**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

 Implicor 50mg/5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

 [Implicor 50mg/7.5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

 Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg metoprolol tartrate και 5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 5,390 mg ivabradine ως hydrochloride).

 [Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg metoprolol tartrate και 7,5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 8,085 mg ivabradine ως hydrochloride).]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

 Λευκό, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (50/5mg) διαμέτρου 8,5 mm, χαραγμένο με την ένδειξη  στη μία όψη και στην άλλη όψη.

 [Λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (50/7.5mg), μήκους 10,8 mm και πλάτους 6,7 mm, χαραγμένο με την ένδειξη  στη μία όψη και στην άλλη όψη.]

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Implicor ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης, ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, που ελέγχονται ήδη με metoprolol και ivabradine, οι οποίες λαμβάνονται ταυτόχρονα στην ίδια δόση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Implicor είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα, μία φορά το πρωί και μία φορά το βράδυ.

Το Implicor πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που ρυθμίζονται με σταθερές δόσεις των δύο μονοθεραπειών που χορηγούνται ταυτόχρονα, όταν η μετοπρολόλη χορηγείται στη βέλτιστη δόση.

Συνιστάται να λαμβάνεται η απόφαση για τιτλοποίηση της αγωγής, όταν υπάρχουν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση και η τιτλοποίηση να γίνεται με τα μεμονωμένα συστατικά metoprolol και ivabradine, εξασφαλίζοντας ότι ο ασθενής διατηρείται στη βέλτιστη δόση metoprolol και ivabradine. Εάν, κατά τη διάρκεια της αγωγής, η καρδιακή συχνότητα μειωθεί κάτω από 50 σφύξεις ανά λεπτό σε ηρεμία ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, η δόση πρέπει να τιτλοποιηθεί σε χαμηλότερα επίπεδα με κάθε συστατικό metoprolol και ivabradine χωριστά, εξασφαλίζοντας ότι ο ασθενής διατηρείται στη βέλτιστη δόση metoprolol. Μετά τη μείωση της δόσης, πρέπει να παρακολουθείται η καρδιακή συχνότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται, εάν η καρδιακή συχνότητα παραμένει κάτω από 50 bpm ή εάν επιμένουν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας, παρά τη μείωση της δόσης.

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση της κρεατινίνης πάνω από 15 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Implicor πρέπει να χρησιμοποιείται με προφύλαξη, σε ασθενείς με κάθαρση της κρεατινίνης κάτω από 15 ml/min.

*Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Το Implicor μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια.

Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Το Implicor αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Το Implicor μπορεί να χορηγείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Implicor σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Implicor πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, δύο φορές την ημέρα, κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Η έκθεση στη metoprolol αυξάνεται, όταν χορηγείται με την τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψιν σε ασθενείς που λαμβάνουν metoprolol νηστικοί και αντικαθιστούν με το Implicor.

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε άλλους β-αποκλειστές (μπορεί να εκδηλωθεί διασταυρούμενη ευαισθησία μεταξύ β-αποκλειστών)
* Συμπτωματική βραδυκαρδία
* Καρδιογενής καταπληξία
* Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου (συμπεριλαμβανομένου φλεβοκολπικού αποκλεισμού)
* Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού
* Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασθενείς με υποψία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου επιπλεγμένου με σημαντική βραδυκαρδία, πρώτου βαθμού καρδιακό αποκλεισμό, συστολική υπόταση (κάτω από 100mmHg) ή/και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.
* Σοβαρή (< 90/50 mmHg) ή συμπτωματική υπόταση
* Ασταθής ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
* Ασθενείς που υποβάλλονται σε διαλείπουσα ινότροπη θεραπεία με αγωνιστή β-υποδοχέων
* Εξάρτηση από βηματοδότη (καρδιακή συχνότητα που επιβάλλεται αποκλειστικά από τον βηματοδότη)
* Ασταθής στηθάγχη
* Σοβαρή περιφεριακή αγγειοπάθεια
* Μη υποβληθέν σε θεραπεία φαιοχρωμοκύττωμα
* Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
* Μεταβολική οξέωση
* Συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, όπως αζολικά αντιμυκητιασικά (κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη) μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη χορηγούμενη από του στόματος, ζοσαμυκίνη, τελιθρομυκίνη), αναστολείς HIV πρωτεάσης (νελφιναβίρη, ριτοναβίρη) και νεφαζοδόνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2)
* Συνδυασμός με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 με ιδιότητες μείωσης της καρδιακής συχνότητας (βλ. παράγραφο 4.5)
* Κύηση, γαλουχία και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6)

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Ειδικές προειδοποιήσεις

###### Απουσία οφέλους στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με συμπτωματική χρόνια σταθερή στηθάγχη

Το Implicor ενδείκνυται μόνο για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης, γιατί η ivabradine δεν έχει οφέλη σε ό,τι αφορά τις καρδιαγγειακές εκβάσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακός θάνατος) (βλ. παράγραφο 5.1).

###### Μέτρηση της καρδιακής συχνότητας

Δεδομένου ότι η καρδιακή συχνότητα μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις με τον χρόνο, πρέπει να λαμβάνονται υπ’ όψιν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση, για τον καθορισμό της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας σε ασθενείς υπό αγωγή με ivabradine, όταν εξετάζεται η περίπτωση τιτλοποίησης. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα, ιδιαίτερα όταν η καρδιακή συχνότητα μειώνεται κάτω από 50 bpm ή μετά από μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

*Καρδιακές αρρυθμίες*

Η Ivabradine δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπευτική αγωγή ή πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών και πιθανώς χάνει την αποτελεσματικότητά της όταν εκδηλώνεται ταχυαρρυθμία (π.χ. κοιλιακή ή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία). Συνεπώς, το Implicor δεν συνιστάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες καρδιακές αρρυθμίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του φλεβόκομβου.

Σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ivabradine, είναι αυξημένος ο κίνδυνος εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής (βλ. παράγραφο 4.8). Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αμιωδαρόνη ή ισχυρά αντιαρρυθμικά κατηγορίας Ι. Συνιστάται να παρακολουθούνται κλινικά, σε τακτική βάση, οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Implicor για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (εμμένουσας ή παροξυσμικής), ενώ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και ΗΚΓ παρακολούθηση, εφόσον υπάρχει κλινική ένδειξη (π.χ. σε περίπτωση επιδεινωθείσας στηθάγχης, αισθήματος παλμών, άτακτου σφυγμού). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής και να τους δίνεται η συμβουλή να επικοινωνούν με τον γιατρό τους, εάν αυτά εκδηλωθούν.

Εάν εκδηλωθεί κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους-κινδύνου της εξακολούθησης της αγωγής με ivabradine.

Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται από διαταραχές της ενδοκοιλιακής επαγωγής (αποκλεισμός αριστερού σκέλους, αποκλεισμός δεξιού σκέλους) και κοιλιακό δυσγχρονισμό, πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

*Χρήση σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα*

Η Ivabradine δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πριν την έναρξη της αγωγής έχουν καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό σε ηρεμία.

Εάν, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Implicor, η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία μειωθεί σταθερά κάτω από 50 bpm ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, πρέπει να μειωθεί σταδιακά η δόση με τα μεμονωμένα συστατικά, εξασφαλίζοντας ότι ο ασθενής διατηρείται στη βέλτιστη δόση της metoprolol ή να διακοπεί η αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

*Συνδυασμός με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου*

Η ταυτόχρονη χορήγηση Implicor με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Δεν έχει τεθεί θέμα ασφάλειας αναφορικά με τον συνδυασμό ivabradine με νιτρώδη και διυδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη. Η επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα της ivabradine σε συνδυασμό με διυδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

*Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια*

Η καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι σταθερή, πριν εξεταστεί η χορήγηση της ivabradine. Το Implicor πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατάταξης IV κατά ΝΥΗΑ, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό.

*Εγκεφαλικό επεισόδιο*

Η χρήση του Implicor δεν συνιστάται αμέσως μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία γι' αυτές τις περιπτώσεις, με ivabradine.

*Οπτική λειτουργία*

Η Ivabradine επηρεάζει τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς (βλ. παράγραφο 5.1). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικής επίδρασης της ivabradine στον αμφιβληστροειδή, αλλά δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις της μακροχρόνιας αγωγής με ivabradine πέραν του ενός έτους στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς. Αν εμφανιστεί μη αναμενόμενη επιδείνωση της οπτικής λειτουργίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να λαμβάνεται σε ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Προφυλάξεις για τη χρήση

*Διακοπή της αγωγής*

Πρέπει να αποφεύγεται η αιφνίδια διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να ακολουθείται άμεσα από τη λήψη metoprolol ως μεμονωμένου συστατικού, εξασφαλίζοντας ότι ο ασθενής διατηρείται στη βέλτιστη δόση metoprolol. Η λήψη ivabradine μπορεί να διακοπεί, εάν χρειάζεται. Η δόση της metoprolol ως μεμονωμένου συστατικού πρέπει να μειώνεται σταδιακά, ιδανικά σε διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων, ενώ να ξεκινά ταυτόχρονα η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας, εάν χρειάζεται. Εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα, η δόση πρέπει να μειωθεί πιο αργά.

*Ασθενείς με υπόταση*

Τα στοιχεία που υπάρχουν για ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπόταση, που λαμβάνουν αγωγή με ivabradine, είναι περιορισμένα και, επομένως, το Implicor πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Το Implicor αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) (βλ. παράγραφο 4.3).

*Κολπική μαρμαρυγή – Καρδιακές αρρυθμίες*

Δεν υπάρχουν στοιχεία κινδύνου εμφάνισης (υπερβολικής) βραδυκαρδίας, κατά την επαναφορά του φλεβοκομβικού ρυθμού, όταν ξεκινά η φαρμακολογική καρδιοανάταξη, σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ivabradine. Εντούτοις, λόγω απουσίας εκτεταμένων στοιχείων, το ενδεχόμενο μη επείγουσας καρδιοανάταξης με συνεχές ρεύμα θα πρέπει να εξετάζεται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ivabradine.

*Χρήση σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT*

Η χρήση Implicor σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση.

Η μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας, που προκαλείται από την ivabradine, μπορεί να επιδεινώσει την επιμήκυνση του διαστήματος QT, το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αρρυθμίες, ειδικότερα την κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes).

*Υπερτασικοί ασθενείς που χρειάζονται αλλαγές στην αντιυπερτασική αγωγή τους*

Στη μελέτη SHIFT, περισσότεροι ασθενείς εκδήλωσαν επεισόδια αυξημένης αρτηριακής πίεσης ενώ ακολουθούσαν αγωγή με ivabradine (7,1%), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (6,1%). Τα επεισόδια αυτά ήταν πιο συχνά αμέσως μετά την αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής, ήταν παροδικά και δεν επηρέασαν τη θεραπευτική δράση της ivabradine. Όταν πραγματοποιούνται αλλαγές στη θεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με ivabradine, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται ανά τακτά διαστήματα.

*Βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια*

Αν και η metoprolol είναι καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Εάν χρειάζεται, χορηγούνται ταυτόχρονα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα που διεγείρουν εκλεκτικά τους υποδοχείς β2, για παράδειγμα, όπως η τερβουταλίνη. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη διεγέρτη των υποδοχέων β2, μπορεί να χρειάζεται ορισμένες φορές προσαρμογή της δόσης.

*Σοβαρή περιφερειακή αρτηριοπάθεια*

Σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές περιφερειακής αρτηριοπάθειας (νόσος ή σύνδρομο Raynaud, αρτηρίτιδα ή χρόνια αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων), οι β-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με Implicor και να τιτλοποιούνται τα μεμονωμένα συστατικά. Ένας καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής με μερική αγωνιστική δραστηριότητα είναι προτιμότερος και πρέπει να χορηγείται με προσοχή.

*Φαιοχρωμοκύττωμα*
Όταν είναι γνωστή η παρουσία ή υπάρχει υποψία φαιοχρωμοκυττώματος, οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται πάντα σε συνδυασμό με έναν α-αποκλειστή.

*Διαβητικοί ασθενείς*

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται Implicor σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά δισκία. Συνιστάται να ενημερώνονται οι διαβητικοί ασθενείς ότι οι β-αποκλειστές μπορεί να συγκαλύψουν την υπογλυκαιμική ταχυκαρδία. Ωστόσο, άλλα σημεία υπογλυκαιμίας, όπως ζάλη και εφίδρωση, δεν καταστέλλονται απαραίτητα και μπορεί να εκδηλωθεί αυξημένη εφίδρωση.

*Στηθάγχη Prinzmetal*

Οι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των κρίσεων, σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal. Η χρήση ενός καρδιοεκλεκτικού β1-αποκλειστή είναι δυνατή σε ήπιες και σχετικές μορφές, με την προϋπόθεση ότι χορηγείται με αγγειοδιασταλτικό.

*Ψωρίαση*

Έχει αναφερθεί επιδείνωση της ψωρίασης με β-αποκλειστές. Οι ασθενείς με ψωρίαση ή ιστορικό ψωρίασης πρέπει να λαμβάνουν β-αποκλειστές μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους έναντι του κινδύνου.

*Θυροτοξίκωση*
Οι β-αποκλειστές μπορεί να συγκαλύψουν τα συμπτώματα θυροτοξίκωσης.

*Γενική αναισθησία*

Η μακροχρόνια αγωγή με β-αποκλειστές δεν πρέπει κατά κανόνα να διακόπτεται πριν από μείζονα χειρουργική επέμβαση. Η μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να ανταποκρίνεται στην αδρενεργική διέγερση μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους της γενικής αναισθησίας και των χειρουργικών επεμβάσεων. Πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση που απαιτεί γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται εάν ο ασθενής ακολουθεί αγωγή με β-αποκλειστή. Εάν κριθεί απαραίτητο να διακοπεί ο β-αποκλειστής πριν τη χειρουργική επέμβαση, αυτό πρέπει να γίνει σταδιακά και να έχει ολοκληρωθεί περίπου 48 ώρες πριν τη γενική αναισθησία.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, αφού μια υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής συχνότητας μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή παροχή αίματος σε ζωτικά όργανα, όταν ακολουθείται αγωγή με β-αποκλειστές.

*Αλλεργικές αντιδράσεις*

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία απευαισθητοποίησης, καθώς υπάρχει κίνδυνος σοβαρότερων αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Η metoprolol μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε αλλεργιογόνα και τη βαρύτητα των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων. Η θεραπεία με αδρεναλίνη δεν έχει πάντα την επιθυμητή θεραπευτική δράση σε όλους τους ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με β-αποκλειστές (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ metoprolol και ivabradine, σε μελέτη αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Παρακάτω δίνονται πληροφορίες για αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα, γνωστές για τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

*Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης*

Σχετικά με την ivabradine

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως αζολικά αντιμυκητιασικά (κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη από του στόματος, ζοσαμυκίνη, τελιθρομυκίνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (νελφιναβίρη, ριτοναβίρη) και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 κετοκοναζόλη (200 mg μία φορά την ημέρα) και ζοσαμυκίνη (1 g δύο φορές την ημέρα) αύξησαν τη μέση έκθεση της ivabradine στο πλάσμα κατά 7 έως 8 φορές.

Σχετικά με την ivabradine και τη metoprolol

* Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς έδειξαν ότι ο συνδυασμός της ivabradine με τους παράγοντες διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη, που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης της ivabradine (αύξηση της AUC κατά 2 έως 3 φορές) και επιπλέον τη μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 5 bpm. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ivabradine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
* Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, όπως βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που χορηγούνται ενδοφλεβίως, μπορεί να αυξήσουν την κατασταλτική επίδραση των β-αποκλειστών στην αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και την κολποκοιλιακή επαγωγή. Μπορεί να εκδηλωθεί αύξηση της αρνητικής ινότροπης και χρονότροπης δράσης, επομένως, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με β-αποκλειστές (βλ. παράγραφο 4.3).

*Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση*

Σχετικά με την ivabradine

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

* Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, μπεπριδίλη, σοταλόλη, ιβουτιλίδη, αμιωδαρόνη)
* Μη καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα, που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. πιμοζίδη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη, μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη, σιζαπρίδη, ερυθρομυκίνη με ενδοφλέβια χορήγηση)

Η ταυτόχρονη χορήγηση καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QT με ivabradine πρέπει να αποφεύγεται, γιατί μπορεί η επιμήκυνση του QT να επιδεινωθεί από τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

* Χυμός γκρέιπφρουτ: η έκθεση στην ivabradine διπλασιάστηκε μετά από συγχορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ. Επομένως, πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ.

Σχετικά με τη metoprolol

Οι ακόλουθοι συνδυασμοί με metoprolol πρέπει να αποφεύγονται:

* Παράγωγα βαρβιτουρικού οξέος: Τα βαρβιτουρικά (που έχουν μελετηθεί για τη πεντοβαρβιτάλη) προάγουν τον μεταβολισμό της metoprolol μέσω ενζυμικής επαγωγής. Με τη φαινοβαρβιτάλη έχουν παρατηρηθεί μειωμένες συγκεντρώσεις metoprolol στο πλάσμα, με μειωμένες κλινικές επιδράσεις (ταχύτερος ηπατικός μεταβολισμός).
* Κεντρικά δρώντες αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. κλονιδίνη).
* Μπορεί να εκδηλωθεί σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, εάν διακοπεί αιφνίδια η αγωγή με κεντρικά δρώντες αντιυπερτασικούς παράγοντες. Να αποφεύγεται η αιφνίδια διακοπή των κεντρικά δρώντων αντιυπερτασικών παραγόντων. Η αιφνίδια απόσυρση, ιδιαίτερα εάν γίνει πριν τη διακοπή του β-αποκλειστή, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο «υπέρτασης λόγω αναζωπύρωσης».
* Η ταυτόχρονη χορήγηση κλονιδίνης με μη εκλεκτικό β-αποκλειστή και πιθανά και με εκλεκτικό β-αποκλειστή αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης λόγω αναζωπύρωσης. Εάν χορηγείται ταυτόχρονα κλονιδίνη, η χορήγησή της πρέπει να συνεχιστεί για κάποιο διάστημα, μετά τη διακοπή του β-αποκλειστή.
* Αντιαρρυθμικοί παράγοντες κατηγορίας 1 (π.χ. κινιδίνη, τοκαϊνίδη, προκαϊναμίδη, αιμαλίνη, αμιωδαρόνη, φλεκαϊνίδη και δισοπυραμίδη).

Οι β-αποκλειστές μπορεί να ενισχύσουν την αρνητική ινότροπη δράση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων και τη δράση τους στον χρόνο κολπική επαγωγής. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα φλεβοκομβική δυσλειτουργία, η ταυτόχρονη χορήγηση αμιωδαρόνης μπορεί να προκαλέσει επιπρόσθετες ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις, όπως βραδυκαρδία, κολπική ανακοπή και κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Η αμιωδαρόνη έχει εξαιρετικά μακρά ημιπερίοδο ζωής (περίπου 50 ημέρες), που σημαίνει ότι οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν πολύ καιρό μετά τη διακοπή του σκευάσματος. Αντιαρρυθμικά, όπως κινιδίνη, τοκαϊνίδη, προκαϊναμίδη, αιμαλίνη, αμιωδαρόνη, φλεκαϊνίδη και δισοπυραμίδη, μπορεί να ενισχύουν τη δράση της metoprolol στην καρδιακή συχνότητα και την κολποκοιλιακή επαγωγή.

*Ταυτόχρονη χορήγηση με προφυλάξεις*

Σχετικά με την ivabradine

* Διουρητικά που μειώνουν το κάλιο (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης): η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμιών. Καθώς η ivabradine μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, το αποτέλεσμα του συνδυασμού υποκαλιαιμίας και βραδυκαρδίας αποτελεί παράγοντα προδιάθεσης για την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που, είτε λόγω συγγενούς ανωμαλίας, είτε λόγω πρόκλησης από κάποια ουσία, εμφανίζουν παρατεταμένο το διάστημα QT.
* Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: η ταυτόχρονη χορήγηση ivabradine με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη) μπορεί να επιτραπεί με δόση έναρξης τα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και εφόσον η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας είναι μεγαλύτερη από 70 bpm, με παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας.
* Επαγωγείς του CYP3A4: οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, φαινυτοΐνη, *Hypericum perforatum* [St John’s Wort]) μπορεί να μειώσουν την έκθεση και τη δραστικότητα της ivabradine. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 μπορεί να απαιτεί προσαρμογή της δόσης της ivabradine. Έχει αποδειχτεί ότι ο συνδυασμός ivabradine 10 mg δύο φορές την ημέρα με St John’s Wort υποδιπλασιάζει την AUC της ivabradine. Η λήψη St John’s Wort πρέπει να περιορίζεται κατά την αγωγή με ivabradine.

Σχετικά με τη metoprolol

Η metoprolol χρησιμεύει ως υπόστρωμα του CYP2D6, ισοενζύμου του κυτοχρώματος P 450.

Ουσίες ενζυμικής επαγωγής ή αναστολής μπορούν να επηρεάσουν τη συγκέντρωση metoprolol στο πλάσμα.

- Η ριφαμπικίνη μειώνει τη συγκέντρωση metoprolol στο πλάσμα.

- Η σιμετιδίνη, το αλκοόλ και η υδραλαζίνη μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση metoprolol στο πλάσμα. Η metoprolol μεταβολίζεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, μέσω του ηπατικού ενζυμικού κυτοχρώματος CYP 2D6 (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

- Ουσίες με ανασταλτική δράση στο CYP 2D6, π.χ. εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως παροξετίνη, φλουοξετίνη και σερτραλίνη, καθώς και διφαινυδραμίνη, υδροξυχλωροκίνη, σελεκοξίμπη, τερμπιναφίνη , νευροληπτικά (π.χ. χλωρπρομαζίνη, τριφλουπρομαζίνη, χλωρπροθιξένη) και πιθανά προπαφαινόνη μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της metoprolol στο πλάσμα.

Ανασταλτική δράση στο CYP 2D6 έχει επίσης αναφερθεί για την αμιωδαρόνη και την κινιδίνη (αντιαρρυθμικά).

Η metoprolol μπορεί να μειώσει την κάθαρση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. λιδοκαΐνη).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές, η βραδυκαρδιακή δράση ενισχύεται από εισπνεόμενα αναισθητικά.

Κατά την έναρξη αγωγής με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, σε ασθενείς που λαμβάνουν metoprolol, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης metoprolol:

* Τα νιτρώδη μπορεί να αυξήσουν την υποτασική δράση της metoprolol
* Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας (διγοξίνη)

Οι γλυκοσίδες δακτυλίτιδας σε συνδυασμό με β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τον χρόνο κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και να προκαλέσουν βραδυκαρδία.

* β-αποκλειστές (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες) ή αναστολείς της ΜΑΟ

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα metoprolol και άλλους β-αποκλειστές (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες) ή αναστολείς της ΜΑΟ πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η ταυτόχρονη χορήγηση με β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία και ενισχυμένη υποτασική δράση.

* Αδρεναλίνη: εάν, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, χορηγηθεί αδρεναλίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές, οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές έχουν πολύ μικρότερη επίδραση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης απ’ ό,τι οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
* Παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα

Η ταυτόχρονη χορήγηση παρασυμπαθομιμητικών μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνια βραδυκαρδία.

* Μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις/αντιρευματικοί παράγοντες (ΜΣΑΦ)

Η ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η ινδομεθακίνη, μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση της metoprolol.

* Ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία

Η metoprolol μπορεί να αυξήσει την υπογλυκαιμική δράση τους και να συγκαλύψει τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Σε αυτή την περίπτωση, χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού δισκίου.

*Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπ’ όψιν*

Σχετικά με την ivabradine

Ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν έχουν καταδείξει κλινικά σημαντική επίδραση των ακολούθων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ivabradine: αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη), σιλδεναφίλη, αναστολείς της HMG CoA ρεδουκτάσης (σιμβαστατίνη), διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη, λασιδιπίνη), διγοξίνη και βαρφαρίνη. Επιπλέον, δεν σημειώθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ivabradine στη φαρμακοκινητική της σιμβαστατίνης, αμλοδιπίνης, λασιδιπίνης, στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διγοξίνης, βαρφαρίνης και στη φαρμακοδυναμική της ασπιρίνης.

Σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ, τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα συνδυάστηκαν κανονικά με την ivabradine, χωρίς να παρατηρηθούν ανησυχητικές ενδείξεις: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές αγγειοτασίνης ΙΙ, β-αποκλειστές, διουρητικά, παράγοντες αντι-αλδοστερόνης, νιτρώδη μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης, αναστολείς HMG CoA ρεδουκτάσης, φιμπράτες, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιδιαβητικά από του στόματος, ασπιρίνη και άλλα αντι-αιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα.

Κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4)

H ivabradine μεταβολίζεται μόνο από το CYP3A4 και είναι πολύ ασθενής αναστολέας αυτού του κυτοχρώματος. Έχει αποδειχτεί ότι η ivabradine δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό και τις συγκεντρώσεις των άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 (ήπιων, μέτριων και ισχυρών αναστολέων) στο πλάσμα. Οι αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 τείνουν να αλληλεπιδρούν με την ivabradine και να επηρεάζουν τον μεταβολισμό και τη φαρμακοκινητική της, σε βαθμό κλινικά σημαντικό. Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν αποδείξει ότι οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα, ενώ οι επαγωγείς τις μειώνουν. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα μπορεί να συνδέονται με κίνδυνο υπερβολικής βραδυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σχετικά με τη metoprolol

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και νευροληπτικά: αυξημένη αντιυπερτασική δράση και κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης (αθροιστική δράση).

Μεφλοκίνη: Κίνδυνος υπερβολικής βραδυκαρδίας (αθροιστική βραδυκαρδιακή επίδραση).

Διπυριδαμόλη (ενδοφλέβια): αυξημένη αντιυπερτασική δράση.

Ουρολογικοί α-αποκλειστές (αλφουζοσίνη, δοξαζοσίνη, πραζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη): αυξημένη υποτασική δράση. Μεγαλύτερος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

Εργοταμίνη: Αύξηση της αγγειοσυσπαστικής δράσης.

Χαλαρωτικά των σκελετικών μυών: Μυοχαλαρωτικά τύπου κουραρίου (ενίσχυση του νευρομυϊκού αποκλεισμού).

Φλοκταφαινίνη: Οι β-αποκλειστές μπορεί να εμποδίσουν τις αντιρροπιστικές καρδιαγγειακές αντιδράσεις που συνδέονται με υπόταση ή καταπληξία που ενδεχομένως προκαλούνται από τη φλοκταφαινίνη.

Αντιόξινα: Έχει παρατηρηθεί αύξηση των συγκεντρώσεων metoprolol στο πλάσμα, όταν συγχορηγήθηκε με αντιόξινο παράγοντα.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σχετικά με την ivabradine

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει, κατά τη διάρκεια της αγωγής, να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.3).

Κύηση

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για τα συστατικά ξεχωριστά, η χρήση του Implicor αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία για τη χρήση της ivabradine σε εγκύους.

Μελέτες με ivabradine σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα και τερατογενετικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Επομένως, η ivabradine αντενδείκνυται κατά την κύηση.

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία (κάτω από 300 εκβάσεις κύησης) για τη χρήση της metoprolol σε εγκύους. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις της metoprolol, αναφορικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Η metoprolol πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση μόνο όταν είναι απολύτως αναγκαίο. Οι β-αποκλειστές μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου, αποβολή ή πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, τα έμβρυα και τα νεογέννητα μπορεί να επηρεαστούν από ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υπογλυκαιμία, βραδυκαρδία, υπόταση και δυσκολίες στην αναπνοή. Ο κίνδυνος καρδιακών και αναπνευστικών επιπλοκών είναι μεγαλύτερος κατά τη μεταγεννητική περίοδο. Στην περίπτωση χορήγησης αγωγής κατά την κύηση, πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση του εμβρύου και να συνεχίζεται για κάποιες ημέρες μετά τον τοκετό.

Γαλουχία

Το Implicor αντενδείκνυται κατά τη γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.3).

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ivabradine απεκκρίνεται στο γάλα. Οι γυναίκες που χρήζουν θεραπείας με ivabradine πρέπει να διακόπτουν τη γαλουχία και να επιλέγουν εναλλακτικό τρόπο διατροφής του παιδιού. Η συγκέντρωση της metoprolol στο μητρικό γάλα είναι τριπλάσια της ποσότητας που ανιχνεύεται στο πλάσμα της μητέρας.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα με τη χρήση Implicor.

Μελέτες σε αρουραίους, με ivabradine και metoprolol, δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα με τα μεμονωμένα συστατικά, η χρήση του Implicor μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η ivabradine μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι η ivabradine μπορεί να προκαλέσει παροδικά φωτεινά φαινόμενα (που συνίστανται κυρίως σε φωτοψίες). Τα φωτεινά φαινόμενα μπορεί να εκδηλωθούν σε συνθήκες όπου υπάρχουν αιφνίδιες μεταβολές της έντασης του φωτός, ιδιαίτερα κατά τη νυχτερινή οδήγηση. Η Ivabradine δεν επηρεάζει την ικανότητα χειρισμού μηχανών. Εντούτοις, σύμφωνα με τη μετεγκριτική εμπειρία, έχουν αναφερθεί περιστατικά διαταραγμένης ικανότητας οδήγησης λόγω οπτικών συμπτωμάτων.

Η metoprolol μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών των ασθενών. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι μπορεί να εκδηλωθούν πονοκέφαλοι, ζάλη ή κόπωση. Αυτές οι επιδράσεις πιθανά να ενισχύονται σε περίπτωση ταυτόχρονης κατανάλωσης αλκοόλ ή μετά από αλλαγή σε άλλο φαρμακευτικό προϊόν.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Το προφίλ ασφάλειας του Implicor, που παρουσιάζεται παρακάτω, βασίζεται στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων συστατικών.

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες αντιδράσεις με ivabradine, φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) και βραδυκαρδία, είναι δοσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι: βραδυκαρδία, εφιάλτες, πονοκέφαλος, υπνηλία, αϋπνία, ζάλη, αίσθημα παλμών, ορθοστατική υπόταση, κρύα άκρα, νόσος Raynaud, δύσπνοια λόγω προσπάθειας, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, έμετος, κόπωση και διαταραχή της libido.

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ivabradine και metoprolol χορηγούμενων μεμονωμένα και έχουν ταξινομηθεί με βάση το σύστημα MedRA ανά οργανικό σύστημα και με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA****Οργανικό σύστημα****Κατηγορία** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | **Συχνότητα** |
| **Ivabradine** | **Metoprolol** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** | Ηωσινοφιλία | Όχι συχνές | - |
| Θρομβοκυτοπενία | - | Σπάνιες |
| Λευκοπενία | - | Πολύ Σπάνιες |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | Επιδείνωση ψωρίασης | - | Όχι συχνές |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Υπερουριχαιμία | Όχι συχνές | - |
| Υπογλυκαιμία |  | Όχι συχνές |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | Κατάθλιψη | - | Όχι συχνές |
| Εφιάλτες, ανώμαλα όνειρα | - | Συχνές |
| Νευρικότητα | - | Σπάνιες |
| Άγχος | - | Σπάνιες |
| Σύγχυση | - | Όχι συχνές |
| Ψευδαισθήσεις | - | Όχι συχνές |
| Αποπροσωποποίηση | - | Πολύ Σπάνιες |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Κεφαλαλγία | Συχνές | Συχνές |
| Αμνησία | - | Πολύ Σπάνιες |
| Μειωμένη εγρήγορση, συνείδηση | - | Όχι συχνές |
| Υπνηλία | - | Συχνές |
| Αϋπνία | - | Συχνές |
| Ζάλη | Συχνές | Συχνές |
| Συγκοπή | Όχι συχνές\* | Σπάνιες |
| Παραισθησία | - | Όχι συχνές |
| Λήθαργος | - | Όχι συχνές |
| **Οφθαλμικές διαταραχές** | Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) | Πολύ συχνές | - |
| Θαμπή όραση | Συχνές | - |
| Οπτική διαταραχή  | Όχι συχνές\* | Σπάνιες |
| Ξηροφθαλμία | - | Πολύ Σπάνιες |
| Αίσθημα ξηρότητας στα μάτια  | - | Όχι συχνές |
| Ερεθισμός του οφθαλμού | - | Όχι συχνές |
| Δακρύρροια μειωμένη  | - | Σπάνιες |
| Διπλωπία | Όχι συχνές\* | - |
| Επιπεφυκίτιδα | - | Σπάνιες |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** | Ίλιγγος | Όχι συχνές | - |
| Εμβοές | - | Σπάνιες |
| Διαταραγμένη ακοή, υποακοΐα | - | Πολύ Σπάνιες |
| Κώφωση | - | Πολύ Σπάνιες |
| **Καρδιακές διαταραχές** | Βραδυκαρδία | Συχνές | Συχνές |
| Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1ου βαθμού (ΗΚΓ παρατεταμένο διάστημα PQ) | Συχνές | - |
| Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1ου βαθμού | - | Όχι συχνές |
| Κοιλιακές έκτακτες συστολές | Συχνές | - |
| Αίσθημα παλμών | Όχι συχνές | Συχνές |
| Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές | Όχι συχνές | - |
| Κολπική μαρμαρυγή | Συχνές | - |
| Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου βαθμού | Πολύ Σπάνιες | - |
| Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3ου βαθμού | Πολύ Σπάνιες | - |
| Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου | Πολύ Σπάνιες | - |
| Καρδιακή ανεπάρκεια | - | Όχι συχνές |
| Καρδιογενής καταπληξία  | - | Όχι συχνές |
| Επιδείνωση κρίσεων σε ασθενείς με στηθάγχη | - | Πολύ Σπάνιες |
| Αρρυθμίες | - | Σπάνιες |
| Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας | - | Σπάνιες |
| Θωρακικό άλγος | - | Όχι συχνές |
| **Αγγειακές διαταραχές** | Αρρύθμιστη αρτηριακή πίεση  | Συχνές | - |
| Υπόταση (πιθανά λόγω βραδυκαρδίας) | Όχι συχνές\* | - |
| Ορθοστατική υπόταση (με συγκοπτικό επεισόδιο) | - | Συχνές |
| Κρύα άκρα | - | Συχνές |
| Νόσος Raynaud | - | Συχνές |
| Ξηρά γάγγραινα (σε ασθενείς με προϋπάρχουσες βαριές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές)  | - | Πολύ Σπάνιες |
| Διαλείπουσα χωλότητα | - | Όχι συχνές |
| Μειωμένη αρτηριακή πίεση | - | Όχι συχνές |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου** | Δύσπνοια | Όχι συχνές | - |
| Βρογχόσπασμος (και σε ασθενείς χωρίς αποφρακτική πνευμονοπάθεια) | - | Όχι συχνές |
| Ρινίτιδα | - | Σπάνιες |
| Δύσπνοια προσπαθείας | - | Συχνές |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Ναυτία | Όχι συχνές | Συχνές |
| Δυσκοιλιότητα | Όχι συχνές | Συχνές |
| Διάρροια | Όχι συχνές | Συχνές |
| Κοιλιακό άλγος | Όχι συχνές\* | Συχνές |
| Έμετος | - | Συχνές |
| Ξηροστομία | - | Σπάνιες |
| Δυσγευσία | - | Σπάνιες |
| Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση | - | Πολύ Σπάνιες |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | Ηπατίτιδα | - | Πολύ Σπάνιες |
| Μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας  | - | Σπάνιες |
| Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία | - | Σπάνιες |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού** | Αγγειοοίδημα | Όχι συχνές\* | - |
| Εξάνθημα | Όχι συχνές\* | Όχι συχνές |
| Δυστροφικό δέρμα | - | Όχι συχνές |
| Ερύθημα | Σπάνιες\* | - |
| Κνησμός | Σπάνιες\* | - |
| Κνίδωση | Σπάνιες\* | Όχι συχνές |
| Υπεριδρωσία | - | Όχι συχνές |
| Αλωπεκία  | - | Σπάνιες |
| Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας | - | Πολύ Σπάνιες |
| Ψωρίαση, ψωριασιόμορφο εξάνθημα  | - | Όχι συχνές |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού** | Μυϊκοί σπασμοί | Όχι συχνές | Σπάνιες |
| Αρθραλγία | - | Πολύ Σπάνιες |
| Μυϊκή αδυναμία | - | Σπάνιες |
| Μυϊκές κράμπες | - | Όχι συχνές |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | Εξασθένηση (πιθανά λόγω βραδυκαρδίας) | Όχι συχνές\* | - |
| Κόπωση | Όχι συχνές\* | Πολύ συχνές |
| Αίσθημα κακουχίας (πιθανά λόγω βραδυκαρδίας)  | Σπάνιες\* | - |
| Οίδημα | - | Όχι συχνές |
| Αύξηση σωματικού βάρους | - | Όχι συχνές |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Αυξημένη κρεατινίνη αίματος | Όχι συχνές | - |
| ΗΚΓ παρατεταμένο διάστημα QT | Όχι συχνές | - |
| Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών | - | Σπάνιες |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | Σεξουαλική δυσλειτουργία/ανικανότητα |  | Σπάνιες |
| Διαταραχή της γενετήσιας ορμής | - | Συχνές  |
| Νόσος Peyronie | - | Πολύ Σπάνιες |

\*Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) αναφέρθηκαν από το 14,5% των ασθενών και περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα, σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου. Πυροδοτούνται, συνήθως, από αιφνίδιες διακυμάνσεις της έντασης του φωτός. Οι φωτοψίες μπορεί, επίσης, να περιγράφονται ως άλως, διάσπαση εικόνας (φαινόμενο στροβοσκοπίου ή καλειδοσκοπίου), λαμπρό χρωματιστό φως ή πολλαπλά είδωλα (διατήρηση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή). Οι φωτοψίες ξεκινούν συνήθως μέσα στους πρώτους δύο μήνες της αγωγής και, μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να επαναλαμβάνονται. Οι φωτοψίες αναφέρθηκαν ως ήπιας έως μέτριας έντασης. Όλες οι φωτοψίες υποχώρησαν κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή, με την πλειονότητα (77,5%) να έχει υποχωρήσει κατά τη διάρκεια της αγωγής. Λιγότερο από το 1% των ασθενών άλλαξε τις καθημερινές του συνήθειες ή διέκοψε την αγωγή για τις φωτοψίες.

Βραδυκαρδία αναφέρθηκε από το 3,3% των ασθενών, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 2 με 3 μήνες αγωγής. Το 0,5% των ασθενών εκδήλωσε σοβαρή βραδυκαρδία κάτω από ή ίση με 40 bpm.

Στη μελέτη SIGNIFY παρατηρήθηκε κολπική μαρμαρυγή στο 5,3% των ασθενών που λάμβαναν ivabradine, σε σύγκριση με 3,8% της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Σε μετα-ανάλυση όλων των Φάσης ΙΙ/ΙΙΙ διπλά τυφλών ελεγχόμενων κλινικών μελετών, διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, όπου συμπεριλήφθηκαν πάνω από 40.000 ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν 4,86% στους ασθενείς που έλαβαν ivabradine, συγκριτικά με 4,08% στους μάρτυρες ελέγχου, που αντιστοιχεί σε αναλογία κινδύνου 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες υπερδοσολογίας με το Implicor στον άνθρωπο.

*Συμπτώματα*

Σχετικά με την ivabradine

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και παρατεταμένη βραδυκαρδία.

Σχετικά με τη metoprolol

Δηλητηρίαση, που οφείλεται σε υπερδοσολογία της metoprolol μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση, κολπική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενή καταπληξία, καρδιακή ανακοπή, βρογχόσπασμο, διαταραχή της συνείδησης, κώμα, ναυτία, έμετο και κυάνωση.

Ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, αντιυπερτασικών, κινιδίνης ή βαρβιτουρικών μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα.

Οι πρώτες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας συνήθως εμφανίζονται 20 λεπτά έως δύο ώρες μετά από τη λήψη του φαρμάκου.

*Αντιμετώπιση*Εκτός από τα γενικά μέτρα (π.χ. πλύση στομάχου που πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσα σε 4 ώρες μετά τη λήψη και, σε περίπτωση σοβαρής δηλητηρίασης, ενεργός άνθρακας), οι ασθενείς πρέπει να μεταφέρονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, όπου μπορούν να ελεγχθούν οι ζωτικές παράμετροι και, εάν χρειάζεται, να αποκατασταθούν.

Η σοβαρή βραδυκαρδία πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά. Σε περίπτωση βραδυκαρδίας με ασθενή αιμοδυναμική ανοχή, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση συμπτωματικής αγωγής που θα περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα β-διέγερσης, όπως η ισοπρεναλίνη. Μπορεί να εφαρμοστεί προσωρινή καρδιακή ηλεκτρική βηματοδότηση, εάν απαιτείται.

Πιθανά αντίδοτα στη metoprolol είναι η ορσιπρεναλίνη (0,5 - 1 mg) i.v., η ατροπίνη 0,5 έως 2mg i.v. και αρχικά γλυκογόνο 1 - 5 mg (max. 10 mg) i.v. Επιπλέον, μπορούν να χορηγηθούν β-συμπαθομιμητικοί παράγοντες, με τις ακριβείς δόσεις να εξαρτώνται από το βάρος σώματος και τη δράση (π.χ. δοβουταμίνη, ισοπρεναλίνη, ορσιπρεναλίνη και αδρεναλίνη). Η δοσολογία μπορεί να χρειάζεται να είναι μεγαλύτερη των συνιστώμενων θεραπευτικών επιπέδων.

Αργή ενδοφλέβια χορήγηση διαζεπάμης συνιστάται στην περίπτωση σπασμών.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: {Κατηγορία}, Κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα αποδοθεί.

Ivabradine

Μηχανισμός δράσης

Η ivabradine είναι αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος *Ι*f του καρδιακού βηματοδότη, το οποίο ελέγχει την αυτόματη διαστολική εκπόλωση στον φλεβόκομβο και ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα. Οι καρδιακές επιδράσεις είναι ειδικές για τον φλεβόκομβο, χωρίς επίδραση στους χρόνους ενδοκολπικής, κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής, ούτε στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή την κοιλιακή επαναπόλωση. Η ivabradine μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με το αμφιβληστροειδικό ρεύμα *Ι*h που μοιάζει πολύ με το καρδιακό *Ι*f. Συμμετέχει στη χρονική διακριτική ικανότητα του οπτικού συστήματος, περιορίζοντας την αμφιβληστροειδική απόκριση σε ερεθίσματα έντονου φωτός. Κάτω από συνθήκες πυροδότησης (π.χ. ταχείες μεταβολές της φωτεινότητας), η μερική αναστολή του *Ι*h από την ivabradine προκαλεί τα φωτεινά φαινόμενα που μπορεί να εμφανίζουν περιστασιακά οι ασθενείς. Τα φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κύρια φαρμακοδυναμική ιδιότητα της ivabradine στους ανθρώπους είναι η ειδική δοσοεξαρτώμενη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η ανάλυση της μείωσης της καρδιακής συχνότητας με δόσεις έως 20 mg δύο φορές την ημέρα υποδεικνύει μία τάση προς εμφάνιση επιπέδου κόρου (πλατώ), η οποία συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής βραδυκαρδίας κάτω από 40 bmp (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις συνήθεις συνιστώμενες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας είναι περίπου 10 bmp σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού φορτίου έργου και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η ivabradine δεν επηρεάζει την ενδοκαρδιακή αγωγή, τη συσταλτικότητα (απουσία αρνητικής ινότροπης δράσης) ή την κοιλιακή επαναπόλωση:

* σε κλινικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, η ivabradine δεν είχε καμιά επίδραση στους χρόνους κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής ή στα διορθωμένα διαστήματα QT
* σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [ΚΕΑΚ] μεταξύ 30 και 45%), η ivabradine δεν είχε καμιά βλαβερή επίδραση στο ΚΕΑΚ.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ivabradine μελετήθηκε σε πέντε διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (τρεις έναντι placebo και από μία έναντι ατενολόλης και αμλοδιπίνης). Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν συνολικά 4.111 ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, εκ των οποίων οι 2.617 έλαβαν ivabradine.

Η ivabradine 5 mg δύο φορές ημερησίως αποδείχτηκε αποτελεσματική στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης μέσα σε 3 έως 4 εβδομάδες αγωγής. Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε με τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Συγκεκριμένα, το επιπρόσθετο όφελος πάνω από τα 5 mg δύο φορές την ημέρα τεκμηριώθηκε σε ελεγχόμενη μελέτη αναφοράς έναντι ατενολόλης: η συνολική διάρκεια άσκησης κατά την ύφεση αυξήθηκε περίπου κατά 1 λεπτό μετά από ένα μήνα αγωγής με 5 mg δύο φορές την ημέρα και βελτιώθηκε περαιτέρω κατά σχεδόν 25 δευτερόλεπτα μετά από επιπλέον διάστημα 3 μηνών με υποχρεωτική τιτλοποίηση στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Στη μελέτη αυτή, τα αντιστηθαγχικά και αντι-ισχαιμικά οφέλη της ivabradine επιβεβαιώθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα των 5 και των 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ήταν σταθερή σε όλες τις μελέτες, όσον αφορά τις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης (συνολική διάρκεια άσκησης, χρόνος έως την εκδήλωση περιοριστικής στηθάγχης, χρόνος έως την εκδήλωση στηθάγχης και χρόνος έως την κατάσπαση του διαστήματος ST κατά 1 mm) και συνδέθηκε με μείωση κατά 70% περίπου του ποσοστού στηθαγχικών κρίσεων. Η χορήγηση ivabradine δύο φορές την ημέρα παρείχε ομοιόμορφη αποτελεσματικότητα καθ’ όλο το 24ωρο.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 889 ασθενείς, η ivabradine που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ατενολόλη 50 mg μία φορά ημερησίως (o.d) έδειξε επιπλέον αποτελεσματικότητα σε όλες τις παραμέτρους ΔΚ στο κατώτερο σημείο της δραστικότητας του φαρμάκου (12ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση).

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 725 ασθενείς, η ivabradine δεν έδειξε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα, όταν συνδυάστηκε με αμλοδιπίνη 10 mg o.d. στη φάση ύφεσης της δραστικότητας του φαρμάκου (12 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος), ενώ αντίθετα καταδείχθηκε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα στη φάση αιχμής (3-4 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος).

Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη 1277 ασθενών, η ivabradine απέδειξε στατιστικά σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα αναφορικά με την ανταπόκριση στην αγωγή (που ορίζεται ως μείωση κατά 3 τουλάχιστον φορές των στηθαγχικών κρίσεων ανά εβδομάδα ή/και αύξηση του χρόνου κατάσπασης του διαστήματος ST κατά 1 mm κατά τουλάχιστον 60 s στη διάρκεια δοκιμασίας κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα), επιπλέον της αμλοδιπίνης 5 mg o.d. ή της νιφεδιπίνης GITS 30 mg o.d., κατά την ύφεση της δράσης του φαρμάκου (12 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση ivabradine), σε διάστημα θεραπευτικής αγωγής 6 εβδομάδων (OR = 1,3, 95% CI [1,0–1,7] p=0,012). Η ivabradine δεν επιδεικνύει επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα σε δευτερεύοντα τελικά σημεία των παραμέτρων της δοκιμασίας κόπωσης κατά την ύφεση της δράσης του φαρμάκου, ενώ αποδείχτηκε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα κατά την αιχμή (3-4 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση ivabradine).

Η αποτελεσματικότητα της ivabradine διατηρήθηκε πλήρως καθ’ όλο το τρίμηνο ή τετράμηνο διάστημα αγωγής, στις μελέτες αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις φαρμακολογικής ανοχής (απώλεια αποτελεσματικότητας), κατά τη διάρκεια της αγωγής, ούτε φαινόμενα αναζωπύρωσης (rebound), κατά την αιφνίδια διακοπή της αγωγής. Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική δράση της ivabradine συνδέθηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της καρδιακής συχνότητας και σημαντική μείωση του γινομένου συχνότητας-πίεσης (καρδιακή συχνότητα x συστολική αρτηριακή πίεση), σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και την περιφερική αγγειακή αντίσταση ήταν πολύ μικρές και όχι κλινικά σημαντικές.

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ivabradine για τουλάχιστον ένα έτος (n=713), διαπιστώθηκε ότι διατηρείται η μείωση της καρδιακής συχνότητας. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης ή των λιπιδίων.

Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ivabradine διατηρήθηκε στους διαβητικούς ασθενείς (n=457), με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας, συγκριτικά με τον συνολικό πληθυσμό.

Μια μεγάλη μελέτη έκβασης, η BEAUTIFUL, πραγματοποιήθηκε σε 10.917 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ <40%), σε συνδυασμό με τη βέλτιστη θεραπεία υποβάθρου και με το 86,9% των ασθενών να λαμβάνουν β-αποκλειστές. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νοσηλεία για νέα εμφάνιση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου στην ομάδα της ivabradine, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος ivabradine : εικονικό φάρμακο 1,00, p=0,945).

Σε μία post-hoc υποομάδα ασθενών με συμπτωματική στηθάγχη κατά την τυχαιοποίηση (n=1507), δεν εξακριβώθηκε κάποιο σήμα που αφορούσε την ασφάλεια, όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο, τη νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή την καρδιακή ανεπάρκεια (ivabradine 12,0% έναντι εικονικού φαρμάκου 15,5%, p=0,05).

Μία μεγάλη μελέτη έκβασης, η SIGNIFY, πραγματοποιήθηκε σε 19.102 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χωρίς κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΕΑΚ > 40%), επιπρόσθετα της βέλτιστης τυπικής αγωγής. Χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικό σχήμα υψηλότερο της εγκεκριμένης δοσολογίας για τη νόσο [εναρκτήρια δόση 7,5 mg b.i.d. (5 mg b.i.d, εάν ηλικία ≥ 75 ετών) και τιτλοποίηση έως 10 mg b.i.d]. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν καρδιαγγειακός θάνατος ή μη μοιραίο ΕΜ. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη συχνότητα του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου μεταξύ των ομάδων ivabradine και εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,08, p=0,197). Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 17,9 % των ασθενών της ομάδας ivabradine (2,1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ισχυρούς αναστολείς του CYP 3A4 έλαβε το 7,1% των ασθενών, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Παρατηρήθηκε μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου σε προκαθορισμένη υπο-ομάδα ασθενών με στηθάγχη κατηγορίας ΙΙ κατά CCS ή υψηλότερης κατά την έναρξη (n=12049) (ετήσια ποσοστά 3,4% έναντι 2,9%, σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,18, p=0,018), αλλά όχι στην υπο-ομάδα του συνολικού πληθυσμού με στηθάγχη κατηγορίας ≥ I κατά CCS (n=14286) (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,11, p=0,110).

Η υψηλότερη της εγκεκριμένης δόσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη δεν ερμηνεύει πλήρως αυτά τα ευρήματα.

Metoprolol

Μηχανισμός δράσης

Η metoprolol είναι καρδιοεκλεκτικός β-αποκλειστής: προκαλεί αποκλεισμό των β1-αδρενεργικών υποδοχέων (που εντοπίζονται κυρίως στην καρδιά), σε δόσεις χαμηλότερες από αυτές που απαιτούνται για τον αποκλεισμό των β2-υποδοχέων (που εντοπίζονται κυρίως στους βρόγχους και τα περιφερικά αγγεία). Δεν έχει σταθεροποιητική δράση στην κυτταρική μεμβράνη, ούτε ασκεί ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση.

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η metoprolol μειώνει ή αναστέλλει τη δράση των κατεχολαμινών στην καρδιά, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του καρδιακού ρυθμού, της συσταλτικότητας και της καρδιακής παροχής. Η metoprolol ασκεί αντιυπερτασική δράση, τόσο σε όρθια όσο και σε ύπτια θέση. Μειώνει, επίσης, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που προκαλείται από την άσκηση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η metoprolol μειώνει τη συχνότητα και βαρύτητα των ισχαιμικών επεισοδίων και βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση. Αυτές οι θετικές επιδράσεις μπορεί να οφείλονται στις μειωμένες απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ως αποτέλεσμα της μείωσης της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Implicor σε όλες τις υπο-ομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού, για τη θεραπεία της ισχαιμικής στεφανιαίας νόσου (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το ποσοστό και η έκταση της απορρόφησης της ivabradine και της metoprolol από το Implicor δεν διαφέρουν σημαντικά από το αντίστοιχο ποσοστό και έκταση της απορρόφησης της ivabradine της metoprolol, όταν λαμβάνονται χωριστά ως μονοθεραπεία.

Ivabradine
Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ivabradine αποδεσμεύεται ταχέως από τα δισκία και είναι ιδιαίτερα υδατοδιαλυτή (>10 mg/ml). Η ivabradine είναι S-εναντιομερές χωρίς να έχει αποδειχθεί βιομετατροπή *in vivo*. Το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο της ivabradine έχει ταυτοποιηθεί ως ο κύριος ενεργός μεταβολίτης σε ανθρώπους.

*Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα*

Η ivabradine απορροφάται ταχέως και σχεδόν εξολοκλήρου μετά την από του στόματος χορήγηση, με τα ανώτερα επίπεδα στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μέσα σε 1 ώρα, κάτω από συνθήκες νηστείας. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι περίπου 40%, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου στα έντερα και το ήπαρ.

Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση κατά 1 ώρα περίπου και αυξάνει την έκθεση στο πλάσμα κατά 20 έως 30%. Συνιστάται η λήψη του δισκίου κατά τη διάρκεια των γευμάτων, για να μειώνεται η ατομική διακύμανση ως προς την έκθεση (βλ. παράγραφο 4.2).

*Κατανομή*
Η ivabradine συνδέεται κατά 70% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι σχεδόν 100 l σε ασθενείς. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χρόνια χορήγηση της συνιστώμενης δόσης των 5 mg δύο φορές την ημέρα είναι 22 ng/ml (CV=29%). Η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 10 ng/ml (CV=38%) σε σταθερή κατάσταση.

*Βιομετατροπή*
Η ivabradine μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και το έντερο με οξείδωση μέσω του κυτοχρώματος Ρ450 3Α4 (CYP3A4) μόνο. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης είναι το Ν-απομεθυλιωμένο παράγωγο (S 18982) με έκθεση περίπου 40% της αντίστοιχης του μητρικού μορίου. Ο μεταβολισμός αυτού του δραστικού μεταβολίτη εμπλέκει επίσης το CYP3A4. Η ivabradine παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια με το CYP3A4, δεν δείχνει σημεία κλινικά σημαντικής επαγωγής ή αναστολής του CYP3A4, συνεπώς θεωρείται απίθανο να μεταβάλλει τον μεταβολισμό ή τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP3A4. Αντίθετα, ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ivabradine στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

*Απομάκρυνση*
Η ivabradine απομακρύνεται με κύρια ημιπερίοδο ζωής 2 ωρών (70-75% της AUC) στο πλάσμα και αποτελεσματική ημιπερίοδο ζωής 11 ωρών. Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 400 ml/min και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 70 ml/min. Η απέκκριση των μεταβολιτών γίνεται από τα κόπρανα και τα ούρα σε παρόμοια έκταση. Περίπου το 4% της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

*Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα*

Η κινητική της ivabradine είναι γραμμική για ένα εύρος δόσης από του στόματος μεταξύ 0,5 και 24 mg.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

* Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα: δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές διαφορές (AUC και Cmax) μεταξύ ηλικιωμένων (> 65 ετών) ή υπερηλίκων ασθενών (> 75 ετών) και του συνολικού πληθυσμού (βλ. παράγραφο 4.2).
* Νεφρική διαταραχή: οι επιπτώσεις της νεφρικής διαταραχής (κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 60 ml/min) στη φαρμακοκινητική της ivabradine είναι ελάχιστες, σε σχέση με τη μικρή συμβολή της νεφρικής κάθαρσης (περίπου 20%) στη συνολική απομάκρυνση τόσο της ivabradine όσο και του κύριου μεταβολίτη της S18982 (βλ. παράγραφο 4.2).
* Ηπατική ανεπάρκεια: σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh έως 7), η αδέσμευτη AUC της ivabradine και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης ήταν περίπου 20% υψηλότερα από ό,τι σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν συμπεράσματα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

*Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ)*

Η ανάλυση της σχέσης ΦΚ/ΦΔ έδειξε ότι η καρδιακή συχνότητα μειώνεται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση των συγκεντρώσεων ivabradine και S18982 στο πλάσμα για δόσεις έως 15-20 mg δύο φορές την ημέρα. Σε υψηλότερες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας δεν είναι πλέον ανάλογη με τις συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα και τείνει προς ένα επίπεδο πλατώ. Υψηλές εκθέσεις σε ivabradine, που μπορούν να εμφανισθούν όταν η ivabradine χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική μείωση της καρδιακής συχνότητας, παρ’ ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μειωμένος με τους μέτριους αναστολείς CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Metoprolol

*Απορρόφηση και κατανομή*

Η metoprolol απορροφάται εξολοκλήρου μετά την από του στόματος δόση, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να σημειώνονται 1,5 - 2 ώρες μετά τη χορήγηση. Λόγω του εκτενούς μεταβολισμού πρώτης διόδου της metoprolol, η βιοδιαθεσιμότητα μίας από του στόματος δόσης είναι περίπου 50%. Η ταυτόχρονη κατανάλωση τροφής αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα κατά περίπου 30-40%. Μόνο ένα μικρό κλάσμα metoprolol (περίπου 5-10%) συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*Βιομετατροπή*
Η metoprolol μεταβολίζεται μέσω ηπατικής οξείδωσης. Έχει αποδειχτεί ότι οι τρεις γνωστοί κύριοι μεταβολίτες δεν ασκούν κλινικά σημαντική δράση β-αποκλεισμού.

Η metoprolol μεταβολίζεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, από το κυτόχρωμα (CYP) 2D6 του ηπατικού ενζύμου. Λόγω της πολυμορφίας του γονιδίου CYP 2D6, το ποσοστό μεταβολισμού ποικίλει ανάλογα με το άτομο. Τα άτομα με πτωχό μεταβολισμό (περίπου 7-8%) εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και βραδύτερη απομάκρυνση από τα άτομα με καλό μεταβολισμό.

*Απομάκρυνση*
Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι σταθερές και επαναλαμβανόμενες στα άτομα, εντούτοις πάνω από το 95% μίας από του στόματος δόσης αποβάλλεται στα ούρα. Περίπου το 5% της δόσης αποβάλλεται αμετάβλητο: σε μεμονωμένα περιστατικά φτάνει το 30%. Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης της metoprolol στο πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 3,5 ώρες (διάστημα 1-9 ωρών). Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 1 L/min.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

* Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα: Η φαρμακοκινητική της metoprolol στους ηλικιωμένους δεν διαφέρει σημαντικά, συγκριτικά με πληθυσμούς νεότερης ηλικίας.
* Ηπατική ανεπάρκεια: Αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και μειωμένη συνολική κάθαρση.
* Κύηση: Η metoprolol διαπερνά τον πλακούντα. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης της metoprolol στο αίμα του ομφάλιου λώρου προς το μητρικό αίμα είναι 1.
* Γαλουχία: Η metoprolol απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η μέση αναλογία συγκέντρωσης της metoprolol στο μητρικό γάλα προς το μητρικό αίμα είναι 3,7.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Ivabradine
Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας, καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έδειξαν επίδραση της ivabradine στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων. Όταν χορηγήθηκε αγωγή σε κυοφορούντα πειραματόζωα κατά την οργανογένεση, σε εκθέσεις πλησίον των θεραπευτικών δόσεων, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμβρύων με καρδιακές βλάβες στον αρουραίο και μικρός αριθμός εμβρύων με λιποδακτυλία στον κόνικλο.

Σε σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε ivabradine (δόσεις των 2, 7 ή 24 mg/kg/ημέρα) για ένα χρόνο, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες μεταβολές της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας, αλλά δεν συνδέθηκαν με οποιαδήποτε βλάβη των οφθαλμικών δομών. Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με τη φαρμακολογική δράση της ivabradine, η οποία σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή της με τα ενεργοποιούμενα κατά την υπερπόλωση αμφιβληστροειδικά ρεύματα *Ι*h, τα οποία παρουσιάζουν εκτεταμένες ομοιότητες με το ρεύμα *Ι*f του καρδιακού βηματοδότη.

Άλλες μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές μεταβολές.

Metoprolol

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας, καρκινογένεσης και τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή και ανάπτυξη. Σε μελέτη σκύλων, διάρκειας 3 μηνών, παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκίο*

Άμυλο, προζελατινοποιημένο (αραβοσίτου)

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Μαλτοδεξτρίνη

Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο (E551)

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

*Επικάλυψη λεπτού υμενίου*

Γλυκερόλη (E422)

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Τιτανίου διοξείδιο (E 171)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Θήκες (blister) PVC/PVDC/αλουμινίου συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά:

Ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 98 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιαλίδιο από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο με πώμα από πολυπροπυλένιο, που περιέχει αποξηραντικό:

Περιέκτης 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Τα μη χρησιμοποιηθέντα προϊόντα ή τα υπολείμματα που προέρχονται από αυτά πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους απαιτήσεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος

152 31 Χαλάνδρι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**