rozdiel v pomere výsledkov primárneho kombinovaného cieľa v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín: placebo 1,00, p = 0,945).

V *post hoc* podskupine pacientov so symptomatickou anginou pectoris sa pri randomizácii (n = 1507) nezistil žiadny bezpečnostný signál týkajúci sa úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre akútny IM alebo srdcového zlyhania (ivabradín 12,0 % verzus placebo 15,5 %, p = 0,05).

Rozsiahla štúdia SIGNIFY (dopadová štúdia) sa uskutočnila u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez klinického srdcového zlyhania (EF LK > 40 %) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. Bola použitá terapeutická schéma s vyšším dávkovaním ako je schválené dávkovanie (začiatková dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je \geq 75 rokov) a titrácia až do 10 mg dvakrát denne). Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality alebo nefatálneho IM. Štúdia nepreukázala rozdiel v hodnote primárneho zloženého ukazovateľa (PCE, Primary composite Endpoint) v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardia bola hlásená u 17,9 % pacientov v skupine s ivabradínom (2,1 % v skupine s placebom). Verapamil, diltiazem alebo silné CYP 3A4 inhibítory užívalo počas štúdie 7,1 % pacientov.

Malý štatisticky významný nárast PCE bol pozorovaný vo vopred určenej podskupine pacientov s anginou pectoris CCS triedy II alebo vyššej na začiatku štúdie (n = 12 049) (ročný výskyt 3,4 % vs 2,9 %, relatívne riziko ivabradín/placebo 1,18, p = 0,018), ale nie v podskupine celkovej populácie s anginou CCS triedy \geq I (n = 14 286) (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,11, p = 0,110).

Dávka použitá v štúdiu bola vyššia ako je schválená dávka, čo ale úplne nevysvetľuje tieto výsledky.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu u 97 pacientov liečených ivabradínom na chronickú stabilnú anginu pectoris viac ako 3 roky nepreukázali údaje zozbierané počas špecifických oftalmologických vyšetrení s cieľom zdokumentovať funkciu sústav čapíkov a tyčínok sietnice a vzostupnú zrakovú dráhu (t. j. elektroretinogram, statické a kinetické zrakové polia, farebné videnie, ostrosť videnia) žiadnu toxicitu na sietnicu.

Metoprolol

Mechanizmus účinku

Metoprolol je kardioselektívny betablokátor; blokuje adrenergne β_1 -receptory (ktoré sú lokalizované hlavne v srdci) v nižších dávkach ako sú potrebné na blokovanie β_2 -receptorov (ktoré sú lokalizované

hlavne v bronchoch a periférnych cievach). Nemá ani membrány stabilizujúci účinok ani vnútornú sympatomimetickú aktivitu (intrinsic sympathomimetic activity, ISA).

Farmakodynamický účinok

Metoprolol znižuje alebo inhibuje účinok katecholamínov na srdce, čo vedie k zníženiu rytmu, kontraktility a výkonu srdca. Metoprolol má antihypertenzný účinok, a to aj vo vzpriamenej polohe aj v polohe ležmo na chrbte. Znižuje aj zvýšenie krvného tlaku v dôsledku námahy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metoprolol znižuje frekvenciu a závažnosť ischemických záchvatov a zlepšuje toleranciu námahy u pacientov s anginou pectoris. Tieto pozitívne účinky môžu byť výsledkom zníženej srdcovej frekvencie a kontraktility myokardu vzhľadom na zníženú požiadavku myokardu na kyslík.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Intuicorom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu ischemickej choroby koronárnych artérií (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Miera a rozsah absorpcie ivabradínu a metoprololu z Intuicoru nie sú významne odlišné od miery a rozsahu absorpcie ivabradínu a metoprololu, keď sú užívané v monoterapii.

Ivabradín

Za fyziologických podmienok sa ivabradín rýchlo uvoľňuje z tabliet a je vysokorozpustný vo vode (>10 mg/ml). Ivabradín je S-enantiomér bez preukázanej biokonverzie *in vivo*. N-demetylovaný derivát ivabradínu bol identifikovaný ako hlavný aktívny metabolit u ľudí.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Ivabradín sa rýchlo a takmer úplne absorbuje po perorálnom podaní s najvyššou plazmatickou hladinou dosiahnutou približne o 1 hodinu nalačno. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet je okolo 40 %, čo je dôsledkom „first-pass“ efektu v čreve a pečeni. Jedlom sa absorpcia oneskorila o približne 1 hodinu a plazmatická expozícia sa zvýšila o 20 až 30 %. Odporúča sa užívať tablety počas jedla, aby sa znížila intraindividuálna variabilita pri expozícii (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Ivabradín je viazaný na plazmatické bielkoviny v približne 70 % a distribučný objem je v rovnovážnom stave u pacientov blízko k 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia v dôsledku chronického podávania v odporúčenej dávke 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV=29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia je v rovnovážnom stave 10 ng/ml (CV=38 %).

Biotransformácia

Ivabradín sa extenzívne metabolizuje v pečeni a čreve výlučne oxidáciou cez cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Hlavným aktívnym metabolitom je N-demetylovaný derivát (S 18982) s expozíciou okolo 40 % v porovnaní s materskou zlúčeninou. Metabolizmus tohto aktívneho metabolitu tiež zahŕňa CYP3A4. Ivabradín má nízku afinitu k CYP3A4, nepreukazuje klinicky relevantnú indukciu alebo inhibíciu CYP3A4, a preto je nepravdepodobné, že by modifikoval substrátový metabolizmus CYP3A4 alebo plazmatické koncentrácie. Naopak, silné inhibítory a induktory môžu podstatne ovplyvniť plazmatické koncentrácie ivabradínu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ivabradín sa vylučuje s hlavným polčasom 2 hodiny (70-75 % AUC) v plazme a s efektívnym polčasom 11 hodín. Celkový klírens je približne 400 ml/min a renálny klírens približne 70 ml/min.

Vylučovanie metabolitov nastáva v podobnom rozsahu stolicou a močom. Približne 4 % perorálnej dávky sa vylučujú močom nezmenené.

Linearita/nelinearita

Kinetika ivabradínu je lineárna po perorálnej dávke v rozsahu 0,5 – 24 mg.

Osobitné populácie

- Starší ľudia: neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely (AUC a C_{max}) medzi staršími (≥ 65 rokov) alebo veľmi starými pacientmi (≥ 75 rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, vo vzťahu k nízkemu podielu renálneho klírensu (okolo 20 %) na celkovú elimináciu oboch, ivabradínu a jeho hlavného metabolitu S 18982 (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre do 7) bolo AUC neviazaného ivabradínu a hlavného aktívneho metabolitu približne o 20 % vyššie ako u osôb s normálnou funkciou pečene. Na vyvodenie záverov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú limitované údaje. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer

Analýza FK/FD pomeru ukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentráciami ivabradínu a S 18982 pre dávky do 15 – 20 mg dvakrát denne. Pri vyšších dávkach zníženie srdcovej frekvencie už nie je proporcionálne k plazmatickým koncentráciam ivabradínu a má tendenciu dosiahnuť plató. Vysoké expozície k ivabradínu, ktoré môžu nastať, keď je ivabradín podávaný v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, môžu viesť k nadmernému zníženiu srdcovej frekvencie, hoci toto riziko je menšie u stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Metoprolol

Absorpcia a distribúcia

Metoprolol sa po perorálnom užití úplne absorbuje, maximálna plazmatická koncentrácia sa objavuje po 1,5 – 2 hodinách po zobrať dávky. V dôsledku výrazného „first-pass“ metabolizmu metoprololu je biologická dostupnosť jednej samostatnej dávky približne 50 %. Súbežný príjem potravy zvyšuje biologickú dostupnosť približne o 30 – 40 %. Iba malá frakcia metoprololu (približne 5 – 10 %) sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Metoprolol je metabolizovaný pečeňovou oxidáciou. Ukázalo sa, že tri známe hlavné metabolity nemajú klinický významný betablokujúci účinok.

Metoprolol je metabolizovaný primárne, ale nie výhradne pečeňovým enzýmom cytochrómom (CYP) 2D6. V dôsledku polymorfizmu CYP 2D6 génu sa líši rýchlosť premeny u jednotlivca. Osoby so slabou metabolickou kapacitou (cca 7 – 8 %) vykazujú vyššie plazmatické koncentrácie a pomalšiu elimináciu ako osoby s dobrou metabolickou kapacitou.

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie u jednotlivých osôb sú stabilné a opakovateľné, avšak viac ako 95 % perorálnej dávky sa vylučuje močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme; v ojedinelých prípadoch až 30%. Počas eliminácie metoprololu v plazme je priemerne 3,5 hodiny (interval 1-9 hodín). Celkový klírens je približne 1 l/min.

Osobitné populácie

- Starší ľudia: Farmakokinetika metoprololu u starších ľudí sa významne nelíši od farmakokinetiky mladšej populácie.
- Porucha funkcie pečene: Zvýšená biologická dostupnosť a znížený celkový klírens.

- Gravidita: Metoprolol prechádza placentou. Priemerný pomer koncentrácie metoprololu v puočnikovej krvi/krvi matky je 1.
- Laktácia: Metoprolol sa vylučuje do materského mlieka; priemerný pomer koncentrácie metoprololu v materskom mlieku/krvi matky je 3,7.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ivabradín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv ivabradínu na fertilitu samcov a samíc potkanov. Keď boli gravidné zvieratá liečené počas organogenézy pri vystavení účinkom dávok blízkyh terapeutickým, bola vyššia incidencia plodov so srdcovými defektmi pri potkanoch a nízky počet plodov s ektrodaktýliou pri králikoch.

U psov, ktorým bol podávaný ivabradín (dávky 2, 7 alebo 24 mg/kg/deň) počas jedného roka, sa pozorovali reverzibilné zmeny vo funkcii sietnice, ale neboli spojené so žiadnym poškodením zrakových štruktúr. Tieto údaje sú v súlade s farmakologickým účinkom ivabradínu, ktorý sa týka jeho interakcie s hyperpolarizáciou aktivovaných I_h prúdov v sietnici, ktoré sú veľmi podobné s I_f prúdmi sínusového uzla.

Iné štúdie s dlhodobými opakovanými dávkami a štúdie zamerané na karcinogenitu neodhalili žiadne klinicky relevantné zmeny.

Metoprolol

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Predĺženie intervalu QT sa pozorovalo v 3-mesačnej štúdiu u psov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

predželatinovaný škrob (kukuričný)
mikrokryštalická celulóza
maltodextrín
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmotvorná vrstva

glycerol (E422)
hypromelóza (E464)
makrogol 6000
stearát horečnatý (E470b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVDC/Al blister balený v papierových škatuľkách:
30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister balený v papierových škatuľkách.

Kalendárové balenia obsahujúce 14, 28, 56, 98 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Varšava

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Intuicor 25 mg/5 mg: 41/0242/15-S

Intuicor 50 mg/5 mg: 41/0243/15-S

Intuicor 25 mg/7,5 mg: 41/0244/15-S

Intuicor 50 mg/7,5 mg: 41/0245/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. december 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. marec 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022