

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Arparial 50 mg/5 mg compresse rivestite con film
[Arparial 50 mg/7,5 mg compresse rivestite con film]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA


Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di metoprololo tartrato e 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina come cloridrato).


[Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di metoprololo tartrato e 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato).]

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film (50/5 mg), bianca, rotonda, di 8,5 mm di diametro, con "2" inciso su un lato e  sull'altro.

[Compressa rivestita con film (50/7,5 mg), bianca, oblunga, lunga 10,8 mm e larga 6,7 mm, con "4" inciso su un lato e  sull'altro.]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Arparial è indicato per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile come terapia di sostituzione in pazienti adulti con normale ritmo sinusale già controllato con metoprololo e ivabradina assunti contemporaneamente allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Arparial è di una compressa due volte al giorno, una la mattina ed una la sera.

Arparial deve essere utilizzato solamente in pazienti controllati con dosi stabili dei due monocomponenti somministrati in associazione, quando il metoprololo è a dose ottimale.

Si raccomanda che la decisione di titolare il trattamento sia presa dopo aver effettuato ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore, e che la titolazione venga fatta con i singoli componenti metoprololo e ivabradina, assicurando che il paziente sia mantenuto ad una dose ottimale di metoprololo e ivabradina.

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, la titolazione deve essere effettuata con i singoli componenti metoprololo e ivabradina, assicurandosi che il paziente sia tenuto ad una dose ottimale di metoprololo. Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca rimane al di sotto di 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.

Pazienti con danno renale

Non è necessario alcun adattamento della dose in pazienti con danno renale e clearance della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafo 5.2).

Arparial deve essere impiegato con cautela in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min.

Pazienti con compromissione epatica

Arparial può essere somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica.

È necessario prestare cautela quando il medicinale viene somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata.

Arparial è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Pazienti anziani

Arparial può essere somministrato con cautela a pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Arparial nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Arparial deve essere assunto per via orale due volte al giorno, durante i pasti. L'esposizione al metoprololo è aumentata quando viene somministrato insieme con il cibo (vedere paragrafo 5.2). Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che stanno assumendo metoprololo a digiuno e che passano all'assunzione di Arparial.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri beta-bloccanti (è possibile che si verifichi sensibilità crociata tra beta-bloccanti)
- Bradicardia sintomatica
- Shock cardiogeno
- Sindrome del nodo del seno (incluso il blocco seno-atriale)
- Blocco AV di 2° e 3° grado
- Infarto miocardico acuto o infarto miocardico acuto sospetto, complicato da bradicardia significativa, blocco cardiaco di primo grado, ipotensione sistolica (meno di 100mmHg) e/o grave insufficienza cardiaca
- Ipotensione grave (< 90/50 mmHg) o sintomatica
- Insufficienza cardiaca instabile o acuta
- Pazienti che sono sottoposti a terapia inotropica intermittente con agonisti dei recettori beta
- Portatori di pacemaker (frequenza cardiaca imposta esclusivamente dal pacemaker)
- Angina instabile
- Malattia vascolare periferica grave
- Feocromocitoma non trattato
- Grave insufficienza epatica
- Acidosi metabolica
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi dell'HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- In associazione con verapamil o diltiazem, moderati inibitori del CYP3A4 con proprietà di riduzione della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza, allattamento e donne in età fertile che non utilizzano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Assenza di benefici negli esiti clinici in pazienti con angina pectoris cronica stabile sintomatica

Arparial è indicato solo per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in quanto ivabradina non ha mostrato benefici sugli esiti cardiovascolari (ad esempio, infarto del miocardio o morte cardiovascolare) (vedere paragrafo 5.1).

Misurazione della frequenza cardiaca

Dato che la frequenza cardiaca può fluttuare considerabilmente nel tempo, quando si determina la frequenza cardiaca in pazienti sotto trattamento con ivabradina per i quali è stata decisa una titolazione del dosaggio, devono essere valutate ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. Quanto sopra si applica anche ai pazienti con una bassa frequenza cardiaca, in particolare quando la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50 bpm, o dopo una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2)

Aritmie cardiache

Ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione di aritmie cardiache e verosimilmente perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia (ovvero una tachicardia ventricolare o sopraventricolare). Arparial non è pertanto raccomandato nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che interferiscono con la funzione del nodo senoatriale.

Nei pazienti trattati con ivabradina, il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è aumentato (vedere paragrafo 4.8). La fibrillazione atriale è stata riportata più comunemente nei pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone o potenti antiaritmici di classe I. Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici nei pazienti trattati con Arparial per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi della fibrillazione atriale e devono essere avvisati di contattare il medico qualora questi segni e sintomi si manifestassero.

Se si sviluppa fibrillazione atriale durante il trattamento, deve essere attentamente riconsiderato il rapporto tra i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con Arparial.

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica che presentano difetti della conduzione intraventricolare (blocco di branca sinistro, blocco di branca destro) e dissincronia ventricolare devono essere monitorati attentamente.

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

Ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 70 battiti al minuto.

Se, durante il trattamento con Arparial, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 bpm o se il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto con una titolazione dei monocomponenti assicurandosi che il paziente sia tenuto ad una dose ottimale di metoprololo, o si deve essere interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Combinazione con calcioantagonisti

L'uso combinato di Arparial con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come il verapamil o il diltiazem è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non è emerso alcun problema in termini di sicurezza dalla combinazione di ivabradina con nitrati e con calcioantagonisti di tipo diidropiridinico come amlodipina. Non è stata dimostrata un'efficacia aggiuntiva dell'ivabradina in associazione con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (vedere paragrafo 5.1).

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere stabile prima di considerare il trattamento con ivabradina.

Arparial deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe funzionale NYHA IV, poiché sono disponibili dati limitati in questa popolazione.

Ictus

L'uso di Arparial non è raccomandato subito dopo un ictus poiché non vi sono dati disponibili.

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. L'interruzione del trattamento con Arparial deve essere valutata nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario prestare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Interruzione del trattamento

Deve essere evitata una brusca cessazione della terapia con un beta-bloccante, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica. La cessazione della terapia deve essere immediatamente seguita dall'assunzione di metoprololo come monocomponente assicurando che il paziente sia mantenuto ad una dose ottimale di metoprololo. L'assunzione di ivabradina può essere interrotta, se necessario. La posologia del metoprololo come monocomponente deve essere diminuita gradualmente; idealmente, nell'arco di un periodo di almeno due settimane mentre allo stesso tempo si inizia la terapia sostitutiva, se necessaria. Se il paziente manifesta un qualsiasi sintomo, la dose deve essere ridotta più lentamente.

Pazienti con ipotensione

Sono disponibili dati limitati in pazienti affetti da ipotensione da lieve a moderata trattati con ivabradina, e pertanto Arparial deve essere usato con cautela in questi pazienti. Arparial è controindicato in pazienti con ipotensione grave (pressione sanguigna < 90/50 mmHg) (vedere paragrafo 4.3).

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

Non vi è evidenza di rischio di (eccessiva) bradicardia al ritorno al ritmo sinusale quando viene intrapresa una cardioversione farmacologica in pazienti in trattamento con ivabradina. Tuttavia, in assenza di dati esaurienti, una cardioversione elettrica (DC) non urgente deve essere presa in considerazione 24 ore dopo l'ultima assunzione di ivabradina.

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT
L'uso di Arparial in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione risulta necessaria, si deve attuare un attento monitoraggio cardiaco.

La riduzione della frequenza cardiaca, come quella causata da ivabradina, può esacerbare il prolungamento dell'intervallo QT, che può dar luogo a gravi aritmie, ed in particolare *torsioni di punta*.

Pazienti ipertesi che necessitano di modifiche del trattamento antipertensivo

Nello studio SHIFT più pazienti hanno riferito episodi di aumento della pressione sanguigna mentre erano in trattamento con ivabradina (7,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (6,1%). Questi episodi si sono verificati più frequentemente poco dopo la modifica del trattamento antipertensivo, erano transitori, e non hanno influenzato l'effetto del trattamento con ivabradina.

Quando vengono effettuate modifiche del trattamento a pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in trattamento con ivabradina, la pressione sanguigna deve essere monitorata dopo un appropriato intervallo di tempo.

Asma bronchiale e malattie polmonari croniche ostruttive

Sebbene il metoprololo sia un beta-bloccante cardioselettivo, si raccomanda cautela nei pazienti con asma bronchiale e malattie polmonari croniche ostruttive.

Se necessario, sono prescritti contemporaneamente medicinali broncodilatatori che stimolano selettivamente i recettori β_2 , quali, per esempio, la terbutalina. Se il paziente sta già assumendo uno stimolante del recettore β_2 , a volte può essere necessario aggiustare il dosaggio.

Malattia arteriosa periferica grave

Nei pazienti affetti da disturbi arteriosi periferici (malattia o sindrome di Raynaud, arterite o arteriopatia obliterante cronica degli arti inferiori), i beta-bloccanti possono aggravare la condizione. In questi casi, interrompere il trattamento con Arparial e titolare con i singoli monocomponenti. E' preferibile usare un beta-bloccante cardioselettivo con attività agonista parziale, che deve essere

somministrato con cautela.

Feocromocitoma

In pazienti in cui il feocromocitoma è accertato o sospetto, i beta-bloccanti devono essere sempre somministrati in combinazione con un alfa-bloccante.

Pazienti diabetici

Si raccomanda cautela quando Arparial è usato in pazienti con diabete mellito, in particolare quelli che utilizzano insulina o antidiabetici orali. Si raccomanda di informare i pazienti diabetici che i beta-bloccanti possono mascherare la tachicardia ipoglicemica; tuttavia, altri segni di ipoglicemia, quali sonnolenza e sudorazione, possono non necessariamente essere soppressi e può occorrere aumento della sudorazione.

Angina di Prinzmetal

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi nei pazienti con angina di Prinzmetal. È possibile l'impiego di un bloccante cardioselettivo beta-1 in forme minori e associate, a condizione che sia somministrato con un vasodilatatore.

Psoriasi

Con i beta-bloccanti è stata segnalata esacerbazione della psoriasi. In pazienti con psoriasi o con una anamnesi di psoriasi i beta-bloccanti devono essere somministrati solamente dopo aver accuratamente valutato i benefici rispetto ai rischi.

Tireotossicosi

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi della tireotossicosi.

Anestesia generale

Normalmente il trattamento a lungo termine con beta-bloccanti non deve essere sospeso prima di un intervento di chirurgia maggiore. La ridotta capacità del cuore di rispondere alla stimolazione adrenergica può aumentare i rischi associati all'anestesia generale e alle procedure chirurgiche. Prima di un qualsiasi intervento chirurgico che richiede anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con un beta-bloccante. Se si ritiene necessario sospendere il beta-bloccante prima dell'intervento chirurgico, questo deve essere fatto gradualmente e completato circa 48 ore prima dell'anestesia generale.

Pazienti anziani

I pazienti anziani devono essere strettamente monitorati poiché, in caso di terapia con beta-bloccanti, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna o della frequenza cardiaca possono portare ad un insufficiente apporto di sangue agli organi vitali.

Reazioni allergiche

Si consiglia cautela nei pazienti con una storia di gravi reazioni di ipersensibilità e pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione in quanto vi è il rischio di più gravi reazioni anafilattiche. Il metoprololo può aumentare la sensibilità agli allergeni e la gravità delle reazioni anafilattiche. La terapia con adrenalina non ha sempre l'effetto terapeutico desiderato nei singoli pazienti trattati con beta-bloccanti (vedere anche paragrafo 4.5).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nessuna interazione tra metoprololo e ivabradina è stata osservata in uno studio di interazione condotto su volontari sani. Le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali sono riportate di seguito.

Controindicazioni per l'uso concomitante

Associate a ivabradina

L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina),

inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e iosamicina (1 g una volta al giorno) aumentano la concentrazione plasmatica media dell'ivabradina di 7-8 volte.

Associate a ivabradina e metoprololo

- Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con medicinali che riducono la frequenza cardiaca come diltiazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
- Bloccanti dei canali del calcio, come verapamil o diltiazem somministrati per via endovenosa, possono aumentare l'effetto depressivo dei beta-bloccanti sulla pressione sanguigna, la frequenza cardiaca, la contrattilità miocardica e la conduzione atrio-ventricolare. Può verificarsi un aumento dell'effetto cronotropo e inotropo negativo, pertanto questi medicinali non devono essere somministrati per via endovenosa a pazienti che sono in trattamento con beta-bloccanti (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante non raccomandato

Associato a ivabradina

- Medicinali che prolungano il QT
 - Medicinali cardiovascolari che prolungano il QT (es. chinidina, disopiramide, bepridil, sotalolo, ibutilide, amiodarone).
 - Medicinali non cardiovascolari che prolungano il QT (es., pimozide, ziprasidone, sertindolo, meflochina, alofantrina, pentamidina, cisapride, eritromicina endovenosa).L'uso concomitante di medicinali cardiovascolari e non cardiovascolari che prolungano il tratto QT con ivabradina deve essere evitato in quanto l'allungamento dell'intervallo QT può venir esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca. Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).
- Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata.

Associato a metoprololo

Le seguenti combinazioni con metoprololo devono essere evitate:

- Derivati dell'acido barbiturico: i barbiturici (studiati per pentobarbital) inducono il metabolismo del metoprololo attraverso induzione enzimatica. Una ridotta concentrazione plasmatica di metoprololo con effetti clinici diminuiti (metabolismo epatico più veloce) è stata osservata con fenobarbital.
- Medicinali antipertensivi ad azione centrale (ad esempio clonidina).
- Un aumento significativo della pressione arteriosa può verificarsi se il trattamento con l'agente antipertensivo ad azione centrale viene interrotto improvvisamente. Evitare di interrompere bruscamente l'assunzione dell'agente antipertensivo ad azione centrale. La brusca sospensione, in particolare se prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione rebound".
- L'uso concomitante di clonidina con un beta-bloccante non selettivo, e forse anche con un beta-bloccante selettivo, aumenta il rischio di "ipertensione rebound". Se la clonidina viene somministrata in associazione, la somministrazione del trattamento con clonidina deve essere proseguita per qualche tempo dopo che la terapia con beta-bloccanti è stata interrotta.
- Medicinali antiaritmici di Classe 1 (ad es. chinidina, tocainide, procainamide, ajmalina, amiodarone, flecainide e disopiramide).
I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto inotropo negativo dei medicinali antiaritmici ed il loro effetto sul tempo di conduzione atriale. In particolare, nei pazienti con pre-esistente disfunzione del nodo del seno, la somministrazione concomitante di amiodarone può causare effetti elettrofisiologici aggiuntivi, tra cui bradicardia, arresto sinusale e blocco

atrioventricolare. Amiodarone ha una emivita estremamente lunga (circa 50 giorni), il che significa che le interazioni possono verificarsi molto tempo dopo l'interruzione dell'assunzione del preparato. Antiaritmici come chinidina, tocainide, procainamide, ajmalina, amiodarone, flecainide e disopiramide possono potenziare l'effetto del metoprololo sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare.

Uso concomitante con precauzioni

Associato a ivabradina

- Diuretici che causano perdita di potassio (diuretici tiazidici e diuretici dell'ansa): l'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie. Dato che l'ivabradina può causare bradicardia, il risultato della combinazione di ipokaliemia e bradicardia è un fattore predisponente all'insorgenza di gravi aritmie, specialmente nei pazienti con sindrome del QT lungo, sia congenita che indotta da medicinali.
- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 70 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di medicinali induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. È stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.

Associato a metoprololo

Metoprololo serve come substrato per il CYP2D6, un isoenzima del citocromo P450.

Le sostanze di induzione o inibizione enzimatica possono influenzare la concentrazione plasmatica di metoprololo.

- Rifampicina riduce la concentrazione plasmatica di metoprololo.
- Cimetidina, alcol e idralazina possono aumentare la concentrazione plasmatica di metoprololo. Metoprololo è principalmente, ma non esclusivamente, metabolizzato attraverso il citocromo CYP2D6 (vedere anche paragrafo 5.2).
- Le sostanze che hanno un effetto inibitorio sul CYP2D6, come ad esempio inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina come paroxetina, fluoxetina e sertralina, come anche difenidramina, idrossiclorochina, celecoxib, terbinafina, neurolettici (ad esempio clorpromazina, triflupromazine, clorprotixene) ed eventualmente propafenone, possono aumentare la concentrazione plasmatica di metoprololo.

Un effetto inibitorio sul CYP2D6 è stato segnalato anche per amiodarone e chinidina (antiaritmici).

Il metoprololo può ridurre l'eliminazione di altri medicinali (ad esempio lidocaina).

Nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti l'effetto bradicardico è intensificato dagli anestetici assunti per inalazione.

Quando si inizia il trattamento con i seguenti medicinali in pazienti trattati con metoprololo, è possibile che la dose di metoprololo debba essere ridotta:

- Nitrati, possono aumentare l'effetto ipotensivo del metoprololo
- Glucosidi digitalici (digossina)
I glucosidi digitalici in combinazione con i beta-bloccanti possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare ed indurre bradicardia.
- Bloccanti dei recettori beta (ad esempio gocce oculari) o inibitori delle MAO
Pazienti trattati contemporaneamente con metoprololo ed altri beta-bloccanti (ad esempio gocce oculari) o inibitori delle MAO devono essere attentamente monitorati. La

somministrazione concomitante con beta-bloccanti può causare bradicardia ed un effetto ipotensivo aumentato.

- Adrenalina: se, in determinate circostanze, l'adrenalina è somministrata a pazienti che assumono beta-bloccanti, i beta-bloccanti cardioselettivi hanno un impatto nettamente inferiore sul controllo della pressione arteriosa rispetto ai beta-bloccanti non selettivi (vedere anche paragrafo 4.4).
- Medicinali parasimpaticomimetici
L'uso concomitante di parasimpaticomimetici può causare bradicardia a lungo termine.
- Agenti anti-infiammatori/antireumatici non steroidei (FANS)
L'uso concomitante di farmaci anti-infiammatori non steroidei come indometacina può ridurre l'effetto antipertensivo di metoprololo.
- Insulina e medicinali antidiabetici orali
Il metoprololo può aumentare l'effetto ipoglicemizzante ed i sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati. In questo caso, il dosaggio del medicinale ipoglicemizzante orale deve essere regolato.

Uso in associazione da prendere in considerazione

Associato a ivabradina

Studi specifici di interazione tra medicinali non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di ivabradina per i seguenti medicinali: inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo), sildenafil, inibitori della HMG CoA reduttasi (simvastatina), calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina, lacidipina), digossina e warfarin. Inoltre, non vi sono stati effetti clinicamente significativi di ivabradina sulla farmacocinetica di simvastatina, amlodipina, lacidipina, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di digossina, warfarin e sulla farmacodinamica di aspirina.

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti medicinali sono stati routinariamente associati con ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, beta-bloccanti, diuretici, agenti anti-aldosterone, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri medicinali antiaggreganti.

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina è metabolizzata solamente dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. E' stato dimostrato che l'ivabradina non influenza il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori deboli, moderati e potenti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica ad un livello clinicamente significativo. Studi di interazione tra medicinali hanno stabilito che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche di ivabradina, mentre gli induttori le diminuiscono. Un aumento della concentrazione plasmatica di ivabradina può essere associato ad un rischio di eccessiva bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

Associato a metoprololo

Antidepressivi triciclici e neurolettici: aumentato effetto antipertensivo e rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Meflochina: rischio di eccessiva bradicardia (effetti bradicardici additivi).

Dipiridamolo (i.v.): aumentato effetto antipertensivo.

Alfa-bloccanti in urologia (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): aumentato effetto ipotensivo. Maggiore rischio di ipotensione ortostatica.

Ergotamina: aumento dell'effetto vasocostrittore.

Rilassante muscolo-scheletrico: rilassante muscolare curaro-simile (intensificazione del blocco neuromuscolare).

Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate a ipotensione o shock che possono essere indotte dalla floctafenina.

Antiacidi: un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metoprololo è stato osservato quando il medicinale è stato somministrato con un antiacido.

Popolazione pediatrica

Associato a ivabradina

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare appropriate misure contraccettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

Sulla base dei dati esistenti relativi ai singoli monocomponenti, l'impiego di Arparial è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

I dati relativi all'uso di ivabradina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Questi studi hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, ivabradina è controindicata durante la gravidanza.

I dati relativi all'uso di metoprololo in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 dati da gravidanza). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva con metoprololo (vedere paragrafo 5.3). Metoprololo deve essere somministrato in gravidanza solo se strettamente necessario. I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare, che può portare alla morte fetale intrauterina, aborto spontaneo o parto prematuro. Inoltre, feti e neonati possono essere affetti da eventi avversi, come ipoglicemia, bradicardia, ipotensione e difficoltà respiratorie. Il rischio di complicanze cardiache e polmonari è più alto durante il periodo post-natale. In caso di trattamento durante la gravidanza, deve essere effettuato uno stretto monitoraggio fetale, che deve continuare anche qualche giorno dopo il parto.

Allattamento

Arparial è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Le donne che necessitano del trattamento con ivabradina devono interrompere l'allattamento con latte materno e scegliere un metodo di nutrizione alternativo per il bambino. Metoprololo si concentra nel latte materno in una quantità che corrisponde a tre volte la quantità rilevata nel plasma materno.

Fertilità

Non esistono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Arparial.

Gli studi sui ratti con ivabradina e metoprololo non hanno mostrato effetti sulla fertilità di maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base dei dati esistenti relativi ai singoli monocomponenti, l'uso di Arparial può influenzare la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

Ivabradina può influire sulla capacità di guidare del paziente. I pazienti devono essere avvertiti che ivabradina può causare fenomeni luminosi transitori (costituiti principalmente da fosfeni). Fenomeni luminosi possono verificarsi in situazioni in cui vi sono improvvise variazioni di intensità luminosa, specialmente durante la guida notturna. Ivabradina non influenza la capacità di utilizzare macchinari. Tuttavia, nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di ridotta capacità di guida a causa di sintomi visivi.

Metoprololo può influire sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti che possono verificarsi mal di testa, vertigini o stanchezza. Questi effetti possono inoltre essere accentuati in caso di assunzione concomitante di alcol o dopo il cambiamento di terapia con passaggio ad altro medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Arparial presentato di seguito si basa sul profilo di sicurezza noto dei due singoli componenti.

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni osservate con ivabradina, fenomeni luminosi (fosfeni) e bradicardia, sono dose-dipendenti e sono correlate con l'effetto farmacologico del medicinale.

Le reazioni avverse più comunemente riportate con metoprololo sono bradicardia, incubi, mal di testa, sonnolenza, insonnia, capogiro, palpitazioni, ipotensione ortostatica, freddo alle estremità, malattia di Reynaud, dispnea da sforzo, nausea, costipazione, diarrea, dolori addominali, vomito, affaticamento e disturbi della libido.

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con ivabradina e metoprololo somministrati separatamente e sono elencati utilizzando la classificazione MedDRA per apparato e l'intestazione della frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione sistemica organica	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Ivabradina	Metoprololo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune	-
	Trombocitopenia	-	Raro
	Leucopenia	-	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Esacerbazione della psoriasi	-	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperuricemia	Non comune	-
	Ipoglicemia		Non comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	-	Non comune
	Incubi, sogni anormali	-	Comune
	Nervosismo	-	Raro
	Ansia	-	Raro
	Confusione	-	Non comune
	Allucinazioni	-	Non comune
	Depersonalizzazione	-	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune	Comune
	Amnesia	-	Molto raro
	Vigilanza ridotta, coscienza ridotta	-	Non comune
	Sonnolenza	-	Comune
	Insonnia	-	Comune
	Capogiro	Comune	Comune
	Sincope	Non comune*	Raro
	Parestesia	-	Non comune
Stupore	-	Non comune	
Patologie dell'occhio	Fenomeni luminosi (fosfeni)	Molto comune	-
	Visione sfocata	Comune	-
	Indebolimento della funzione visiva	Non comune*	Raro
	Xeroftalmia	-	Molto raro
	Secchezza degli occhi	-	Non comune
	Irritazione degli occhi	-	Non comune
	Lacrimazione ridotta	-	Raro
Diplopia	Non comune*	-	

	Congiuntivite	-	Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	-
	Tinnito	-	Raro
	Problemi di udito, ipoacusia	-	Molto raro
	Sordità	-	Molto raro
Patologie cardiache	Bradycardia	Comune	Comune
	Blocco AV di 1° grado (intervallo PQ prolungato nell'ECG)	Comune	-
	Blocco AV di 1° grado	-	Non comune
	Extrasistoli ventricolari	Comune	-
	Palpitazioni	Non comune	Comune
	Extrasistoli sopraventricolari	Non comune	-
	Fibrillazione atriale	Comune	-
	Blocco AV di 2° grado	Molto raro	-
	Blocco AV di 3° grado	Molto raro	-
	Sindrome del nodo del seno	Molto raro	-
	Insufficienza cardiaca	-	Non comune
	Shock cardiogeno	-	Non comune
	Aggravamento degli attacchi in pazienti con angina pectoris	-	Molto raro
	Aritmia	-	Raro
	Disturbi nella conduzione cardiaca	-	Raro
	Dolore al torace	-	Non comune
Patologie vascolari	Pressione sanguigna non controllata	Comune	-
	Ipotensione (forse in relazione alla bradicardia)	Non comune*	-
	Ipotensione ortostatica (con sincope)	-	Comune
	Freddo alle estremità	-	Comune
	Malattia di Raynaud	-	Comune
	Cancrena secca (in pazienti con preesistente grave compromissione della circolazione periferica)	-	Molto raro
	<i>Claudicatio intermittens</i>	-	Non comune
	Ridotta pressione sanguigna	-	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune	-
	Broncospasmo (anche in pazienti senza malattia polmonare ostruttiva)	-	Non comune
	Rinite	-	Raro
	Dispnea da sforzo	-	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Non comune	Comune
	Costipazione	Non comune	Comune
	Diarrea	Non comune	Comune
	Dolore addominale	Non comune*	Comune
	Vomito	-	Comune
	Secchezza delle fauci	-	Raro
	Disgeusia	-	Raro
	Fibrosi retroperitoneale	-	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite	-	Molto raro
	Test di funzionalità epatica anormale	-	Raro
	Funzione epatica anormale	-	Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Angioedema	Non comune*	-
	Rash	Non comune*	Non comune
	Pelle distrofica	-	Non comune
	Eritema	Raro*	-
	Prurito	Raro*	-
	Orticaria	Raro*	Non comune
	Iperidrosi	-	Non comune
	Alopecia	-	Raro
	Reazioni di fotosensibilità	-	Molto raro
Psoriasi, rash psoriasiforme	-	Non comune	
Patologie del sistema muscoloscheletrico	Spasmi muscolari	Non comune	Raro
	Artralgia	-	Molto raro
	Debolezza muscolare	-	Raro

e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	-	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (forse in relazione alla bradicardia)	Non comune*	-
	Affaticamento	Non comune*	Molto comune
	Malessere (forse in relazione alla bradicardia)	Raro*	-
	Edema	-	Non comune
	Aumento di peso	-	Non comune
Esami diagnostici	Aumentata creatinina nel sangue	Non comune	-
	Prolungato intervallo QT nell'ECG	Non comune	-
	Aumento delle transaminasi	-	Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale/Impotenza		Raro
	Disturbi della libido	-	Comune
	Malattia di Peyronie	-	Molto raro

*Frequenza calcolata dagli studi clinici per gli eventi avversi riportati da segnalazioni spontanee

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I fenomeni luminosi (fosfeni) sono stati riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. I fosfeni possono anche essere descritti come un alone, una scomposizione dell'immagine (effetti stroboscopici o caleidoscopici), intense luci colorate o immagini multiple (persistenza retinica). La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente.

I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

La bradicardia è stata riferita dal 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm.

Nello studio SIGNIFY è stata osservata fibrillazione atriale nel 5,3% dei pazienti che assumevano ivabradina in confronto al 3,8% dei pazienti del gruppo placebo. In una *pooled analysis* di tutti gli studi clinici di fase II/III in doppio cieco controllati della durata di almeno tre mesi, che ha incluso più di 40.000 pazienti, l'incidenza di fibrillazione atriale è stata del 4,86% nei pazienti trattati con ivabradina, in confronto al 4,08% del gruppo di controllo, che corrisponde ad un hazard ratio dell'1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni sul sovradosaggio con Arparial negli uomini.

Sintomi

Associati a ivabradina

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia.

Associati a metoprololo

L'avvelenamento da sovradosaggio di metoprololo può portare a severa ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, broncospasmo, alterazione dello stato di coscienza, coma, nausea, vomito e cianosi.

I sintomi possono peggiorare se si assumono simultaneamente alcol, medicinali per la pressione sanguigna, chinidine o barbiturici.

Le prime manifestazioni generalmente appaiono da 20 minuti a 2 ore dall'ingestione del medicinale.

Gestione

In aggiunta alle misure generali (ad esempio lavanda gastrica che può essere valutata entro 4 ore dall'ingestione ed, in caso di grave intossicazione, carbone attivo), i pazienti devono essere trasferiti in un ambiente di terapia intensiva, dove i parametri vitali possono essere monitorati e, se necessario, corretti.

La grave bradicardia deve essere trattata in maniera sintomatica in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico incluso l'uso endovenoso di medicinali beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea.

Potenziati antidoti per il metoprololo includono orciprenalina (0,5 - 1 mg) iv, atropina da 0,5 a 2 mg i.v. ed inizialmente glucagone 1 - 5 mg (max 10 mg) i.v. Inoltre possono essere somministrati agenti beta simpaticomimetici, con dosi esatte a seconda del peso corporeo e dell'effetto (ad esempio dobutamina, isoprenalina, orciprenalina e adrenalina). È possibile che sia necessario un dosaggio superiore ai livelli terapeutici raccomandati.

In caso di crisi epilettiche è consigliata la somministrazione endovenosa lenta di diazepam.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {Gruppo}, codice ATC: non ancora assegnato.

Ivabradina

Meccanismo d'azione

Ivabradina è un medicinale che riduce in modo selettivo la frequenza cardiaca, agendo attraverso un'inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.

Ivabradina può interagire anche con la corrente I_h presente nella retina e che ha caratteristiche molto vicine a quella della corrente cardiaca I_f . Questa corrente interviene nel processo di risoluzione temporale del sistema visivo, riducendo la risposta retinica agli stimoli luminosi intensi. In alcune circostanze scatenanti (ad es. rapidi cambiamenti della luminosità), una parziale inibizione di I_h da parte dell'ivabradina è alla base dei fenomeni luminosi che possono essere occasionalmente riferiti dai pazienti. I fenomeni luminosi (fosfeni) sono descritti come un'augmentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo (vedere paragrafo 4.8).

Effetti farmacodinamici

La principale proprietà farmacodinamica di ivabradina nell'uomo è una specifica riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca. L'analisi della riduzione della frequenza cardiaca con dosi fino a 20 mg due volte al giorno, indica che vi è la tendenza a raggiungere un plateau, il che è in accordo con il rischio ridotto di avere gravi bradicardie con una frequenza inferiore a 40 bpm (vedere paragrafo 4.8).

Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante esercizio. Questo porta ad una riduzione del carico di lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. Ivabradina non influenza la conduzione intracardiaca, la contrattilità (assenza di effetto inotropo negativo) o la ripolarizzazione ventricolare:

- negli studi clinici elettrofisiologici, ivabradina non ha avuto effetto sui tempi di conduzione atrioventricolare o intraventricolare o sull'intervallo QT corretto;

- in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 30 e 45%), ivabradina non ha avuto nessun effetto negativo sulla frazione di eiezione.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina è stata valutata in cinque studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (tre verso placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 4.111 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.617 trattati con ivabradina.

Ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici di ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme nell'arco delle 24 ore.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 889 pazienti, ivabradina somministrata in aggiunta a 50 mg di atenololo una volta al giorno ha dimostrato una efficacia additiva su tutti i parametri del test da sforzo (ETT) al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 725 pazienti, ivabradina non ha mostrato un'efficacia additiva in aggiunta all'amlodipina 10 mg una volta al giorno al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale) mentre un'efficacia additiva è stata dimostrata al picco (3-4 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, condotto su 1.277 pazienti, ivabradina ha dimostrato una efficacia additiva statisticamente significativa sulla risposta al trattamento (definita come riduzione di almeno 3 attacchi di angina a settimana e/o allungamento di almeno 60 secondi del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST durante il test da sforzo al *treadmill*) in aggiunta ad amlodipina 5 mg una volta al giorno o nifedipina GITS 30 mg una volta al giorno, al minimo dell'attività del farmaco (12 ore dopo assunzione orale di ivabradina) per un periodo di trattamento di 6 settimane (OR = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina non ha mostrato una efficacia additiva sugli altri parametri del test da sforzo (endpoint secondari) al minimo dell'attività del farmaco, mentre è stata evidenziata una efficacia additiva al picco di attività (3-4 ore dopo assunzione orale di ivabradina).

L'efficacia di ivabradina si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi, nel corso degli studi clinici di efficacia. Non c'è stata evidenza di sviluppo di tolleranza farmacologica (perdita di efficacia) durante il trattamento, né di fenomeni di *rebound* dopo la brusca interruzione del trattamento. Gli effetti antianginosi e anti-ischemici di ivabradina erano associati alla riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca e alla significativa riduzione del prodotto frequenza pressione (frequenza cardiaca x pressione arteriosa sistolica) a riposo e durante l'esercizio. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla resistenza vascolare periferica sono risultati minori e clinicamente non significativi.

Una riduzione prolungata della frequenza cardiaca è stata dimostrata in pazienti trattati con ivabradina per almeno un anno (n = 713). Non è stata osservata alcuna influenza sul metabolismo lipidico o glucidico.

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina si mantiene anche nei pazienti diabetici (n = 457) con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione generale.

Un ampio studio di outcome, BEAUTIFUL, è stato condotto su 10917 pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra (LVEF < 40%) con ivabradina in aggiunta alla terapia ottimale di base, in cui l'86,9% dei pazienti era in trattamento con beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o ospedalizzazione per la nuova insorgenza o il peggioramento di insufficienza cardiaca. Lo studio non ha mostrato differenze nel tasso di outcome primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina: placebo 1,00, p=0,945).

Nell'analisi a posteriori (post-hoc) di un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica alla randomizzazione (n=1507), non sono state rilevate segnalazioni di sicurezza relativamente a morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca (ivabradina 12,0% verso placebo 15,5%, p=0,05).

Un ampio studio di esito clinico, SIGNIFY, è stato condotto in 19102 pazienti con coronaropatia e senza insufficienza cardiaca clinicamente evidente (LVEF > 40%), in aggiunta alla terapia ottimale di base. È stato utilizzato uno schema terapeutico più alto rispetto alla posologia approvata (dose iniziale 7,5 mg due volte al giorno (5 mg due volte al giorno, se età ≥ 75 anni) e aumento con titolazione della dose a 10 mg due volte al giorno). Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale. Lo studio non ha mostrato differenza nella frequenza dell'endpoint primario composito (PCE) nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). La bradicardia è stata riportata nel 17,9% dei pazienti del gruppo ivabradina (2,1% nel gruppo placebo). Il 7,1% dei pazienti ha ricevuto durante lo studio verapamile, diltiazem o potenti inibitori del CYP3A4.

Un piccolo incremento statisticamente significativo nel PCE è stato osservato in un sottogruppo prespecificato di pazienti con angina al basale, in classe CCS II o più alta (n=12.049) (tassi annuali 3,4% vs 2,9%, rischio relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), ma non nel sottogruppo della popolazione totale di pazienti anginosi in classe CCS ≥ I (n=14.286) (rischio relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110).

La dose utilizzata nello studio, più alta di quella approvata, non ha spiegato completamente i risultati ottenuti.

Metoprololo

Meccanismo d'azione

Metoprololo è un beta-bloccante cardioselettivo; blocca i recettori adrenergici beta1 (che si trovano soprattutto nel cuore) a dosi inferiori rispetto a quelle necessarie per bloccare i recettori beta2 (che si trovano principalmente nei bronchi e vasi periferici). Non ha né effetto stabilizzante di membrana, né un'attività simpaticomimetica intrinseca (ISA).

Effetti farmacodinamici

Metoprololo riduce o inibisce l'effetto delle catecolamine sul cuore, che porta ad una diminuzione nel ritmo, contrattilità e gittata cardiaca. Metoprololo ha un effetto antipertensivo, sia in posizione ortostatica che supina. Riduce anche l'aumento della pressione sanguigna a causa di uno sforzo.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con angina pectoris, metoprololo riduce la frequenza e la gravità degli episodi ischemici e migliora la tolleranza allo sforzo. Questi effetti positivi possono essere dovuti alla diminuita domanda miocardica di ossigeno come risultato della ridotta frequenza cardiaca e della ridotta contrattilità miocardica.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Arparial in tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica in trattamento per la malattia coronarica ischemica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità ed il grado di assorbimento di ivabradina e metoprololo da Arparial non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di ivabradina e metoprololo quando assunti da soli come monoterapie.

Ivabradina

In condizioni fisiologiche, ivabradina viene rapidamente rilasciata dalle compresse ed è altamente solubile in acqua (>10 mg/ml). Ivabradina è l'enantiomero S e nessuna bioconversione è stata dimostrata *in vivo*. Il derivato N-demetilato dell'ivabradina è stato identificato come il principale metabolita attivo nell'uomo.

Assorbimento e biodisponibilità

Ivabradina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale con un picco plasmatico raggiunto in circa un'ora, in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta delle compresse rivestite con film è di circa il 40%, a causa dell'effetto di primo passaggio nell'intestino e nel fegato.

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%. Si raccomanda di assumere la compressa durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

Ivabradina è estensivamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. Ivabradina ha una bassa affinità per il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Ivabradina viene eliminata con un'emivita principale di 2 ore (70-75% dell'AUC) nel plasma e con un'emivita effettiva di 11 ore. La clearance totale è circa 400 ml/min e la clearance renale è circa 70 ml/min. L'escrezione dei metaboliti avviene in parti uguali con le feci e le urine. Circa il 4% di una dose orale è escreto immodificato nelle urine.

Linearità/Non Linearità

Le cinetiche di ivabradina sono lineari nel range di dosi orali compreso tra 0,5-24 mg.

Popolazioni speciali

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e Cmax) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica di ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale di ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC di ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Metoprololo

Assorbimento e distribuzione

Metoprololo è completamente assorbito dopo una dose orale, con un picco di concentrazione plasmatica a 1,5 - 2 ore dopo la somministrazione. A causa di un marcato effetto di primo passaggio del metoprololo, la biodisponibilità di una singola dose orale è di circa il 50%. L'assunzione concomitante di cibo aumenta la biodisponibilità di circa il 30-40%. Solo una piccola frazione di metoprololo (circa il 5-10%) si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Metoprololo è metabolizzato mediante ossidazione epatica. I tre principali metaboliti noti hanno mostrato di non avere un effetto beta-bloccante clinicamente significativo. Metoprololo è metabolizzato principalmente, ma non solo, dal citocromo dell'enzima epatico (CYP) 2D6. A causa del polimorfismo del gene CYP 2D6, i tassi di turnover variano con l'individuo. Gli individui con scarsa capacità metabolica (circa 7-8%) presentano concentrazioni plasmatiche più elevate ed eliminazione più lenta rispetto agli individui con una buona capacità metabolica.

Eliminazione

Le concentrazioni plasmatiche sono stabili e ripetibili negli individui, tuttavia più del 95% di una dose orale è escreto nelle urine. Circa il 5% della dose è escreta in forma non modificata; in casi singoli fino ad un intero 30%. L'emivita di eliminazione di metoprololo nel plasma è di 3,5 ore in media (intervallo 1-9 ore). La clearance totale è di circa 1 L/min.

Popolazioni speciali

- Pazienti anziani: la farmacocinetica di metoprololo negli anziani non è significativamente diversa dalla farmacocinetica nelle popolazioni più giovani.
- Insufficienza epatica: aumento della biodisponibilità e ridotta clearance totale.
- Gravidanza: metoprololo passa attraverso la placenta. Il rapporto medio della concentrazione di metoprololo nel sangue del cordone/sangue materno è pari a 1.
- Allattamento: il metoprololo viene escreto nel latte materno; il rapporto medio della concentrazione di metoprololo nel latte materno/sangue materno è pari a 3,7.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ivabradina

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

In cani trattati con ivabradina (dosi di 2, 7 o 24 mg/kg/die) per un anno, sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, che però non sono risultate essere associate a danni alle strutture oculari. Questi dati sono coerenti con gli effetti farmacologici dell'ivabradina e sono da attribuire alla sua interazione con la corrente I_h attivata in iperpolarizzazione, presente nella retina, e che condivide una ampia omologia con la corrente pacemaker cardiaca I_f .

Altri studi a dosi ripetute a lungo termine e studi di cancerogenesi non hanno evidenziato alcun cambiamento di rilevanza clinica.

Metoprololo

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *sicurezza farmacologica*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva e di sviluppo. In uno studio condotto su cani di 3 mesi è stato osservato il prolungamento dell'intervallo QT.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa

Amido pregelatinizzato (mais)
Cellulosa microcristallina
Maltodestrina
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Glicerolo (E422)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 6000
Magnesio stearato (E470B)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC/PVDC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 98 o 112 compresse rivestite con film.

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo in polipropilene, contenente un essiccante: contenitore da 100 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.F.B. Stroder S.r.l.
Via Luca Passi, 85

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 043077015 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077027 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077039 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077041 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077054 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077066 - "50 mg/5mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in Flacone HDPE
AIC n. 043077078 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077080 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077092 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077104 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077116 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse in Blister PVC/PVDC/AL Confezione Calendario
AIC n. 043077128 - "50 mg/7,5mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse in Flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco