Implicor 50 mg/5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 50 mg Metoprololtartrat und 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde Filmtablette ***(50 mg/5 mg)*** mit einem Durchmesser von 8,5 mm, auf einer Seite die Zahl 2 und auf der anderen Seite eingraviert.

Weiße, oblonge Filmtablette ***(50 mg/7,5 mg)*** mit einer Länge von10, 8 mm und einer Breite von 6,7 mm, auf einer Seite die Zahl 4 und auf der anderen Seite eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Implicor ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit normalem Sinusrhythmus, die bereits mit einer Kombination aus Metoprolol und Ivabradin in derselben Dosierung eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Implicor ist zweimal täglich eine Tablette, einmal am Morgen und einmal am Abend.

Implicor darf nur bei Patienten angewendet werden, die mit einer kombinierten Gabe der Einzelwirkstoffe bei stabiler Dosierung und optimaler Metoprolol-Dosis gut eingestellt sind.

Es wird empfohlen, dass die Entscheidung über eine Dosistitration mit der Verfügbarkeit von wiederholten Herzmessungen, EKG oder einer ambulanten 24-Stunden-Überwachung einhergeht. Die Dosistitration muss mit den individuellen Komponenten Metoprolol und Ivabradin erfolgen, um sicherzustellen, dass der Patient Metoprolol und Ivabradin in optimaler Dosierung erhält. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung unter 50 Schläge pro Minute (bpm) in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie zeigt, muss die Dosierung mit den individuellen Einzelkomponenten Metoprolol und Ivabradin reduziert werden, um sicherzustellen, dass der Patient Metoprolol in optimaler Dosierung erhält. Nach der Dosisreduktion muss die Herzfrequenz kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion weiterhin unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance über 15 ml/min ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min muss Implicor mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Implicor kann bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung angewendet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn es bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung angewendet wird. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist Implicor kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Patienten

Implicor kann bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Implicor bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Implicor ist zweimal täglich während den Mahlzeiten einzunehmen. Die Exposition von Metoprolol ist erhöht, wenn es zusammen mit Nahrung eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2). Dies muss bei Patienten, die Metoprolol derzeit nüchtern zu sich nehmen und nun auf Implicor umgestellt werden, bedacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Betablocker (eine Kreuzreaktivität gegenüber anderen Betablockern kann auftreten)
- Symptomatische Bradykardie
- Kardiogener Schock
- Sick-Sinus-Syndrom (einschließlich sinuatrialer Block)
- AV-Block 2. und 3. Grades
- Akuter Myokardinfarkt oder Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt, erschwert durch signifikante Bradykardie, Erregungsleitungsstörung ersten Grades, systolische Hypotonie (weniger als 100 mmHg) und/oder schwere Herzinsuffizienz
- Schwere (< 90/50 mmHg) oder symptomatische Hypotonie

- Instabile oder akute Herzinsuffizienz
- Patienten mit intermittierender inotroper Therapie mit β-Rezeptor-Agonisten
- Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt)
- Instabile Angina pectoris
- Schwere periphere Gefäßerkrankung
- Unbehandeltes Phäochromozytom
- Schwere Leberinsuffizienz
- Metabolische Azidose
- Kombination mit starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte
- 4.5 und 5.2)
- Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5))
- Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Mangelnder Nutzen hinsichtlich der Reduktion von klinischen Ereignissen bei Patienten mit symptomatischer chronischer stabiler Angina pectoris

Implicor ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist (z.B. Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) (siehe Abschnitt 5.1).

Messung der Herzfrequenz

Da die Herzfrequenz im Laufe der Zeit erheblich schwanken kann, sind wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung für die Ermittlung der Herzfrequenz in Ruhe bei mit Ivabradin behandelten Patienten, bei denen eine Dosistitration beabsichtigt ist, in Betracht zu ziehen. Dies trifft auch auf Patienten mit einer niedrigen Herzfrequenz zu, insbesondere wenn die Herzfrequenz unter 50 bpm sinkt oder nach einer Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Herzrhythmusstörungen

Ivabradin ist nicht wirksam bei der Behandlung oder Vorbeugung von Herzrhythmusstörungen und verliert wahrscheinlich seine Wirksamkeit bei Auftreten einer Tachyarrhythmie (z.B. ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardie). Implicor wird daher nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen.

Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, ist das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Vorhofflimmern trat bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron oder potente Klasse I-Antiarrhythmika einnahmen, häufiger auf.

Es wird empfohlen, die mit Implicor behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern (anhaltend oder paroxysmal) klinisch zu überprüfen, einschließlich einer EKG- Kontrolle, sofern klinisch angezeigt (z.B. bei zunehmender Angina, Palpitationen, unregelmäßigem Puls). Patienten sind über Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern aufzuklären und darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn diese auftreten.

Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden.

Chronische Herzinsuffizienzpatienten mit intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung (Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock) und ventrikulärer Dyssynchronie müssen engmaschig überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz

Ivabradin darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 70 bpm in Ruhe haben.

Falls die Herzfrequenz während der Behandlung mit Implicor dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet wie z.B. Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis unter Verwendung der individuellen Monosubstanzen schrittweise reduziert werden, um sicherzustellen, dass der Patient Metoprolol in optimaler Dosierung erhält; alternativ muss die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kombination mit Calcium-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Implicor mit herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Es sind keine Sicherheitsbedenken zur Kombination von Ivabradin mit Nitraten und Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Amlodipin bekannt. Eine additive Wirksamkeit von Ivabradin in Kombination mit Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ wurde nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz muss stabil sein, bevor eine Behandlung mit Ivabradin in Betracht gezogen werden kann. Implicor muss bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV mit Vorsicht angewendet wer-

den, da nur begrenzt Daten bei dieser Patientengruppe zur Verfügung stehen.

Schlaganfall

Die Anwendung von Implicor unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen, da für diese Situationen keine Daten für Ivabradin zur Verfügung stehen.

Visuelle Funktion

Ivabradin beeinflusst die retinale Funktion (siehe Abschnitt 5.1). Derzeit gibt es keinen Nachweis eines toxischen Effektes von Ivabradin auf die Retina, aber Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Ivabradin über ein Jahr hinaus auf die retinale Funktion sind gegenwärtig nicht bekannt. Ein Abbruch der Therapie mit Implicor muss erwogen werden, falls eine unerwartete Verschlechterung der visuellen Funktion auftritt. Bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beenden der Therapie

Ein abruptes Abbrechen der Behandlung mit einem Betablocker ist zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung. Nach einem Therapieabbruch muss sofort Metoprolol als Einzelsubstanz gegeben werden, um zu gewährleisten, dass der Patient weiterhin Metoprolol in optimaler Dosierung erhält. Die Ivabradineinnahme kann, wenn nötig, unterbrochen werden. Die Dosierung der Einzelsubstanz Metoprolol muss schrittweise reduziert werden; idealerweise erfolgt dies über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen, wobei zeitgleich, falls nötig, mit der Ersatztherapie begonnen wird. Sollte der Patient irgendwie geartete Symptome entwickeln, muss die Dosisreduktion langsamer erfolgen.

Patienten mit Hypotonie

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Hypotonie, die mit Ivabradin behandelt werden, nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen, muss Implicor bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Implicor ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) (siehe Abschnitt 4.3).

Vorhofflimmern - Herzrhythmusstörungen

Wenn bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, eine medikamentöse Kardioversion durchgeführt wird, gibt es bei Rückkehr zum Sinusrhythmus keine Anzeichen des Risikos einer (ausgeprägten) Bradykardie. Da jedoch keine ausführlichen Daten verfügbar sind, ist eine nicht dringende elektrische Kardioversion erst 24 Stunden nach der letzten Ivabradin-Gabe in Betracht zu ziehen.

Anwendung bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder unter Behandlung mit QT- verlängernden Arzneimitteln

Die Anwendung von Implicor bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder solchen, die mit QT- verlängernden Arzneimitteln behandelt werden, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination notwendig erscheint, ist eine sorgfältige kardiale Überwachung erforderlich.

Eine Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin kann eine QT-Verlängerung verstärken, was schwere Arrhythmien, insbesondere *Torsade de pointes*, zur Folge haben kann.

Hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen

In der SHIFT-Studie traten bei Patienten während der Behandlung mit Ivabradin häufiger Episoden von erhöhtem Blutdruck auf (7,1%), als bei Patienten unter Placebo (6,1%). Diese Episoden traten am häufigsten kurz nach einer Änderung der Blutdruckbehandlung auf, waren vorübergehend und beeinflussten den Effekt von Ivabradin nicht. Wird bei mit Ivabradin behandelten chronischen Herzinsuffizienzpatienten eine Änderung der Therapie vorgenommen, muss der Blutdruck in angemessenen Abständen kontrolliert werden.

Bronchialasthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)

Obwohl es sich bei Metoprolol um einen kardioselektiven Betablocker handelt, ist bei Patienten mit Bronchialasthma und COPD Vorsicht angezeigt.

Wenn nötig, werden gleichzeitig bronchodilatatorische Wirkstoffe, die selektiv β2-Rezeptoren anregen, wie beispielsweise Terbutalin, verschrieben. Wenn der Patient bereits ein β_2- Sympathomimetikum anwendet, kann es manchmal nötig sein, dessen Dosierung anzupassen.

Schwere periphere Arterienerkrankung

Betablocker können bestehende periphere Arterienerkrankungen (Raynaud-Syndrom, Arteriitis oder chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit) verschlimmern. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Implicor zu beenden und eine Dosistitration mit den Einzelkomponenten durchzuführen. Vorzugsweise soll ein kardioselektiver Betablocker mit partiell agonistischen Eigenschaften gewählt werden, wobei die Gabe mit Vorsicht zu erfolgen hat.

Phäochromozytom

Bei Vorliegen von oder Verdacht auf ein Phäochromozytom sind Betablocker grundsätzlich in Kombination mit einem α-Blocker zu geben.

Patienten mit Diabetes mellitus

Implicor muss bei Patienten mit Diabetes mellitus mit Vorsicht angewendet werden, v.a. wenn mit Insulin oder oralen Antidiabetika therapiert wird. Es wird empfohlen, Diabetiker zu informieren, dass Betablocker eine hypoglykämische Tachykardie verschleiern können; allerdings ist es möglich, dass andere Anzeichen einer Hypoglykämie wie Benommenheit und Schwitzen nicht unterdrückt werden und Schwitzen kann sogar vermehrt auftreten.

Prinzmetal-Angina
Bei Patienten mit Prinzmetal-Angina können Betablocker die Anzahl sowie die Dauer von Attacken erhöhen. Bei minderschweren und damit verbundenen Formen ist der Einsatz eines kardioselektiven β1-Blockers möglich, sofern er zusammen mit einem Vasodilatator gegeben wird.
Psoriasis
In Verbindung mit Betablockern wurde über eine Exazerbation einer Psoriasis berichtet. Patienten mit Psoriasis oder mit Psoriasis in der Anamnese dürfen Betablocker nur nach einer sorgfältigen Nutzen- Risiko-Analyse erhalten.
Thyreotoxikose
Betablocker können die Symptome einer Thyreotoxikose maskieren.
Allgemeinanästhesie
Eine Langzeitbehandlung mit Betablockern soll im Vorfeld einer größeren Operation nicht grundsätzlich abgesetzt werden. Die beeinträchtigte Fähigkeit des Herzens, auf adrenerge Stimuli zu reagieren, kann das Risiko einer Allgemeinanästhesie und eines chirurgischen Eingriffs erhöhen. Vor jeder Operation, die eine Allgemeinanästhesie erfordert, muss der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient mit einem Betablocker behandelt wird. Sollte es als notwendig erachtet werden, den Betablocker vor einem operativen Eingriff abzusetzen, muss dies schrittweise erfolgen und ca. 48 Stunden vor der Allgemeinanästhesie beendet sein.
Ältere Patienten
Ältere Patienten müssen eng überwacht werden, da ein übermäßiges Absinken von Blutdruck oder Herzfrequenz unter Betablockern zu einer unzureichenden Blutversorgung lebenswichtiger Organe führen kann.
Allergische Reaktionen
Vorsicht ist anzuraten bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte sowie bei Patienten unter Desensibilisierungstherapie, da hier ein Risiko für schwerwiegendere anaphylaktische Reaktionen besteht.
Metoprolol kann die Empfindlichkeit gegenüber Allergenen und die Schwere anaphylaktischer Reaktionen erhöhen. Eine Adrenalintherapie hat bei einzelnen Patienten unter Betablocker- Behandlung nicht immer den erwünschten therapeutischen Effekt (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Interaktionsstudie mit gesunden Freiwilligen wurden keine Wechselwirkungen zwischen Metoprolol und Ivabradin beobachtet. Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe bekannt sind, sind nachfolgend aufgeführt.
Kontraindizierte Kombinationen
In Verbindung mit Ivabradin
Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV-Protease-Hemmer (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die starken CYP3A4-Inhibitoren Ketoconazol (200 mg einmal täglich) und Josamycin (1 g zweimal täglich) bewirkten eine 7-8fach erhöhte durchschnittliche Ivabradin-Plasmaexposition.
In Verbindung mit Ivabradin und Metoprolol
Mäßig starke CYP3A4-Hemmer: Spezifische Interaktions-Studien bei gesunden Freiwilligen und Patienten haben gezeigt, dass die Kombination von Ivabradin mit den herzfrequenzsenkenden Wirkstoffen Diltiazem oder Verapamil zu einer Erhöhung der Ivabradin-Exposition (2-3fache Erhöhung der AUC) und einer zusätzlichen Herzfrequenzsenkung von 5 bpm führte. Die gleichzeitige Einnahme von Ivabradin mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Die intravenöse Applikation von Calcium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem kann die dämpfende Wirkung von Betablockern auf den Blutdruck, die Herzfrequenz, die kardiale Kontraktilität und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken. Eine Verstärkung des negativ inotropen und negativ chronotropen Effekts kann auftreten, weshalb diese Arzneimittel bei Patienten, die mit Betablockern therapiert werden, nicht intravenös appliziert werden dürfen (siehe Abschnitt 4.3).
Nicht empfohlene Kombinationen
In Verbindung mit Ivabradin
– QT-verlängernde Arzneimittel
- Kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z.B. Chinidin, Disopyramid, Bepridil, Sotalol, Ibutilid, Amiodaron)
- Nicht kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z.B. Pimozid, Ziprasidon, Sertindol, Mefloquin, Halofantrin, Pentamidin, Cisaprid, intravenös applizierbares Erythromycin)

Die gleichzeitige Anwendung von kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären QT-verlängernden Arzneimitteln mit Ivabradin ist zu vermeiden, da die QT-Verlängerung durch die Herzfrequenzsenkung verstärkt werden kann. Wenn die Kombination notwendig erscheint, ist eine sorgfältige kardiale Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
– Grapefruitsaft: Bei gleichzeitiger Einnahme mit Grapefruitsaft wurde die Ivabradin-Exposition um das 2fache erhöht. Daher ist der Genuss von Grapefruitsaft zu vermeiden.

In Verbindung mit Metoprolol
Die folgenden Kombinationen mit Metoprolol sind zu vermeiden:
- Barbitursäurederivate: Barbiturate (untersucht für Pentobarbital) verstärken die Metabolisierung von Metoprolol durch Enzyminduktion. Mit Phenobarbital wurden niedrigere Plasmakonzentrationen von Metoprolol und reduzierte klinische Effekte (schnellere hepatische Metabolisierung) beobachtet.
- Zentral wirksame Antihypertensiva (z.B. Clonidin)
- Nach abruptem Absetzen zentral wirksamer Antihypertensiva kann der Blutdruck signifikant ansteigen. Ein abruptes Absetzen zentral wirksamer Antihypertensiva ist deshalb zu vermeiden. Abruptes Absetzen, insbesondere vor einer Unterbrechung der Betablocker-Therapie, kann das Risiko für einen überschießenden Blutdruckanstieg (Rebound-Effekt) erhöhen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Clonidin mit einem nicht-selektiven Betablocker und möglicherweise auch mit einem selektiven Betablocker, erhöht das Risiko für einen überschießenden Blutdruckanstieg (Rebound-Effekt). Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonidin muss dieses nach Absetzen des Betablocker noch für einige Zeit weiter gegeben werden.
- Klasse-I-Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Tocainid, Procainamid, Ajmalin, Amiodaron, Flecainid und Disopyramid)
- Betablocker können die negativ inotropen Effekte von Antiarrhythmika und deren Auswirkungen auf die atriale Überleitungszeit verstärken. Insbesondere bei Patienten mit bestehender Sinusknoten-Dysfunktion kann die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron zusätzliche elektrophysiologische Effekte wie Bradykardie, Sinusarrest und AV-Block verursachen.
  Amiodaron hat eine extrem lange Halbwertzeit (ca. 50 Tage), weshalb Wechselwirkungen noch lange nach Absetzen des Wirkstoffes auftreten können. Antiarrhythmika wie Chinidin, Tocainid, Procainamid, Ajmalin, Amiodaron, Flecainid und Disopyramid können die Wirkung von Metoprolol auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung verstärken.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind
In Verbindung mit Ivabradin
- Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika): Eine Hypokaliämie kann das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Da Ivabradin eine Bradykardie verursachen kann, ist die daraus resultierende Kombination von Hypokaliämie und Bradykardie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von schweren Arrhythmien, insbesondere bei Patienten mit langem QT-Syndrom, unabhängig davon ob dieses erblich bedingt oder Arzneimittel-induziert ist.
- Mäßig starke CYP3A4-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit anderen mäßig starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Fluconazol) kann bei einer Anfangsdosierung von 2,5 mg zweimal täglich und einer Ruheherzfrequenz von über 70 bpm, unter Überwachung der Herzfrequenz, in Betracht gezogen werden.
- CYP3A4-Induktoren: CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) können die Ivabradin-Exposition und Wirksamkeit herabsetzen. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln kann möglicherweise eine Anpassung der Ivabradin-Dosis erforderlich machen. Die Kombination von Ivabradin 10 mg zweimal täglich mit Johanniskraut bewirkte eine Reduktion der Ivabradin AUC um die Hälfte. Die Einnahme von Johanniskraut ist während der Behandlung mit Ivabradin einzuschränken.

In Verbindung mit Metoprolol
Metoprolol dient als Substrat für CYP2D6, einem Cytochrom P450-Isoenzym. Enzyminduzierende und enzymhemmende Wirkstoffe können den Plasmaspiegel von Metoprolol beeinflussen.
- Rifampicin senkt den Plasmaspiegel von Metoprolol
- Cimetidin, Alkohol und Hydralazin können den Plasmaspiegel von Metoprolol erhöhen.
- Metoprolol wird hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, über das hepatische Enzym Cytochrom CYP2D6 metabolisiert (siehe auch Abschnitt 5.2).
- Substanzen mit hemmender Wirkung auf CYP2D6 wie z.B. selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin sowie Diphenhydramin, Hydroxychloroquin, Celecoxib, Terbinafin, Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin, Triflupromazin, Chlorprothixen) und möglicherweise Propafenon können den Plasmaspiegel von Metoprolol erhöhen.

Auch für Amiodaron und Chinidin (Antiarrhythmika) wurde ein inhibitorischer Effekt auf das CYP 2D6 berichtet.
Metoprolol kann die Elimination anderer Arzneimittel (z.B. Lidocain) vermindern.
Der bradykarde Effekt von Betablockern wird durch die Anwendung inhalativer Anästhetika verstärkt.
Wenn bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt werden, eine Behandlung mit folgenden Arzneimitteln begonnen wird, muss die Dosis von Metoprolol möglicherweise reduziert werden:
- Nitrate verstärken möglicherweise die blutdrucksenkende Wirkung von Metoprolol.
- Digitalisglykoside (Digoxin): In Kombination mit Betalockern verlängern Digitalisglykoside möglicherweise die atrioventrikuläre Überleitungszeit und verursachen damit eine Bradykardie.
- Betablocker (z.B. Augentropfen) oder MAO-Hemmer: Patienten, die gleichzeitig Metoprolol und andere Betablocker (z.B. in Form von Augentropfen) oder MAO-Hemmer erhalten, sind sorgfältig zu überwa-

chen. Die gleichzeitige Anwendung mit Betablockern kann eine Bradykardie sowie eine gesteigerte blutdrucksenkende Wirkung zur Folge haben.

- Adrenalin: Wenn Patienten, die Betablocker einnehmen, unter bestimmten Umständen Adrenalin gegeben wird, dann haben kardioselektive Betablocker einen deutlich geringeren Einfluss auf die Blutdruckkontrolle als nicht-selektive Betablocker (siehe auch Abschnitt 4.4).
- Parasympathomimetika: Die gleichzeitige Einnahme von Parasympathomimetika kann eine langfristige Bradykardie verursachen.
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): Die gleichzeitige Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika wie Indometacin kann die antihypertensive Wirkung von Metoprolol reduzieren.
- Insulin und orale Antidiabetika: Metoprolol verstärkt möglicherweise die blutzuckersenkende Wirkung und Symptome einer Hypoglykämie können maskiert werden. In diesem Fall muss die Dosierung des oralen Antidiabetikums angepasst werden.

Zu berücksichtigende Kombinationen:

In Verbindung mit Ivabradin

Spezifische Arzneimittel-Interaktionsstudien haben keine klinisch relevante Auswirkung der folgenden Arzneimittel auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ivabradin gezeigt: Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Lansoprazol), Sildenafil, HMG CoA Reduktase-Hemmer (Simvastatin), Dihydropyridin-Calcium-Antagonisten (Amlodipin, Lacidipin), Digoxin und Warfarin. Weiters zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte von Ivabradin auf die Pharmakokinetik von Simvastatin, Amlodipin, Lacidipin, auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin und auf die Pharmakodynamik von Acetylsalicylsäure.

In pivotalen klinischen Studien der Phase III wurden folgende Arzneimittel durchgehend mit Ivabradin ohne Sicherheitsbedenken kombiniert: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Diuretika, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, kurz- und langwirksame Nitrate, HMG CoA Reduktase-Hemmer, Fibrate, Protonenpumpenhemmer, orale Antidiabetika, Acetylsalicylsäure und sonstige Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin wird ausschließlich durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein sehr schwacher Hemmstoff dieses Cytochroms. Es konnte gezeigt werden, dass Ivabradin keinen Einfluss auf den Metabolismus und die Plasmakonzentrationen anderer CYP3A4-Substrate hat (schwache, mäßige und starke Inhibitoren). CYP3A4-Hemmer und -Induktoren können mit Ivabradin interagieren und dessen Stoffwechsel und Pharmakokinetik in klinisch signifikantem Ausmaß beeinflussen.

Interaktionsstudien mit Arzneimitteln haben gezeigt, dass CYP3A4-Hemmer die Ivabradin- Plasmakonzentrationen erhöhen, während Induktoren sie senken. Erhöhte Ivabradin- Plasmakonzentrationen können möglicherweise von dem Risiko einer übermäßigen Bradykardie begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

In Verbindung mit Metoprolol

- Trizyklische Antidepressiva und Neuroleptika:
  Verstärkte antihypertensive Wirkung und Risiko für orthostatische Hypotonie (additive Wirkung).
- Mefloquin: Risiko einer übermäßigen Bradykardie (additive bradykarde Effekte). Dipyridamol (i.v.):
  Verstärkte antihypertensive Wirkung.
- α-Blocker bei urologischen Beschwerden (Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin):
  Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Größeres Risiko für orthostatische Hypotonie.
- Ergotamin:
  Verstärkung der vasokonstriktiven Wirkung.
- Muskelrelaxantien:
  Muskelrelaxantien vom Curare-Typ (Steigerung des neuromuskulären Blocks).
- Floctafenin:
  Betablocker können die kompensatorischen kardiovaskulären Reaktionen auf einen durch Floctafenin ausgelösten Hypotonus oder Schock behindern.
- Antazida:
  In Kombination mit einem Antazidum wurde ein Anstieg des Plasmaspiegels von Metoprolol beobachtet.

Kinder und Jugendliche

In Verbindung mit Ivabradin

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung angemessene Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Aufgrund der vorliegenden Daten der Einzelsubstanzen ist die Anwendung von Implicor während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Absatz 4.3).

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten mit der Anwendung von Ivabradin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien mit Ivabradin haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Diese Studien haben embryotoxische und teratogene Wirkungen aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim

Menschen ist unbekannt. Daher ist Ivabradin während der Schwangerschaft kontraindiziert.
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Metoprolol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität mit Metoprolol (siehe Abschnitt 5.3). Metoprolol darf während einer Schwangerschaft nur wenn unbedingt notwendig angewendet werden. Betablocker vermindern die Durchblutung der Plazenta, was zu intrauterinem Tod des Fetus, Fehlgeburt oder Frühgeburt führen kann. Zusätzlich können Feten und Neugeborene von Nebenwirkungen betroffen sein wie z.B. Hypoglykämie, Bradykardie, Hypotonie und Atembeschwerden. Das Risiko für kardiale und pulmonale Komplikationen ist während der post-natalen Periode erhöht. Falls es zu einer Anwendung während der Schwangerschaft kommt, muss der Fetus eng überwacht werden; diese Überwachung muss auch noch für einige Tage nach der Geburt fortgesetzt werden.

Stillzeit

Implicor ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Ivabradin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Frauen, bei denen eine Behandlung mit Ivabradin erforderlich ist, müssen abstillen und eine alternative
Ernährungsmethode für ihr Kind wählen. Metoprolol reichert sich in der Muttermilch an, in einer Menge, die dem Dreifachen der Plasmakonzentration bei der Mutter entspricht.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten bezüglich Fertilität für Implicor vor.
Studien an Ratten mit Ivabradin und Metoprolol haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach den vorliegenden Daten der Einzelsubstanzen kann die Einnahme von Implicor die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.
Ivabradin kann die Verkehrstüchtigkeit des Patienten beeinträchtigen. Patienten müssen gewarnt werden, dass Ivabradin vorübergehende lichtbedingte visuelle Symptome (die insbesondere aus Phosphenen bestehen) verursachen kann. Lichtbedingte visuelle Symptome können bei plötzlichen Veränderungen der Lichtintensität auftreten, insbesondere bei Nachtfahrten. Ivabradin hat keinen Einfluss auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurden nach Markteinführung Fälle von beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit aufgrund visueller Symptome berichtet.
Metoprolol kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Patienten müssen gewarnt werden, dass Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Diese Effekte können möglicherweise bei gleichzeitigem Alkoholkonsum oder nach einem Wechsel des Arzneimittels verstärkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Dem nachfolgend dargestellten Sicherheitsprofil von Implicor liegen die Sicherheitsprofile der Einzelsubstanzen zugrunde.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Ivabradin, lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene) und Bradykardie, sind dosisabhängig und auf die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels zurückzuführen. Die häufigsten Nebenwirkungen mit Metoprolol sind Bradykardie, Albträume, Kopfschmerzen, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Schwindel, Palpitationen, orthostatische Hypotonie, peripheres Kältegefühl, Raynaud-Syndrom, Belastungsdyspnoe, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Abdominalschmerz, Erbrechen, Ermüdung, Libidostörungen.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Ivabradin und Metoprolol als Einzelsubstanzen beobachtet; sie sind anhand der MedDRA-Klassifikation nach Organsystem und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
sehr selten	(< 1/10.000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***	
		Ivabradin	***Metoprolol***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich	-
	Thrombozytopenie	-	Selten
	Leukopenie	-	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Exazerbation einer Psoriasis	-	Gelegentlich
Stoffwechsel- und	Hyperurikämie	Gelegentlich	-

Ernährungsstörungen	Hypoglykämie		Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	-	Gelegentlich
	Albträume, ungewöhnliche Träume	-	Häufig
	Nervosität	-	Selten
	Angst	-	Selten
	Verwirrtheit	-	Gelegentlich
	Halluzinationen	-	Gelegentlich
	Depersonalisation	-	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Amnesie	-	Sehr selten
	Aufmerksamkeit, Bewusstsein vermindert	-	Gelegentlich
	Somnolenz	-	Häufig
	Schlaflosigkeit	-	Häufig
	Schwindel	Häufig	Häufig
	Synkope	Gelegentlich	Selten
	Parästhesien	-	Gelegentlich
	Stupor	-	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene)	Sehr häufig	-
	Verschwommenes Sehen	Häufig	-
	Sehstörungen	Gelegentlich	Selten
	Xerophthalmie	-	Sehr selten
	Trockene Augen	-	Gelegentlich
	Augenreizungen	-	Gelegentlich
	Verminderte Tränensekretion	-	Selten
	Diplopie	Gelegentlich*	-
	Konjunktivitis	-	Selten
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Vertigo	Gelegentlich	-
	Tinnitus	-	Selten
	Hörstörungen, Hypakusis	-	Sehr selten
	Taubheit	-	Sehr selten
Herzerkrankungen	Bradykardie	Häufig	Häufig
	AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG)	Häufig	-
	AV-Block ersten Grades	-	Gelegentlich
	Ventrikuläre Extrasystolen	Häufig	-
	Palpitationen	Gelegentlich	Häufig
	Supraventrikuläre Extrasystolen	Gelegentlich	-
	Vorhofflimmern	Häufig	-
	AV-Block zweiten Grades	Sehr selten	-
	AV-Block dritten Grades	Sehr selten	-
	Sick-Sinus-Syndrom	Sehr selten	-
	Herzinsuffizienz	-	Gelegentlich
	Kardiogener Schock	-	Gelegentlich
	Verschlimmerung von Angina-Attacken bei Patienten mit Angina pectoris	-	Sehr selten
	Arrhythmien	-	Selten
	Überleitungsstörungen	-	Selten
	Thoraxschmerzen	-	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Unkontrollierter Blutdruck	Häufig	-
	Hypotonie (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie)	Gelegentlich*	-
	Orthostatische Hypotonie (mit Synkope)	-	Häufig
	Peripheres Kältegefühl	-	Häufig
	Raynaud-Syndrom	-	Häufig
	Trockenes Gangrän (bei Patienten mit vorbestehenden schweren peripheren Durchblutungsstörungen)	-	Sehr selten
	Claudicatio intermittens	-	Gelegentlich

	Erniedrigter Blutdruck	-	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Gelegentlich	-
	Bronchospasmus (auch bei Patienten ohne obstruktive Atemwegserkrankung)	-	Gelegentlich
	Rhinitis	-	Selten
	Belastungsdyspnoe	-	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Gelegentlich	Häufig
	Verstopfung	Gelegentlich	Häufig
	Diarrhoe	Gelegentlich	Häufig
	Bauchschmerzen	Gelegentlich*	Häufig
	Erbrechen	-	Häufig
	Mundtrockenheit	-	Selten
	Geschmacksstörung	-	Selten
	Retroperitoneale Fibrose	-	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis	-	Sehr selten
	Veränderte Werte im Leberfunktionstest	-	Selten
	Veränderte Leberfunktion	-	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Angioödem	Gelegentlich*	-
	Ausschlag	Gelegentlich*	Gelegentlich
	Hautdystrophie	-	Gelegentlich
	Erythem	Selten*	-
	Pruritus	Selten*	-
	Urtikaria	Selten*	Gelegentlich
	Hyperhidrosis	-	Gelegentlich
	Alopezie	-	Selten
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	-	Sehr selten
	Psoriasis, psoriasiformer Ausschlag	-	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Gelegentlich	Selten
	Arthralgien	-	Sehr selten
	Muskelschwäche	-	Selten
	Muskelkrämpfe	-	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie)	Gelegentlich*	-
	Ermüdung	Gelegentlich*	Sehr häufig
	Unwohlsein (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie)	Selten*	-
	Ödeme	-	Gelegentlich
	Gewichtszunahme	-	Gelegentlich
Untersuchungen	Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Gelegentlich	-
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG	Gelegentlich	-
	Erhöhte Transaminasenwerte	-	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion/Impotenz		Selten
	Libidostörung	-	Häufig
	Induratio penis plastica (Peyronie- Krankheit)	-	Sehr selten

* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene) wurden von 14,5% der Patienten berichtet und als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben. Sie werden für gewöhnlich durch plötzliche Lichtstärkenveränderungen ausgelöst. Phosphene können auch als Lichtkranz um eine Lichtquelle, Bildauflösung (stroboskopische oder kaleidoskopische Effekte), farbige, helle Lichter oder Mehrfachbilder (retinale Persistenz) beschrieben werden. Der Beginn des Auftretens der Phosphene ist üblicherweise innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung, danach können sie wiederholt auftreten. Die Intensität der Phosphene wurde in der Regel als leicht bis mäßig beschrieben. Alle Phosphene verschwanden während oder nach der Behandlung, der überwiegende Teil (77,5%) verschwand während der Behandlung. Bei weniger als 1% der Patienten führten die Phosphene zu einer Veränderung im Alltag oder zu einem Behandlungsabbruch. Bradykardie wurde von 3,3% der Patienten insbesondere innerhalb der ersten 2-3 Monate nach Behandlungsbeginn berichtet. Bei 0,5% der Patienten trat eine schwere Bradykardie mit weniger oder gleich 40 bpm auf.

In der SIGNIFY Studie wurde Vorhofflimmern bei 5,3% der Patienten, die Ivabradin einnahmen, beobachtet im Vergleich zu 3,8% in der Placebo-Gruppe. In einer gepoolten Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II/III mit einer Mindestdauer von 3 Monaten, die insgesamt mehr als 40.000 Patienten einschließt, betrug die Inzidenz von Vorhofflimmern 4,86% bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt wurden, im Vergleich zu 4,08% in den Kontrollgruppen, entsprechend einer Hazard-Ratio von 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen bezüglich einer Überdosierung von Implicor beim Menschen vor.

Symptome

In Verbindung mit Ivabradin

Eine Überdosierung kann zu einer schweren und protrahierten Bradykardie führen.

In Verbindung mit Metoprolol

Eine Intoxikation aufgrund einer Überdosierung von Metoprolol kann zu schwerer Hypotonie, Sinusbradykardie, atrioventrikulärem Block, Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Herzstillstand, Bronchospasmus, Bewusstseinsstörungen, Koma, Übelkeit, Erbrechen und Zyanose führen.

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol, blutdrucksenkenden Arzneimitteln, Chinidinen oder Barbituraten kann die Symptome verschlimmern.

Erste Anzeichen treten gewöhnlich 20 Minuten bis zwei Stunden nach Arzneimitteleinnahme auf.

Behandlung

Zusätzlich zu allgemeinen Maßnahmen (wie z.B. einer Magenspülung, die innerhalb von vier Stunden nach Einnahme in Erwägung gezogen werden könnte und der Gabe von Aktivkohle bei einer schwerwiegenden Intoxikation) sind die Patienten in eine intensivmedizinische Einrichtung zu bringen, in der Vitalparameter überwacht und ggf. korrigiert werden können.

Eine schwere Bradykardie muss symptomatisch behandelt werden. Im Falle einer Bradykardie mit unzureichender hämodynamischer Toleranz kann eine symptomatische Behandlung einschließlich intravenöser betastimulierender Arzneimittel wie Isoprenalin in Betracht gezogen werden.

Vorübergehend kann bei Bedarf ein kardialer elektrischer Schrittmacher verwendet werden. Potentielle Antidote gegen Metoprolol beinhalten Orciprenalin (0,5-1 mg) i.v., Atropin (0,5-2 mg) i.v. sowie anfangs Glucagon 1-5 mg (maximal 10 mg) i.v. Zusätzlich können β-Sympathomimetika gegeben werden, wobei die exakte Dosierung entsprechend dem Körpergewicht und der Wirkung erfolgt (z.B. Dobutamin, Isoprenalin, Orciprenalin und Adrenalin). Es kann auch eine Dosierung höher als die empfohlene therapeutische Dosis erforderlich sein.

Bei Krampfanfällen empfiehlt sich die langsame intravenöse Gabe von Diazepam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}
ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Ivabradin

Wirkmechanismus

Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des I_f-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Die kardialen Wirkungen sind spezifisch für den Sinusknoten und haben weder Einfluss auf intra-atriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Überleitungszeiten noch auf die myokardiale Kontraktilität oder ventrikuläre Repolarisation.

Ivabradin kann auch Effekte auf den Netzhautstrom I_h haben, welcher stark dem I_f-Strom des Herzens ähnelt. Er ist beteiligt an der temporären Auflösung des visuellen Systems, indem er die Antwort der Netzhaut auf helle Lichtreize verkürzt. Unter Trigger-Bedingungen (z.B. schnelle Lichtstärkenänderungen) ist die partielle Hemmung des I_h-Kanals durch Ivabradin Ursache der lichtbedingten Symptome, die gelegentlich bei Patienten beobachtet werden. Lichtbedingte Symptome (Phosphene) werden als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die hauptsächliche pharmakodynamische Eigenschaft von Ivabradin beim Menschen ist eine spezifische dosisabhängige Herzfrequenzsenkung. Die Analyse der Herzfrequenzsenkung mit Dosierungen bis zu 20 mg zweimal täglich zeigt eine Tendenz zum Plateaueffekt, der zu einem reduzierten Risiko einer schweren Bradykardie unter 40 bpm führt (siehe Abschnitt 4.8).
Bei den üblichen empfohlenen Dosen wird die Herzfrequenz um ungefähr 10 bpm in Ruhe und unter Belastung gesenkt. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Ivabradin hat keinen Einfluss auf die intrakardiale Erregungsleitung, die Kontraktilität (keine negativ inotrope Wirkung) oder ventrikuläre Repolarisation:
In klinischen elektrophysiologischen Studien hatte Ivabradin keine Effekte auf atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Erregungsleitungszeiten oder korrigierte QT-Intervalle;
Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektions-Fraktion (LVEF) zwischen 30 und 45%) hatte Ivabradin keinen schädlichen Einfluss auf die LVEF.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin wurde in fünf doppelblinden, randomisierten Studien (drei Studien im Vergleich zu Placebo und eine jeweils im Vergleich zu Atenolol und Amlodipin) untersucht. An diesen Studien nahmen insgesamt 4.111 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris teil, davon erhielten 2.617 Ivabradin.
Die Wirksamkeit von Ivabradin 5 mg zweimal täglich wurde bei allen Belastungstest-Parametern innerhalb von 3-4 Wochen Behandlungszeit gezeigt. Diese Wirksamkeit wurde mit 7,5 mg zweimal täglich bestätigt. Insbesondere wurde der zusätzliche Effekt von mehr als 5 mg zweimal täglich in einer Referenz-kontrollierten Studie im Vergleich zu Atenolol festgestellt: Die Gesamt- Belastungsdauer gemessen vor der nächsten Tabletteneinnahme wurde nach einem Monat Behandlung mit 5 mg zweimal täglich um ungefähr 1 Minute erhöht und weiterhin um nahezu 25 Sekunden verbessert nach einem zusätzlichen 3-Monats-Zeitraum mit Dosiserhöhung auf 7,5 mg zweimal täglich. In dieser Studie wurde der antianginöse und antiischämische Nutzen von Ivabradin bei Patienten mit 65 Jahren und älter bestätigt. Die Wirksamkeit von 5 mg und 7,5 mg zweimal täglich war konsistent in allen Studien bei allen Belastungstest-Parametern (gesamte Belastungsdauer, Zeit bis zu limitierender Angina, Zeit bis zum Beginn der Angina und Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung) und wurde von einer Verminderung der Angina-pectoris-Anfälle um ungefähr 70% begleitet. Die zweimal tägliche Gabe von Ivabradin ergab eine durchgängige Wirksamkeit über 24 Stunden.
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 889 Patienten zeigte Ivabradin bei zusätzlicher Gabe zu einmal täglich Atenolol 50 mg zusätzliche Wirksamkeit bei allen Belastungstestparametern zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration (12 Stunden nach der Einnahme).
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 725 Patienten zeigte Ivabradin keine zusätzliche Wirksamkeit in Kombination mit Amlodipin 10 mg einmal täglich zum Zeitpunkt des Wirkminimums (trough, 12 Stunden nach oraler Einnahme), jedoch wurde zum Zeitpunkt des Wirkmaximums (peak, 3-4 Stunden nach oraler Einnahme) eine zusätzliche Wirksamkeit belegt.
In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 1.277 Patienten zeigte Ivabradin in Kombination mit Amlodipin 5 mg einmal täglich oder Nifedipin GITS 30 mg einmal täglich eine statistisch signifikante zusätzliche Wirksamkeit bezüglich des Ansprechens auf die Behandlung zum Zeitpunkt des Wirkminimums (trough, 12 Stunden nach oraler Ivabradin-Einnahme) über einen 6- wöchigen Behandlungszeitraum (Odds ratio = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ein Ansprechen auf die Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 3 Angina pectoris-Anfälle pro Woche und/oder eine Verlängerung der Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung um mindestens 60 Sekunden während eines Laufband-Belastungstests. Ivabradin zeigte keine zusätzliche Wirksamkeit auf sekundäre Endpunkte von Belastungstestparametern zum Zeitpunkt des Wirkminimums. Jedoch wurde zum Zeitpunkt des Wirkmaximums (peak, 3-4 Stunden nach oraler Ivabradin-Einnahme) eine zusätzliche Wirksamkeit gezeigt.
Die Wirksamkeit von Ivabradin hielt durchwegs während der 3- oder 4-monatigen Behandlungsperioden in den Wirksamkeitsstudien an. Es gab keinen Hinweis auf eine pharmakologische Toleranzentwicklung (Wirkverlust) während der Behandlung oder auf ein sog. Rebound-Phänomen bei abruptem Absetzen der Therapie. Die antianginösen und antiischämischen Wirkungen von Ivabradin standen in Zusammenhang mit den dosisabhängigen Herzfrequenzsenkungen und einer signifikanten Senkung des „rate pressure product“ (Herzfrequenz x systolischer Blutdruck) in Ruhe und unter Belastung. Die Auswirkungen auf den Blutdruck und den peripheren Gefäßwiderstand waren gering und klinisch nicht signifikant.
Eine dauerhafte Reduktion der Herzfrequenz wurde bei Ivabradin-Patienten bestätigt, die mindestens ein Jahr lang behandelt wurden (n = 713). Es wurde keine Auswirkung auf den Glucose- oder Lipid- Metabolismus beobachtet.
Die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin wurde bei Diabetikern (n = 457) mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil beibehalten wie im Vergleich zur Gesamtpopulation.
Eine große Morbiditäts-Mortalitäts-Studie, BEAUTIFUL, wurde an 10.917 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 40%) zusätzlich zu optimaler Basistherapie durchgeführt, wobei 86,9% der Patienten Betablocker erhielten. Primäres Studienziel war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Hospitalisierung wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der

Ivabradingruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (Relatives Risiko Ivabradin: Placebo 1,00, p=0,945).
In einer post hoc definierten Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris zum Zeitpunk der Randomisierung (n = 1.507) wurde kein Sicherheitssignal hinsichtlich kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Herzinsuffizienz identifiziert (Ivabradin 12,0% versus Placebo 15,5%, p=0,05).
Eine große Morbiditäts-Mortalitäts-Studie, SIGNIFY, wurde bei 19.102 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und ohne klinische Herzinsuffizienz (LVEF > 40%) zusätzlich zu einer optimalen Basistherapie durchgeführt. Es wurde ein Therapieschema, das höher als die zugelassene Dosierung war, gewählt: Startdosis 7,5 mg zweimal täglich (5 mg zweimal täglich bei einem Alter ≥ 75 Jahre) und Auftitration auf 10 mg zweimal täglich. Das Hauptwirksamkeitskriterium war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder nichttödlichem Herzinfarkt. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des primären zusammengesetzten Endpunktes (PCE) in der Ivabradin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,08, p=0,197). Bradykardie wurde bei 17,9% der Patienten in der Ivabradin-Gruppe (2,1% in der Placebo-Gruppe) berichtet. 7,1% der Patienten erhielten während der Studie Verapamil, Diltiazem oder starke CYP3A4-Inhibitoren.
Es wurde ein kleiner, statistisch signifikanter Anstieg des PCE in einer vorab festgelegten Subgruppe von Patienten mit Angina pectoris beobachtet, die zu Behandlungsbeginn in CCS-Grad II oder höher waren (n = 12.049) (jährliche Inzidenzrate 3,4% versus 2,9%, relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,18, p=0,018), jedoch nicht in der Subgruppe der Gesamtpopulation von Angina-Patienten mit CCS- Grad ≥ I (n = 14.286) (relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,11, p=0,110).
Diese Ergebnisse sind nicht vollständig auf die in der Studie verwendete höhere Dosierung zurückzuführen, die über der zugelassenen Dosierung liegt.

Metoprolol

Wirkmechanismus

Metoprolol ist ein kardioselektiver Betablocker; es blockiert β_1-adrenerge Rezeptoren (die hauptsächlich im Herz gelegen sind) in Dosen, die niedriger sind als die, welche für die Blockade von β_2-Rezeptoren (die hauptsächlich in den Bronchien und den peripheren Gefäßen gelegen sind) benötigt werden. Es hat weder eine membranstabilisierende Wirkung noch besitzt es eine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA).

Pharmakodynamische Effekte

Metoprolol reduziert oder hemmt die Wirkung der Katecholamine auf das Herz und senkt dadurch die Herzfrequenz, die kardiale Kontraktilität und das Herzminutenvolumen. Metoprolol hat einen antihypertensiven Effekt sowohl beim stehenden als auch beim liegenden Patienten und verringert auch den durch Belastung bedingten Blutdruckanstieg.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten mit Angina pectoris verringert Metoprolol die Häufigkeit und den Schweregrad ischämischer Episoden und erhöht die körperliche Belastbarkeit. Diese günstigen Effekte können auf den verringerten Sauerstoffverbrauch des Myokards zurückgeführt werden, der sich aus der Senkung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität ergibt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Implicor eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der ischämischen koronaren Herzkrankheit gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Information für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Ivabradin und Metoprolol aus Implicor unterscheiden sich nicht signifikant von der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Resorption bei der Einnahme von Ivabradin und Metoprolol als Einzelsubstanzen.

Ivabradin

Unter physiologischen Bedingungen wird Ivabradin schnell aus den Tabletten freigesetzt und ist hoch wasserlöslich (> 10 mg/ml). Ivabradin ist das S-Enantiomer ohne Biokonversion, wie in vivo gezeigt wurde. Das N-demethylierte Derivat von Ivabradin wurde als aktiver Hauptmetabolit beim Menschen identifiziert.

Resorption und Bioverfügbarkeit

Ivabradin wird schnell und fast vollständig nach oraler Einnahme resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel ist nach ca. 1 Stunde bei nüchternem Zustand erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtabletten liegt aufgrund des First-Pass-Effekts im Darm und in der Leber bei ca. 40%.
Durch Nahrung wurde die Resorption um ca. 1 Std. verzögert und die Plasmaexposition um 20-30% erhöht. Es wird empfohlen, die Tabletten während des Essens einzunehmen, um intra-individuelle Unterschiede in der Exposition zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Ivabradin wird zu ca. 70% an Plasmaprotein gebunden und hat ein Verteilungsvolumen bei Patienten im „Steady-State“ von ca. 100 l. Die maximale Plasmakonzentration nach einer chronischen Einnahme der empfohlenen Dosis von 5 mg zweimal täglich ist 22 ng/ml (CV = 29%). Die durchschnittliche Plasmakonzent-

ration beträgt im „Steady-State“ 10 ng/ml (CV = 38%).

Biotransformation

Ivabradin wird weitgehend in der Leber und im Darm durch Oxidation über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Der aktive Hauptmetabolit ist das N-demethylierte Derivat (S18982) mit einer Exposition von ca. 40% bezogen auf die Ausgangssubstanz. Der Metabolismus dieses aktiven Metaboliten erfolgt ebenso über CYP3A4. Ivabradin hat eine geringe Affinität zu CYP3A4 und zeigt keine klinisch relevante CYP3A4 Induktion oder Hemmung. Daher ist eine Veränderung des CYP3A4-Substrat-Metabolismus oder der Plasmakonzentrationen unwahrscheinlich. Umgekehrt können starke Hemmer und Induktoren die Ivabradin Plasmakonzentrationen erheblich beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Ivabradin wird mit einer Haupt-Halbwertszeit von 2 Stunden (70-75% der AUC) im Plasma und einer effektiven Halbwertszeit von 11 Stunden eliminiert. Die gesamte Clearance beträgt ca. 400 ml/min und die renale Clearance ca. 70 ml/min. Die Ausscheidung von Metaboliten erfolgt in gleichem Maße über Faeces und Urin. Ca. 4% einer oralen Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Kinetik von Ivabradin ist innerhalb eines oralen Dosisbereiches von 0,5-24 mg linear.

Spezielle Patientengruppen

- ***Ältere Patienten:*** es sind zwischen älteren (≥ 65 Jahre) oder sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) und der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 4.2) keine pharmakokinetischen Unterschiede (AUC und C_{max}) beobachtet worden.
- ***Nierenfunktionsstörung:*** die Auswirkung einer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 60 ml/min) auf die Pharmakokinetik von Ivabradin ist minimal, in Bezug auf den geringen Beitrag der renalen Clearance (ca. 20%) zur kompletten Elimination sowohl von Ivabradin als auch dessen Hauptmetaboliten S18982 (siehe Abschnitt 4.2).
- ***Leberfunktionsstörung:*** bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh- Klassifikation bis zu 7), war die ungebundene AUC von Ivabradin und des aktiven Hauptmetaboliten um etwa 20% höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Es stehen nicht ausreichend Daten zur Verfügung, um Rückschlüsse bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu ziehen. Es stehen keine Daten zur Verfügung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Zusammenhänge

Analysen des Zusammenhanges zwischen PK/PD haben gezeigt, dass die Herzfrequenzsenkung nahezu linear zur steigenden Ivabradin- und S18982 Plasmakonzentration bei Dosen von bis zu 15-20 mg zweimal täglich ist. Bei höheren Dosen ist die Herzfrequenzsenkung nicht mehr proportional zu den Ivabradin Plasmakonzentrationen und scheint ein Plateau zu erreichen. Hohe Expositionen von Ivabradin, die im Zusammenhang mit einer Ivabradin-Gabe in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern auftreten können, können zu einer übermäßigen Herzfrequenzsenkung führen, wohingegen dieses Risiko mit mäßigen CYP3A4-Hemmern geringer ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Metoprolol

Resorption und Verteilung

Metoprolol wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmaspiegel werden nach 1,5-2 Stunden erreicht. Infolge des ausgeprägten First-Pass-Effekts in der Leber beträgt die Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis ca. 50%. Bei Einnahme mit dem Essen wird die Bioverfügbarkeit um ca. 30-40% erhöht. Nur ein kleiner Anteil des Metoprolols (ca. 5-10%) bindet an Plasmaproteine.

Biotransformation

Metoprolol wird in der Leber oxidativ metabolisiert. Es wurde nachgewiesen, dass die drei bekannten Hauptmetaboliten keinen klinisch signifikanten beta-blockierenden Effekt besitzen.

Metoprolol wird hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, über das hepatische Cytochrom Isoenzym (CYP) 2D6 metabolisiert. Aufgrund der Polymorphie des CYP2D6-Gens kommt es zu individuellen Schwankungen der Umsatzrate. Patienten mit langsamer Metabolisierung (ca. 7-8%) weisen höhere Plasmaspiegel und eine langsamere Elimination auf als Patienten mit einer guten metabolischen Kapazität.

Elimination

Die Plasmaspiegel sind stabil und beim einzelnen Patienten reproduzierbar; allerdings werden mehr als 95% einer oralen Dosis im Urin ausgeschieden. Ca. 5% der Dosis werden unverändert ausgeschieden, in Einzelfällen sind es bis zu 30%. Die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol im Plasma beträgt im Durchschnitt 3,5 Stunden (mit einem Intervall von 1-9 Stunden). Insgesamt beträgt die Clearance etwa 1 l/min.

Spezielle Patientengruppen

- Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Metoprolol unterscheidet sich bei älteren Patienten nicht signifikant von der jüngerer.
- Leberfunktionsstörung: Die Bioverfügbarkeit ist erhöht und die Gesamt-Clearance erniedrigt.
- Schwangerschaft: Metoprolol überwindet die Placentaschranke. Das Verhältnis der Metoprololkonzentration im Nabelschnurblut zu dem im mütterlichen Blut beträgt im Durchschnitt 1.
- Stillzeit: Metoprolol tritt in die Muttermilch über; das Verhältnis der Metoprololkonzentration in der Muttermilch zu der im mütterlichen Blut beträgt durchschnittlich 3,7.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ivabradin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Effekte von Ivabradin auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten. Bei der Behandlung von trächtigen Tieren während der Organogenese mit Expositionswerten, die der therapeutischen Dosis weitgehend entsprachen, gab es ein erhöhtes Auftreten von Feten mit Herzfehlern bei der Ratte und eine geringe Anzahl von Feten mit Ektrodaktylie beim Kaninchen.

Bei Hunden, die ein Jahr lang Ivabradin erhielten (Dosierungen von 2,7 oder 24 mg/kg/Tag), wurden reversible Veränderungen der Netzhautfunktion beobachtet, die aber nicht zu einer Schädigung der okulären Strukturen führten. Diese Daten entsprechen der pharmakologischen Wirkung von Ivabradin, welches mit Hyperpolarisations-aktivierten I_h-Strömen in der Netzhaut interagiert, die weitgehende Homologie zum Herzschrittmacherstrom I_f zeigen.

Metoprolol

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zu kanzerogenem Potential und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In einer dreimonatigen Studie an Hunden wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

vorverkleisterte Stärke (Mais)
Mikrokristalline Cellulose
Maltodextrin
hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 470 B)

Tablettenfilm:

Glycerol (E 422)
Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (E 470 B)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen verpackt in Faltschachteln aus Karton: 30 Monate
HDPE-Flasche mit einem Polypropylen-Verschluss und einem Trockenmittel: 18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen verpackt in Faltschachteln aus Karton.
Kalenderpackungen mit 14, 28, 56, 98 oder 112 Filmtabletten.
HDPE-Flasche mit einem Polypropylen-Verschluss und einem Trockenmittel: Behältnis mit 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. Zulassungsnummer

136230

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Juni 2015

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.