

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arparial, 50 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Arparial, 50 mg + 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY


Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg metoprololu winianu i 5 mg iwabradyny (co odpowiada 5,390 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).


Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg metoprololu winianu i 7,5 mg iwabradyny (co odpowiada 8,085 mg iwabradyny w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Biała, okrągła tabletki powlekana (50 mg + 5 mg) o średnicy 8,5 mm, z wytłoczoną cyfrą 2 po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

Biała, podłużna tabletki powlekana (50 mg + 7,5 mg) o długości 10,8 mm i szerokości 6,7 mm, z wytłoczoną cyfrą 4 po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Arparial jest wskazany, jako leczenie zastępcze, w objawowym leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym, którzy stosują jednocześnie metoprolol i iwabradynę w takich samych dawkach, ale w oddzielnych preparatach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Arparial to jedna tabletki dwa razy na dobę, przyjmowana rano i wieczorem.

Arparial powinien być stosowany tylko u pacjentów, którzy stosują jednocześnie pojedyncze składniki produktu w ustalonych dawkach, w oddzielnych preparatach, przy czym dawka metoprololu jest optymalna.

Zaleca się, aby decyzja o dostosowaniu dawkowania została podjęta po dokonaniu serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych, a dostosowania dawkowania należy dokonać za pomocą poszczególnych składników - metoprololu i iwabradyny, zapewniając pacjentowi optymalną dawkę podtrzymującą metoprololu i iwabradyny. Jeżeli w czasie leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć za pomocą poszczególnych składników - metoprololu i iwabradyny, co zapewni, że pacjent jest leczony optymalną dawką podtrzymującą metoprololu. Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub jeśli pomimo zmniejszenia dawki utrzymują się objawy bradykardii.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min (patrz punkt 5.2).

Arparial należy ostrożnie stosować u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Arparial można podawać pacjentom z lekkim zaburzeniem czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniem czynności wątroby.

Arparial jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku produkt Arparial należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Arparial u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Arparial należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, podczas posiłków. Ekspozycja na metoprolol jest zwiększona w przypadku podawania leku z posiłkiem (patrz punkt 5.2). Należy to uwzględnić u pacjentów, którzy obecnie przyjmują metoprolol na czczo i u których zostanie zmieniony lek na produkt Arparial.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne beta-adrenolityki (między beta-adrenolitykami może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa).
- Objawowa bradykardia.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (w tym blok węzłowo-przedsionkowy).
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Świeży zawał mięśnia sercowego lub podejrzenie świeżego zawału mięśnia sercowego powikłanego znaczną bradykardią, blokiem serca pierwszego stopnia, skurczowym niedociśnieniem tętniczym (poniżej 100 mm Hg) i (lub) ciężką niewydolnością serca.
- Ciężkie (< 90/50 mm Hg) lub objawowe niedociśnienie tętnicze.
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca.
- Stosowanie u pacjentów podlegających przerywanej terapii inotropowej przy użyciu agonisty beta-receptora.
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca).
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Ciężka choroba naczyń obwodowych.
- Nieleczony guz chromochłonny.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Kwasica metaboliczna.
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkty 4.5 i 5.2).

- Jednoczesne stosowanie z werapamilem lub diltiazemem, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 o właściwościach zmniejszania częstości akcji serca (patrz punkt 4.5).
- Cięża, karmienie piersią oraz leczenie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Brak korzyści odnośnie klinicznych punktów końcowych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową

Produkt Arparial jest wskazany tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ iwabradyna nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), patrz punkt 5.1.

Mierzenie częstości akcji serca

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, określając spoczynkową częstość akcji serca należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę, lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu ani zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Arparial u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zakłócającymi czynność węzła zatokowego.

U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (patrz punkt 4.8). Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwarytmiczne klasy I. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych produktem Arparial w celu obserwacji wystąpienia migotania przedsionków (utrwalonego lub napadowego), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrzenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Jeśli podczas terapii wystąpi migotanie przedsionków, należy ostrożnie ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia iwabradyną.

Dokładnej kontroli powinni podlegać pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór.

Stosowanie u pacjentów z małą częstością akcji serca

Nie należy rozpoczynać stosowania iwabradyny u pacjentów z częstością akcji serca wynoszącą przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę.

Jeżeli w czasie leczenia produktem Arparial długotrwale zmniejsza się częstość akcji serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć za pomocą poszczególnych składników, co zapewni, że pacjent jest leczony optymalną dawką metoprololu, lub przerwać terapię (patrz punkt 4.2).

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego

Jednoczesne stosowanie produktu Arparial w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów kanału wapniowego, zmniejszającymi częstość akcji serca, takimi jak werapamil lub diltiazem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami kanału

wapniowego pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

Przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca musi być ustabilizowana przed rozważeniem leczenia iwabradyną. Produkt Arparial należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia według klasyfikacji NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

Udar mózgu

Nie zaleca się stosowania produktu Arparial bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania iwabradyny w takich sytuacjach.

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki (patrz punkt 5.1). Obecnie, nie ma dowodów toksycznego wpływu iwabradyny na siatkówkę, ale nie są aktualnie znane skutki długotrwałego, powyżej jednego roku, leczenia iwabradyną dotyczące czynności siatkówki. Należy rozważyć odstawienie produktu Arparial w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania leczenia beta-adrenolitykiem, zwłaszcza u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Po zaprzestaniu terapii należy niezwłocznie rozpocząć podawanie preparatu jednoskładnikowego zawierającego metoprolol, aby zapewnić pacjentowi optymalną dawkę podtrzymującą metoprololu. W razie potrzeby można przerwać podawanie iwabradyny. Dawkowanie metoprololu w preparacie jednoskładnikowym należy zmniejszać stopniowo, najlepiej w ciągu przynajmniej dwóch tygodni, w tym samym czasie, w razie konieczności, rozpoczynając leczenie zastępcze. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy, należy wolniej zmniejszać dawkę.

Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z niedociśnieniem lekkim do umiarkowanego, leczonych iwabradyną; z tego względu Arparial należy stosować u tych pacjentów z ostrożnością. Arparial jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi <90/50 mm Hg), patrz punkt 4.3.

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów przyjmujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiowersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki iwabradyny.

Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstęp QT

Należy unikać stosowania produktu Arparial u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.5). Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia

W badaniu SHIFT epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na efekt leczenia iwabradyną. Jeśli u pacjentów z przewlekłą

niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze.

Astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc

Chociaż metoprolol jest kardioselektywnym beta-adrenolitykiem, u pacjentów z astmą oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc zaleca się ostrożność.

W razie potrzeby jednocześnie są przepisywane leki rozszerzające oskrzela, które selektywnie stymulują receptory beta₂, na przykład takie jak terbutalina. U pacjenta już stosującego lek stymulujący receptory beta₂ czasami może być konieczne dostosowanie dawki.

Ciężka choroba tętnic obwodowych

U pacjentów z zaburzeniami tętnic obwodowych (choroba lub zespół Raynauda, zapalenie tętnic lub przewlekła zarostowa choroba tętnic kończyn dolnych) beta-adrenolityki mogą nasilać stan chorobowy. W tych przypadkach należy przerwać leczenie produktem Arparial i zmniejszyć dawkowanie za pomocą poszczególnych składników preparatu. Bardziej wskazany jest kardioselektywny beta-adrenolityk z częściową aktywnością agonisty, należy podawać go z ostrożnością.

Guz chromochłonny

W przypadku zdiagnozowanego lub podejrzanego guza chromochłonnego beta-adrenolityki należy zawsze podawać w skojarzeniu z alfa-adrenolitykiem.

Pacjenci z cukrzycą

Zaleca się ostrożność, gdy produkt Arparial jest stosowany u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza u osób, które stosują insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące. Zaleca się, aby poinformować pacjentów z cukrzycą, że beta-adrenolityki mogą maskować objawy tachykardii z powodu hipoglikemii; jednakże inne objawy hipoglikemii, takie jak senność i nasilone pocenie niekoniecznie mogą być stłumione i nasilone pocenie może wystąpić.

Dławica Prinzmetala

Beta-adrenolityki mogą zwiększać liczbę oraz czas trwania napadów u pacjentów z dławicą Prinzmetala. Stosowanie kardioselektywnego beta-1-adrenolityku jest możliwe w łagodniejszych postaciach choroby, pod warunkiem, że jest podany z lekiem rozkurczającym naczyń.

Łuszczyca

Po zastosowaniu beta-adrenolityków zgłaszano nasilenie łuszczycy. Pacjentom z łuszczycą lub pacjentom z łuszczycą w wywiadzie beta-adrenolityki należy zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

Nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki mogą maskować objawy tyreotoksykozy.

Znieczulenie ogólne

Długotrwałe leczenie beta-adrenolitykami nie należy rutynowo przerywać przed dużym zabiegiem chirurgicznym. Zmniejszona zdolność serca do reagowania na stymulację adrenergiczną może zwiększać ryzyko znieczulenia ogólnego i procedur zabiegowych. Przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym wymagającym znieczulenia ogólnego, anestezjolog powinien być poinformowany, że pacjent jest leczony beta-adrenolitykiem. Jeśli jest potrzeba odstawienia beta-adrenolityku przed zabiegiem chirurgicznym, należy tego dokonać stopniowo i zakończyć około 48 godzin przed znieczuleniem ogólnym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy dokładnie monitorować, ponieważ nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego lub częstości akcji serca przez beta-adrenolityki może prowadzić do niedostatecznego dostarczenia krwi do ważnych dla życia narządów.

Reakcje alergiczne

Zaleca się ostrożność u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie oraz u pacjentów poddawanych leczeniu odczuwającemu ze względu na ryzyko cięższych reakcji anafilaktycznych.

Metoprolol może zwiększyć wrażliwość na alergeny oraz ciężkość reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną nie zawsze odnosi pożądane działanie terapeutyczne u poszczególnych pacjentów leczonych beta-adrenolitykami (patrz także punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, nie obserwowano interakcji między metoprololem i iwabradyną. Informacje dotyczące interakcji z innymi produktami, które są znane dla poszczególnych substancji czynnych, przedstawiono poniżej.

Przeciwwskazanie do jednoczesnego stosowania

Związane z iwabradyną

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkt 4.3). Silne inhibitory CYP3A4: ketokonazol (w dawce 200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększają średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

Związane z iwabradyną i metoprololem

- Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu: swoiste badania nad interakcjami pomiędzy lekami, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, wykazały, że podawanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi częstość akcji serca diltiazemem lub werapamillem powodowało zwiększenie narażenia na iwabradynę (zwiększenie wartości AUC o 2 do 3 razy) oraz dodatkowe zmniejszenie częstości akcji serca o 5 uderzeń na minutę. Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

- Leki blokujące kanał wapniowy, takie jak werapamil lub diltiazem podawane dożylnie, mogą nasilać depresyjne działanie beta-adrenolityków na ciśnienie krwi, częstość akcji serca, kurczliwość mięśnia sercowego i przewodnictwo przedsionkowo-komorowe. Może wystąpić nasilenie ujemnego efektu inotropowego i chronotropowego, z tego względu tych produktów leczniczych nie należy podawać dożylnie pacjentom leczonym beta-adrenolitykami (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Związane z iwabradyną

- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób układu krążenia (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron).
- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób innych układów (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podana dożylnie).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia lub innych układów z iwabradyną, ponieważ zmniejszenie częstości akcji serca może nasilać wydłużenie odstępu QT. Jeżeli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

- Sok grejpfrutowy: jednoczesne picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę. Z tego względu należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Związane z metoprololem

Należy unikać jednoczesnego stosowania z metoprololem:

- pochodne kwasu barbiturowego: barbiturany (badania przeprowadzone dla pentobarbitalu) indukują metabolizm metoprololu przez indukcję enzymów. W przypadku fenobarbitalu obserwowano zmniejszone stężenia metoprololu w osoczu i zmniejszone działanie kliniczne (szybszy metabolizm wątrobowy).
- ośrodkowo działające leki przeciwnadciśnieniowe (np. klonidyna).
Może wystąpić znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego, jeśli nagle przerwie się leczenie ośrodkowo działającymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy unikać nagłego odstawienia ośrodkowo działającego leku przeciwnadciśnieniowego. Nagłe odstawienie, zwłaszcza przed przerwaniem podawania beta-adrenolityku, może zwiększyć ryzyko nadciśnienia „z odbicia”.
- Jednoczesne stosowanie klonidyny z nioselektywnym beta-adrenolitykiem, i możliwe, że także z selektywnym beta-adrenolitykiem, zwiększa ryzyko nadciśnienia „z odbicia”. Jeśli jednocześnie podaje się klonidynę, podawanie preparatu z klonidyną należy kontynuować przez pewien okres po przerwaniu terapii beta-adrenolitykiem.
- leki przeciwaritmiczne I klasy (np. chinidyna, tokainid, prokainamid, ajmalina, amiodaron, flekainid i dyzopiramid).
Beta-adrenolityki mogą nasilać ujemny efekt inotropowy leków przeciwaritmicznych oraz ich wpływ na przedsionkowy czas przewodzenia. W szczególności, u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem węzła zatokowego, jednoczesne podanie amiodaronu może powodować dodatkowy wpływ elektrofizjologiczny, w tym bradykardię, zatrzymanie akcji węzła zatokowo-predsionkowego i blok przedsionkowo-komorowy. Amiodaron ma niezwykle długi okres półtrwania (około 50 dni), co oznacza, że interakcje mogą wystąpić przez długi okres po odstawieniu preparatu. Leki przeciwaritmiczne, takie jak chinidyna, tokainid, prokainamid, ajmalina, amiodaron, flekainid i dyzopiramid, mogą nasilać wpływ metoprololu na częstość akcji serca oraz przewodzenie przedsionkowo-komorowe.

Jednoczesne stosowanie z ostrożnością

Związane z iwabradyną

- Leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (tiazydowe leki moczopędne i pętlowe leki moczopędne): hipokaliemia może zwiększać ryzyko arytmii. Ponieważ iwabradyna może powodować bradykardię, jednoczesne wystąpienie hipokaliemii i bradykardii jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich arytmii, zwłaszcza u pacjentów z zespołem długiego odstępu QT, wrodzonym lub wywołanym przez substancje.
- Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu: można rozważyć jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi inhibitorami CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu (np. flukonazolem), rozpoczynając od dawki iwabradyny 2,5 mg dwa razy na dobę oraz o ile częstość akcji serca w spoczynku wynosi powyżej 70 uderzeń na minutę, monitorując częstość akcji serca.
- Leki pobudzające CYP3A4: leki pobudzające CYP3A4 [w tym ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca zwyczajnego)] mogą zmniejszać narażenie na iwabradynę i jej działanie. Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych pobudzających CYP3A4 może być konieczne dostosowanie dawki iwabradyny. Stwierdzono zmniejszenie wartości AUC iwabradyny o połowę podczas jednoczesnego przyjmowania tego leku w dawce 10 mg dwa razy na dobę i ziele dziurawca zwyczajnego. Należy ograniczyć stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego podczas leczenia iwabradyną.

Związane z metoprololem

Metoprolol jest substratem dla CYP2D6, izoenzymu cytochromu P450.

Substancje pobudzające enzymy oraz hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu.

- Ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu.

- Cymetydyna, alkohol i hydralazyna mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, ale nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu CYP2D6 (patrz także punkt 5.2).
- Substancje, które mają hamujący wpływ na CYP2D6, jak np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina oraz difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chlorpromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) oraz prawdopodobnie propafenon, mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu.

Hamujący wpływ na CYP2D6 zgłaszano także w przypadku amiodaronu i chinidyny (leki przeciwarytmiczne).

Metoprolol może zmniejszać wydalanie innych produktów leczniczych (np. lidokainy).

U pacjentów stosujących beta-adrenolityki działanie dotyczące bradykardii jest nasilone przez wziewne środki znieczulające.

Podczas rozpoczynania terapii tymi produktami leczniczymi u pacjentów leczonych metoprololem, może być konieczne zmniejszenie dawki metoprololu:

- azotany mogą nasilać hipotensyjne działanie metoprololu.
- glikozydy naparstnicy (digoksyna).
Glikozydy naparstnicy w skojarzeniu z beta-adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wywoływać bradykardię.
- beta-adrenolityki (np. w kroplach do oczu) lub inhibitory MAO.
Należy dokładnie obserwować pacjentów leczonych jednocześnie metoprololem i innymi beta-adrenolitykami (np. w kroplach do oczu) lub inhibitorami MAO. Jednoczesne podanie beta-adrenolityków może powodować bradykardię i nasilone działanie hipotensyjne.
- adrenalina: jeśli, w pewnych okolicznościach, adrenalina jest podana pacjentom, którzy przyjmują beta-adrenolityki, kardioselektywne beta-adrenolityki mają znacznie mniejszy wpływ na kontrolę ciśnienia krwi niż nieselektywne beta-adrenolityki (patrz punkt 4.4).
- leki parasympatykomimetyczne.
Jednoczesne stosowanie parasympatykomimetyków może powodować długotrwałą bradykardię.
- niesteroidowe leki przeciwzapalne/ leki przeciwreumatyczne (NLPZ).
Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, takich jak indometacyna, może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie metoprololu.
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe.
Metoprolol może zwiększać działanie hipoglikemizujące tych leków, a objawy hipoglikemii mogą być maskowane. W tym przypadku należy dostosować dawkowanie doustnego leku przeciwcukrzycowego.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Związane z iwabradyną

Swoiste badania interakcji pomiędzy lekami nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych pomiędzy iwabradyną a wymienionymi poniżej produktami leczniczymi: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna), antagoniści kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny (amlodypina, lacydypina), digoksyna i warfaryna. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie znamiennego wpływu iwabradyny na właściwości farmakokinetyczne symwastatyny, amlodypiny, lacydypiny, właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne digoksyny i warfaryny, oraz na właściwości farmakodynamiczne kwasu acetylosalicylowego.

W kluczowych badaniach klinicznych III fazy stosowano rutynowo następujące produkty lecznicze w skojarzeniu z iwabradyną, bez obaw dotyczących bezpieczeństwa: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, leki moczopędne, antagoniści aldosteronu, krótko- i długo działające azotany, inhibitory reduktazy HMG-

CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, doustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze.

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego cytochromu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu (w tym substancji o lekkim, umiarkowanie silnym lub silnym działaniu hamującym na ten izoenzym). Inhibitory CYP3A4 oraz substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym mogą wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji między poszczególnymi lekami wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenia iwabradyny w osoczu, natomiast substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym zmniejszają te stężenia. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą być związane z ryzykiem nasilonej bradykardii (patrz punkt 4.4).

Związane z metoprololem

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki:
nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe oraz ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

Meflochina:

ryzyko nasilonej bradykardii (addytywne działanie dotyczące bradykardii).

Dipirydamol (podany dożylnie):

zwiększone działanie przeciwnadciśnieniowe.

Leki blokujące receptor alfa, stosowane w urologii (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna):

nasilone działanie hipotensyjne. Większe ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Ergotamina:

nasilenie działania naczynioskurczowego.

Środki zwiotczające mięśnie szkieletowe:

leki kuraropodobne - nasilenie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

Floktafenina:

beta-adrenolityki mogą blokować kompensacyjne reakcje ze strony układu krążenia związane z niedociśnieniem tętniczym lub wstrząsem, które mogą być wywołane przez floktafeninę.

Leki zobojętniające sok żołądkowy:

w przypadku jednoczesnego podania produktu z lekiem zobojętniającym sok żołądkowy obserwowano zwiększenie stężeń metoprololu w osoczu.

Dzieci i młodzież

Związane z iwabradyną

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

W oparciu o dane dotyczące poszczególnych składników preparatu złożonego, produkt Arparial jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3).

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iwabradyny u kobiet w ciąży.

Badania iwabradyny na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie. Badania te wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego powodu stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane w ciąży.

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania metoprololu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ metoprololu na rozród (patrz punkt 5.3). Metoprolol należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, kiedy jest to bezwzględnie konieczne. Beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska i mogą być przyczyną obumarcia płodu, poronienia lub przedwczesnego porodu. W dodatku, u płodów i noworodków mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak hipoglikemia, bradykardia, niedociśnienie tętnicze i trudności w oddychaniu. Ryzyko powikłań sercowych i płucnych jest większe w okresie pourodzeniowym. W przypadku leczenia pacjentki podczas ciąży należy zapewnić ściśle monitorowanie płodu, a obserwację noworodka należy prowadzić przez kilka dni po porodzie.

Karmienie piersią

Arparial jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Badania na zwierzętach wykazują, że iwabradyna przenika do mleka. Kobiety wymagające leczenia iwabradyną powinny przestać karmić piersią i wybrać inny sposób karmienia dziecka. Stężenie metoprololu w mleku jest trzy razy większe od stężenia leku w osoczu matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Arparial.

Badania iwabradyny i metoprololu na szczurach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W oparciu o dane dotyczące poszczególnych składników preparatu złożonego produkt Arparial może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Iwabradyna może zaburzać u pacjentów zdolność prowadzenia pojazdów. Pacjentów należy ostrzec, że iwabradyna może powodować przemijające zaburzenia widzenia, głównie w postaci wrażenia widzenia silnego światła. Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w sytuacjach, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych w nocy. Iwabradyna nie ma wpływu na zdolność obsługiwanie maszyn. Jednakże, na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki zaburzonej zdolności prowadzenia pojazdów z powodu zaburzeń widzenia.

Metoprolol może zaburzać u pacjentów zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec, że mogą u nich wystąpić bóle głowy, zawroty głowy lub uczucie zmęczenia. Działania te mogą być nasilone w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu albo po zmianie leku na inny produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Arparial, przedstawiony poniżej, został opracowany w oparciu o znane profile bezpieczeństwa poszczególnych składników preparatu złożonego.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane iwabradyny: zaburzenia widzenia (w postaci wrażenia widzenia silnego światła) i bradykardia zależą od dawki oraz są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane metoprololu to: bradykardia, koszmary senne, ból głowy, senność, bezsenność, zawroty głowy, kołatanie serca, niedociśnienie ortostatyczne, uczucie zimna w kończynach, choroba Raynauda, duszność powysiłkowa, nudności, zaparcie, biegunka, bóle brzucha, wymioty, zmęczenie i zaburzenie popędu płciowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowane podczas leczenia iwabradyną i metoprololem, podawanymi w oddzielnych preparatach, uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, są wymienione zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Iwabradyna	Metoprolol
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często	-
	Małopłytkowość	-	Rzadko
	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Zaostrzenie łuszczycy	-	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często	-
	Hipoglikemia	-	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	-	Niezbyt często
	Koszmary senne, niezwykle sny	-	Często
	Nerwowość	-	Rzadko
	Lęk	-	Rzadko
	Splątanie	-	Niezbyt często
	Omamy	-	Niezbyt często
	Zaburzenie osobowości	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	Często
	Niepamięć	-	Bardzo rzadko
	Zmniejszona czujność, świadomość	-	Niezbyt często
	Senność	-	Często
	Bezsensowność	-	Często
	Zawroty głowy	Często	Często
	Omdlenie	Niezbyt często*	Rzadko
	Parestezja	-	Niezbyt często
	Stupor	-	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła)	Bardzo często	-
	Niewyraźne widzenie	Często	-
	Oslabione widzenie	Niezbyt często*	Rzadko
	Zeskórnienie spojówek	-	Bardzo rzadko
	Suchość oczu	-	Niezbyt często
	Podrażnienie oczu	-	Niezbyt często
	Zmniejszone wydzielanie łez	-	Rzadko
	Podwójne widzenie	Niezbyt często*	-
	Zapalenie spojówek	-	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Niezbyt często	-
	Szum uszny	-	Rzadko
	Zaburzenie słuchu, niedosłuch	-	Bardzo rzadko
	Głuchota	-	Bardzo rzadko

Zaburzenia serca	Bradykardia	Często	Często
	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w badaniu EKG)	Często	-
	Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia	-	Niezbyt często
	Dodatkowe skurcze komorowe	Często	-
	Kołatanie serca	Niezbyt często	Często
	Dodatkowe skurcze nadkomorowe	Niezbyt często	-
	Migotanie przedsionków	Bardzo rzadko	-
	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia	Bardzo rzadko	-
	Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia	Bardzo rzadko	-
	Zespół chorego węzła zatokowego	Bardzo rzadko	-
	Niewydolność serca	-	Niezbyt często
	Wstrząs kardiogeny	-	Niezbyt często
	Nasilenie napadów u pacjentów z dławicą piersiową	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu	-	Rzadko
	Zaburzenie przewodzenia w mięśniu sercowym	-	Rzadko
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Niekontrolowane ciśnienie krwi	Często	-
	Niedociśnienie tętnicze (prawdopodobnie związane z bradykardią)	Niezbyt często*	-
	Niedociśnienie ortostatyczne (z omdleniem)	-	Często
	Uczucie zimna w kończynach	-	Często
	Choroba Raynauda	-	Często
	Zgorzel sucha (u pacjentów, u których występują ciężkie zaburzenia krążenia obwodowego)	-	Bardzo rzadko
	Chromanie przestankowe	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie ciśnienia krwi	-	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	-
	Skurcz oskrzeli (także u pacjentów bez obturacyjnej choroby płuc)	-	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Rzadko
	Duszność wysiłkowa	-	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często	Często
	Zaparcie	Niezbyt często	Często
	Biegunka	Niezbyt często	Często
	Ból brzucha	Niezbyt często*	Często
	Wymioty	-	Często
	Suchość jamy ustnej	-	Rzadko
	Zaburzenie smaku	-	Rzadko
	Włóknienie zaotrzewnowe	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	-	Bardzo rzadko
	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	-	Rzadko
	Nieprawidłowa czynność wątroby	-	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często*	-
	Wysypka	Niezbyt często*	Niezbyt często

podskórnej	Zmiany dystroficzne skóry	-	Niezbyt często
	Rumień	Rzadko*	-
	Świąd	Rzadko*	-
	Pokrzywka	Rzadko*	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie	-	Niezbyt często
	Łysienie	-	Rzadko
	Reakcja nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko
	Łuszczyca, wysypka łuszczyco-podobna	-	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Rzadko
	Ból stawów	-	Bardzo rzadko
	Oslabienie mięśni	-	Rzadko
	Bolesne skurcze mięśni	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia (prawdopodobnie związana z bradykardią)	Niezbyt często*	-
	Zmęczenie	Niezbyt często*	Bardzo często
	Złe samopoczucie (prawdopodobnie związane z bradykardią)	Rzadko*	-
	Obrzęki	-	Niezbyt często
	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często	-
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	Niezbyt często	-
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	-	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie czynności seksualnych/ impotencja	-	Rzadko
	Zaburzenie popędu płciowego	-	Często
	Choroba Peyroniego	-	Bardzo rzadko

* Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia mogą być także opisywane jako aureola, dekompozycja obrazu (efekt stroboskopowy lub kalejdoskopowy), kolorowe jasne światła lub zwielokrotnione obrazy (przetrwałe wrażenie wzrokowe na siatkówce, ang. *retinal persistency*). Zaburzenia widzenia na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Na ogół opisywano zaburzenia widzenia jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków (77,5%) w czasie leczenia. Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwało leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia.

Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2 – 3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością akcji serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej.

W badaniu SIGNIFY migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do 3,8% pacjentów w grupie placebo. W sumarycznej analizie wszystkich kontrolowanych badań klinicznych fazy II/III z podwójnie ślepią próbą, z czasem trwania co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, wskaźnik zapadalności na migotanie przedsionków wyniósł 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu do 4,08% w grupie kontrolnej, czemu odpowiada współczynnik ryzyka: 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak danych o przedawkowaniu produktu Arparial u ludzi.

Objawy

Związane z iwabradyną

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii.

Związane z metoprololem

Zatrucie z powodu przedawkowania metoprololu może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii zatokowej, bloku przedsionkowo-komorowego, niewydolności serca, wstrząsu kardiogennego, zatrzymania serca, skurczu oskrzeli, zaburzenia świadomości, śpiączki, nudności, wymiotów i sinicy.

Objawy mogą być nasilone w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu, przyjęcia leku działającego na ciśnienie krwi, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy występują zwykle po 20 minutach - do dwóch godzin po przyjęciu leku.

Leczenie

Oprócz zastosowania ogólnego postępowania (np. płukanie żołądka, które należy rozważyć w ciągu 4 godzin po przyjęciu produktu, a w przypadku ciężkiego zatrucia - podanie węgla aktywowanego) dodatkowo pacjenta należy umieścić w oddziale intensywnej opieki medycznej, gdzie można monitorować parametry życiowe i, w razie potrzeby, zastosować leczenie.

Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo. W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego, w tym dożylnie podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta, takich jak izoprenalina. W razie konieczności należy zastosować okresowo sztuczną elektrostymulację serca.

Potencjalne odtrutki na metoprolol obejmują: orcyprenalinę (0,5 – 1 mg) podaną dożylnie, atropinę (0,5 – 2 mg) podaną dożylnie oraz początkowo glukagon w ilości 1 – 5 mg (maksymalnie 10 mg) podany dożylnie. Dodatkowo można podać leki beta-sympatykomimetyczne, w dokładnych dawkach w zależności od masy ciała i działania (np. dobutamina, izoprenalina, orcyprenalina i adrenalina).

Może być konieczne dawkowanie powyżej zalecanych zakresów terapeutycznych.

W przypadku napadów drgawek zaleca się powolne dożylnie podanie diazepam.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC: leki beta-adrenolityczne, inne leki złożone, C07FX05

Iwabradyna

Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość akcji serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd rozrusznikowy I_f który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość akcji serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodzenia w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory. Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielności czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. W pewnych okolicznościach (np. przy nagłych zmianach natężenia światła), częściowe zahamowanie prądu I_h przez iwabradynę stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, które mogą być w rzadkich przypadkach odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie jasnego światła w ograniczonym obszarze pola widzenia (patrz punkt 4.8).

Działanie farmakodynamiczne

Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości akcji serca. Analiza zmniejszenia częstości akcji serca podczas podawania iwabradyny w dawce do 20 mg dwa razy na dobę wykazuje tendencję wystąpienia efektu *plateau*. Jest to zgodne ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej bradykardii z częstością akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania leku w zazwyczaj zalecanych dawkach stwierdzono zmniejszenie częstości akcji serca o około 10 uderzeń na minutę w spoczynku i podczas wysiłku. Prowadzi to do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Iwabradyna nie ma wpływu na przewodzenie wewnątrzsercowe, kurczliwość (nie ma ujemnego działania inotropowego) ani repolaryzację komór:

- w badaniach z zakresu elektrofizjologii klinicznej stwierdzono, że iwabradyna nie ma wpływu na czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, wewnątrzkomorowego lub skorygowany odstęp QT;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory od 30% do 45%) iwabradyna nie miała niekorzystnego wpływu na ten parametr.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny wykazano w pięciu randomizowanych badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (trzy badania z grupą kontrolną placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę). W badaniach wzięło udział ogółem 4111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, spośród których 2617 przyjmowało iwabradynę.

Wykazano, że iwabradyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę była skuteczna pod względem wpływu na wszystkie parametry testu wysiłkowego, wykonywanego po 3 – 4 tygodniach leczenia. Potwierdzono także skuteczność leku w dawce 7,5 mg dwa razy na dobę. Dodatkową korzyść leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę potwierdzono w szczególności w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą atenolol. Po miesiącu podawania iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę wydłużenie ogólnego czasu trwania testu wysiłkowego w okresie minimalnego stężenia leku we krwi wynosiło w przybliżeniu 1 minutę. Natomiast po trzech miesiącach obowiązkowego, stopniowego zwiększenia dawki iwabradyny do 7,5 mg dwa razy na dobę, stwierdzono dalsze wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego o prawie 25 sekund. W tym badaniu potwierdzono korzystne działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Podczas podawania iwabradyny w dawkach 5 lub 7,5 mg dwa razy na dobę we wszystkich badaniach stwierdzono skuteczny wpływ leku na wszystkie parametry testu wysiłkowego (całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia ograniczających wysiłek objawów dławicy piersiowej, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm). Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania napadów dławicy piersiowej o około 70%. Podczas stosowania iwabradyny dwa razy na dobę uzyskiwano jednolitą skuteczność działania leku przez okres 24 godzin.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym z udziałem 889 pacjentów leczonych atenololem w dawce 50 mg raz na dobę, iwabradyna wykazała dodatkową skuteczność

w stosunku do wszystkich parametrów ETT (testu wysiłkowego na bieżni), kiedy aktywność leku była najmniejsza (12 godzin po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym w grupie 725 pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę, nie wykazano dodatkowej skuteczności iwabradyny w czasie, kiedy jej stężenia były minimalne (12 godzin po doustnym przyjęciu leku), natomiast taką dodatkową skuteczność potwierdzono w czasie, kiedy stężenia iwabradyny były maksymalne (3-4 godziny po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 1277 pacjentów, u których zastosowano amlodypinę w dawce 5 mg raz na dobę lub nifedypinę GITS w dawce 30 mg raz na dobę, po 6 tygodniach leczenia, w okresie najmniejszej aktywności leku (12 godzin po doustnym przyjęciu iwabradyny), iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie liczby napadów dławicy piersiowej o co najmniej 3 na tydzień i (lub) wydłużenie o co najmniej 60 s czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas testu wysiłkowego na bieżni) (iloraz szans OR=1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Iwabradyna nie wykazała dodatkowej skuteczności w zakresie drugorzędowych parametrów testu wysiłkowego w okresie najmniejszej aktywności leku, podczas gdy taka dodatkowa skuteczność została wykazana w okresie największej aktywności leku (3-4 godziny po doustnym przyjęciu iwabradyny).

Skuteczność iwabradyny utrzymywała się w pełni przez okresy stosowania leku, trwające 3 lub 4 miesiące w ramach prób klinicznych nad jej skutecznością. Nie stwierdzono cech tolerancji farmakologicznej (utrata skuteczności) rozwijającej się podczas leczenia, ani zjawiska "z odbicia" po nagłym przerwaniu leczenia. Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem częstości akcji serca oraz znamionym zmniejszeniem iloczynu częstości akcji serca i skurczowego ciśnienia tętniczego w spoczynku oraz podczas wysiłku. Wpływ na ciśnienie tętnicze i obwodowy opór naczyniowy był nieznaczny i klinicznie nieistotny.

Utrzymujące się zmniejszenie częstości akcji serca wykazano u pacjentów leczonych iwabradyną przez okres przynajmniej jednego roku (n=713). Nie obserwowano wpływu na stężenia glukozy czy metabolizm lipidów.

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny występowało także u pacjentów z cukrzycą (n=457), a profil bezpieczeństwa w porównaniu z ogólną populacją był podobny.

U 10 917 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF<40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię, spośród których 86,9% pacjentów otrzymywało beta-adrenolityki, zostało przeprowadzone duże badanie z punktami końcowymi BEAUTIFUL. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub hospitalizacji z powodu wystąpienia albo nasilenia niewydolności serca. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (ryzyko względne iwabradyna : placebo wynosiło 1,00, p=0,945).

W randomizowanej (n=1507) podgrupie post-hoc pacjentów z objawową dławicą piersiową nie rozpoznano oznak dotyczących bezpieczeństwa odnośnie zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub niewydolności serca (iwabradyna 12,0% wobec placebo 15,5%, p=0,05).

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bez klinicznej niewydolności serca (LVEF> 40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone [początkowa dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę dla wieku \geq 75 lat) i zwiększanie do 10 mg dwa razy na dobę]. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie iwabradyny w

porównaniu do grupy placebo (względne ryzyko iwabradyna/placebo: 1,08, $p=0,197$). Bradykardię odnotowano u 17,9% pacjentów w grupie iwabradyny (2,1% w grupie placebo). Werapamil, diltiazem lub silne inhibitory CYP3A4 otrzymywało 7,1% pacjentów w trakcie badania.

Obserwowano niewielkie statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS ($n=12\ 049$) (roczne częstości występowania 3,4% wobec 2,9%, względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,18, $p=0,018$), ale nie w podgrupie całkowitej populacji z dławicą piersiową klasy $\geq I$ wg CCS ($n=14\ 286$) (względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,11, $p=0,110$).

Stosowane w badaniu dawkowanie większe niż zatwierdzone nie wyjaśnia w pełni tych ustaleń.

Metoprolol

Mechanizm działania

Metoprolol jest kardioselektywnym beta-adrenolitykiem, blokuje receptory beta1 (znajdujące się głównie w sercu) w dawkach mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów beta2 (znajdujących się głównie w oskrzelach i naczyniach obwodowych). Nie wykazuje działania stabilizującego błony komórkowe ani nie wykazuje wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej.

Działanie farmakodynamiczne

Metoprolol osłabia lub hamuje wpływ katecholamin na serce, co prowadzi do spowolnienia rytmu serca, zmniejszenia kurczliwości mięśnia sercowego oraz pojemności minutowej serca. Metoprolol ma działanie przeciwnadciśnieniowe, zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej. Zmniejsza także wzrost ciśnienia tętniczego spowodowany przez wysiłek.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z dławicą piersiową metoprolol zmniejsza częstość i nasilenie epizodów niedokrwienych oraz zwiększa tolerancję wysiłku. Te pozytywne działania mogą być spowodowane przez zmniejszenie zapotrzebowania na tlen w wyniku zmniejszenia częstości akcji serca i kurczliwości mięśnia sercowego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Arparial we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu choroby niedokrwiennej serca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień wchłaniania iwabradyny oraz metoprololu przyjętych w produkcie Arparial nie różnią się znacząco od szybkości i stopnia wchłaniania iwabradyny oraz metoprololu przyjmowanych w monoterapii.

Iwabradyna

W warunkach fizjologicznych iwabradyna jest szybko uwalniana z tabletek i jest dobrze rozpuszczalna w wodzie (>10 mg/ml). Iwabradyna jest enancjomerem S. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono biokonwersji. Pochodna N-demetylowa iwabradyny została zidentyfikowana jako główny metabolit u ludzi.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Iwabradyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym, maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bezwzględna dostępność biologiczna tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie.

Pokarm opóźniał wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększał ekspozycję na lek w osoczu o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków, w celu zmniejszenia międzyosobniczych różnic narażenia na lek (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Iwabradyna jest w około 70% związana z białkami osocza a objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u pacjentów około 100 litrów. Maksymalne stężenie leku w osoczu podczas długotrwałego podawania w zalecanej dawce 5 mg dwa razy na dobę wynosi 22 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 29%). Średnie stężenie leku w osoczu w stanie równowagi stacjonarnej wynosi 10 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 38%).

Metabolizm

Iwabradyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa (S 18982). Ekspozycja na tę substancję odpowiada około 40% ekspozycji na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje ona klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego na CYP3A4, dlatego też jest mało prawdopodobne, aby iwabradyna miała wpływ na metabolizm substratów CYP3A4 lub stężenia tych substancji w osoczu. Odwrotnie, substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wydalenie

Iwabradyna jest wydalana z głównym okresem półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym 2 godziny (70% – 75% AUC). Efektywny okres półtrwania wynosi 11 godzin. Całkowity klirens wynosi około 400 ml/min a klirens nerkowy około 70 ml/min. Metabolity są wydane w podobnym stopniu z kałem i z moczem. Około 4% dawki doustnej jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej.

Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

Farmakokinetyka iwabradyny jest liniowa w przypadku podawania doustnego w dawkach od 0,5 do 24 mg.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat) lub bardzo podeszłym (≥ 75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenie czynności nerek: wpływ zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982 (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child Pugh do 7) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne dane są niewystarczające, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi

Analiza związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi wykazała, że częstość akcji serca zmniejsza się prawie liniowo wraz ze zwiększaniem się stężeń iwabradyny oraz S 18982 w osoczu, dla dawek do 15 – 20 mg dwa razy na dobę. Po większych dawkach, zmniejszenie częstości akcji serca nie jest dłużej proporcjonalne do stężeń iwabradyny w osoczu, obserwuje się tendencję do wystąpienia *plateau*. Większe narażenie na iwabradynę podczas jej podawania w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do nadmiernego spowolnienia częstości akcji serca, chociaż ryzyko to jest mniejsze po jednoczesnym podawaniu iwabradyny i inhibitorów CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5).

Metoprolol

Wchłanianie i dystrybucja

Metoprolol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym, maksymalne stężenie w osoczu występuje 1,5 - 2 godziny po podaniu. Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia metoprololu przez wątrobę, biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 50%. Jednoczesne spożycie pokarmu zwiększa dostępność biologiczną o około 30-40%. Tylko niewielka ilość metoprololu (około 5-10%) wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Metoprolol jest metabolizowany przez utlenianie w wątrobie. Trzy znane główne metabolity nie wykazują klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego.

Metoprolol jest metabolizowany głównie, lecz nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu CYP2D6. Ze względu na polimorfizm genu CYP2D6, tempo metabolizmu waha się osobniczo. Osoby o powolnym metabolizmie (około 7-8%) wykazują większe stężenia leku w osoczu i wolniejsze tempo wydalania w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie.

Wydalanie

Stężenia w osoczu są stabilne i powtarzalne u poszczególnych pacjentów, jednakże ponad 95% dawki doustnej jest wydalane z moczem. Około 5% dawki wydalana jest w postaci niezmienionej, w pojedynczych przypadkach do 30%. Okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (zakres 1-9 godzin). Całkowity klirens wynosi około 1 l/min.

Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej w populacji osób młodszych.
- Zaburzenie czynności wątroby: zwiększenie dostępności biologicznej i zmniejszenie całkowitego klirensu.
- Ciąża: metoprolol przenika przez łożysko. Średni stosunek stężenia metoprololu we krwi pępowinowej do stężenia we krwi matki wynosi 1.
- Laktacja: metoprolol jest wydzielany do mleka; średni stosunek stężenia metoprololu w mleku matki do stężenia we krwi matki wynosi 3,7.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Iwabradyna

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania nad toksycznym wpływem na rozrodczość nie wykazały wpływu iwabradyny na płodność u szczurów płci męskiej lub żeńskiej. Podając iwabradynę ciężarnym samicom w okresie organogenezy, u których narażenie było podobne jak po podaniu dawek terapeutycznych, wykazano zwiększenie częstości występowania wad serca u płodów szczurów oraz małą liczbę płodów z wrodzonym brakiem jednego lub więcej palców u królików.

U psów, którym podawano iwabradynę (w dawkach 2, 7 lub 24 mg/kg masy ciała na dobę) przez okres jednego roku, stwierdzono przemijające zmiany w siatkówce, ale nie były one związane z wystąpieniem uszkodzenia struktur oka. Dane te są zgodne z działaniem farmakodynamicznym iwabradyny, związanym z jej wpływem na prądy I_h aktywowane hiperpolaryzacją w siatkówce, które z kolei wykazują duże podobieństwo do prądu I_f pełniącego rolę stymulatora serca.

Inne badania nad działaniem leku po długotrwałym podawaniu albo nad działaniem rakotwórczym nie wykazały klinicznie istotnych zmian.

Metoprolol

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. W trwającym 3 miesiące badaniu na psach obserwowano wydłużenie odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia żelowana, kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Maltodekstryna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Glicerol
Hypromeloza
Makrogol 6000
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe:
30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe.
Opakowania kalendarzowe zawierające 14, 28, 56, 98 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapeszt
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Arparial, 50 mg + 5 mg, Pozwolenie nr: 22865

Arparial, 50 mg + 7,5 mg, Pozwolenie nr: 22866

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.12.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

4.06.2018