

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brediwal 5 mg filmsko obložene tablete
Brediwal 7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ivabradina (v obliki oksalata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 70,965 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg ivabradina (v obliki oksalata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 106,449 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg filmsko obložene tablete

Rumeno obarvane, okrogle (6,0 mm) filmsko obložene tablete z odtisnjeno oznako '5' na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

7,5 mg filmsko obložene tablete

Oranžno-rumeno obarvane, okrogle (6,5 mm), bikonveksne filmsko obložene tablete z odtisnjeno oznako '7.5' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris pri odraslih s koronarno arterijsko boleznijo z normalnim sinusnim ritmom in srčno frekvenco ≥ 70 utripov na minuto.

Ivabradin je indiciran:

- pri odraslih, pri katerih so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirani ali jih ne prenašajo,
- ali v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih, ki ob optimalnem odmerku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta nimajo urejene bolezni.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Ivabradin je indiciran za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) s sistolično disfunkcijo, pri bolnikih v sinusnem ritmu, pri katerih je srčna frekvenca ≥ 75 utripov na minuto, v kombinaciji s standardno terapijo, vključno z zdravljenjem z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta oziroma tudi ko je zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različna odmerjanja so na voljo filmsko obložene tablete, ki vsebujejo 5 mg in 7,5 mg ivabradina.

Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

Priporočljivo je, da se o uvedbi zdravljenja oziroma povečanju odmerka odločate v skladu z razpoložljivimi zaporednimi meritvami srčne frekvenca, EKG-jem ali 24-urnim ambulantnim spremljanjem.

Začetni odmerek ivabradina ne sme presegati 5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, mlajših od 75 let. Če ima bolnik po treh do štirih tednih zdravljenja še vedno simptome, vendar dobro prenaša začetni odmerek, in če srčna frekvenca v mirovanju ostaja nad 60 utripov na minuto, se lahko odmerek poveča na naslednji večji odmerek pri tistih bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 2,5 mg dvakrat na dan ali z odmerkom 5 mg dvakrat na dan. Vzdrževalni odmerek ne sme presegati 7,5 mg dvakrat na dan.

Če se simptomi angine pectoris ne izboljšajo v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja, je potrebno zdravljenje z ivabradinom prekiniti.

O prekinitvi zdravljenja je potrebno razmisliti tudi, če obstaja le omejen simptomatski odziv in kadar znižanje srčne frekvenca v mirovanju po 3 mesecih ni klinično pomembno.

Če med zdravljenjem srčna frekvenca pade pod 50 utripov na minuto v mirovanju ali če bolnik doživlja simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je potrebno odmerek titrirati navzdol, vključno do najmanjšega odmerka 2,5 mg dvakrat na dan (ena polovica 5 mg tablete dvakrat na dan). Po zmanjšanju odmerka je potrebno spremljati srčno frekvenco (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje je potrebno prekiniti, če ostane srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali če simptomi bradikardije vztrajajo kljub zmanjšanju odmerka.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Zdravljenje se lahko uvede le pri bolnikih s stabilnim srčnim popuščanjem. Priporočljivo je, da je lečeči zdravnik izkušen v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja.

Običajni priporočeni začetni odmerek ivabradina je 5 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih zdravljenja se lahko odmerek poveča na 7,5 mg dvakrat na dan, če srčna frekvenca v mirovanju vztraja nad 60 utripov na minuto, ali se ga zmanjša na 2,5 mg dvakrat na dan (eno polovico 5 mg tablete dvakrat na dan), če je srčna frekvenca v mirovanju vztrajno pod 50 utripov na minuto ali se pojavijo simptomi, povezani z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija. Če je srčna frekvenca med 50 in 60 utripov na minuto, je treba ohraniti odmerek 5 mg dvakrat na dan.

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto v mirovanju ali če bolniki doživljajo simptome, povezane z bradikardijo, je potrebno odmerek titrirati navzdol do naslednjega manjšega odmerka pri tistih bolnikih, ki jemljejo 7,5 mg dvakrat dnevno ali 5 mg dvakrat dnevno. Če se srčna frekvenca v mirovanju vztrajno povečuje nad 60 utripov na minuto, se lahko odmerek titrira navzgor do naslednjega večjega odmerka pri tistih bolnikih, ki jemljejo 2,5 mg dvakrat na dan ali 5 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje je potrebno prekiniti, če srčna frekvenca ostane pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih 75 let ali več, je potrebno razmisliti o manjšem začetnem odmerku (2,5 mg dvakrat na dan, to je polovica 5 mg tablete dvakrat na dan), ki se ga lahko nato poveča, če je potrebno.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in očistkom kreatinina nad 15 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Za bolnike, ki imajo očistek kreatinina nižji od 15 ml/min ni podatkov. Pri predpisovanju ivabradina tovrstnim bolnikom morate biti torej previdni.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri predpisovanju ivabradina bolnikom z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je ivabradin kontraindiciran, saj ga pri njih niso proučevali in je pričakovati veliko povečanje sistemske izpostavljenosti (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivabradina pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Način uporabe

Tablete morajo bolniki jemati peroralno dvakrat na dan, to je eno zjutraj in eno zvečer med obrokom (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- srčna frekvenca v mirovanju pod 70 utripov na minuto pred zdravljenjem,
- kardiogeni šok,
- akutni miokardni infarkt,
- huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg),
- hudo jetrno popuščanje,
- sindrom bolnega sinusnega vozla,
- sinoatrijski blok,
- nestabilno ali akutno srčno popuščanje,
- odvisnost od srčnega spodbujevalnika (srčna frekvenca, ki jo narekuje izključno srčni spodbujevalnik),
- nestabilna angina pectoris,
- atrioventrikularni blok 3. stopnje,
- kombinacija z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon (glejte poglavji 4.5 in 5.2),
- kombinacija z verapamilom ali diltiazemom, zmernima zaviralcema citokroma P450 3A4, ki imata lastnosti zniževanja srčne frekvence (glejte poglavje 4.5),
- nosečnost, dojenje in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Odsotnost koristi kliničnih izidov pri bolnikih s simptomatsko kronično stabilno angino pectoris
Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris, ker nima pozitivnih učinkov na srčno-žilne izide (npr. miokardni infarkt ali srčno-žilno smrt) (glejte poglavje 5.1).

Merjenje srčne frekvence

Glede na to, da lahko srčna frekvenca precej niha, je potrebno razmisliti o zaporednem merjenju srčne frekvence, EKG-ju ali 24-urnem ambulantnem spremljanju, ko se določa srčno frekvenco v mirovanju pred uvedbo zdravljenja z ivabradinom ter pri bolnikih, ki že jemljejo ivabradin in je potrebno razmisliti o titriranju odmerka. To velja tudi za bolnike z nizko srčno frekvenco, zlasti kadar se srčna frekvenca zniža pod 50 utripov na minuto, ali po zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Srčne aritmije

Ivabradin ni učinkovit pri zdravljenju ali preprečevanju srčnih aritmij in verjetno izgubi učinkovitost ob pojavu tahiaritmije (na primer ventrikularne ali supraventrikularne tahikardije). Ivabradin torej ni priporočljiv pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali drugimi srčnimi aritmijami, ki motijo delovanje sinusnega vozla.

Bolniki, ki jemljejo ivabradin, imajo povečano tveganje za razvoj atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.8). Atrijska fibrilacija je pogostejša pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amiodaron ali močne antiaritmike skupine I. Pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, je priporočljivo redno klinično spremljanje možnosti pojava atrijske fibrilacije (vztrajne ali paroksizmalne), kar mora vključevati tudi spremljanje EKG, če je klinično indiciran (na primer pri bolnikih s poslabšanjem angine pectoris, palpitacijami, nerednim utripom). Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava obvestijo zdravnika.

Če se atrijska fibrilacija razvije med zdravljenjem, je potrebno pazljivo pretehtati ravnovesje med koristmi in tveganji nadaljnjega zdravljenja z ivabradinom.

Bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z motnjami intraventrikularne prevodnosti (levokračni blok, desnokračni blok) in prekatno dissinhronijo je treba pozorno spremljati.

Uporaba pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 2. stopnje

Ivabradin ni priporočljiv pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 2. stopnje.

Uporaba pri bolnikih z nizko srčno frekvenco

Ivabradina ne smete uvajati pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem srčno frekvenco v mirovanju pod 70 utripov na minuto (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto v mirovanju ali če ima bolnik simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je potrebno odmerek titrirati navzdol ali zdravljenje prekiniti, če srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasno jemanje ivabradina z zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta verapamil in diltiazem, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri kombinaciji ivabradina z nitrati in dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje mora biti stabilno, pred odločitvijo za zdravljenje z ivabradinom. Ivabradin je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) uporabljati previdno, zaradi omejene količine podatkov za to skupino bolnikov.

Možganska kap

Jemanje ivabradina takoj po možganski kapi ni priporočljivo, ker ni podatkov za uporabo pri tovrstnih stanjih.

Vidna funkcija

Ivabradin vpliva na delovanje mrežnice. Ni dokazov, da bi imelo dolgotrajno zdravljenje z ivabradinom toksičen učinek na mrežnico (glejte poglavje 5.1). Če se pojavi kakršno koli nepričakovano poslabšanje vidne funkcije, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih s pigmentoznim retinitisom je potrebna previdnost.

Previdnostni ukrepi

Bolniki s hipotenzijo

Podatki za bolnike z blago do zmerno hipotenzijo so omejeni, zato je potrebno ivabradin pri teh bolnikih uporabljati previdno. Ivabradin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mm Hg) (glejte poglavje 4.3).

Atrijska fibrilacija – srčne aritmije

Ni dokazov o tveganju za (preveliko) bradikardijo ob vrnitvi na sinusni ritem pri sprožanju farmakološke kardioverzije pri bolnikih, ki se zdravijo z ivabradinom. Toda, ker ni obsežnejših podatkov, je potrebno razmisliti o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku ivabradina.

Uporaba pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali se zdravijo z zdravili, ki podaljšujejo interval QT

Uporabi ivabradina se je potrebno izogibati pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali se zdravijo z zdravili, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5). Če je kombinacija potrebna, je potrebno pozorno spremljati delovanje srca.

Zniževanje srčne frekvence, ki ga povzroči ivabradin, lahko poslabša podaljšanje intervala QT, kar lahko povzroči hude aritmije, zlasti *Torsade de pointes*.

Bolniki s hipertenzijo, ki potrebujejo spremembo zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

V študiji SHIFT je imelo več bolnikov med zdravljenjem z ivabradinom obdobja zvišanega krvnega tlaka (7,1 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,1 %). Ta obdobja so največkrat sledila kmalu po spremembi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka, bila so prehodna in niso vplivala na učinek zdravljenja z ivabradinom. Kadar se pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zdravljenih z ivabradinom, uvedejo spremembe zdravljenja, je treba v primernem intervalu spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Brediwal vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

- srčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT (na primer kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron);
- nesrčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT (na primer pimozid, ziprazidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin intravensko).

Sočasni uporabi srčno-žilnih in nesrčno-žilnih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, z ivabradinom se je potrebno izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko poslabša z zniževanjem srčne frekvence.

Če se kombinacija zdi potrebna, je potrebno pozorno spremljanje delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

Kaliuretiki diuretiki, ki povzročajo izgubo kalija (tiazidni diuretiki in diuretiki zanke): hipokaliemija lahko poveča tveganje za aritmijo. Ivabradin lahko povzroči bradikardijo, posledična kombinacija hipokaliemije in bradikardije pa je dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebno pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki podaljšujejo interval QT.

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin se presnavlja samo preko CYP3A4 in je zelo šibek zaviralec tega citokroma. Dokazali so, da ivabradin ne vpliva na presnovo drugih substratov CYP3A4 in njihove koncentracije v plazmi (blagih, zmernih in močnih zaviralcev). Zaviralci in induktorji CYP3A4 lahko medsebojno delujejo z ivabradinom ter klinično pomembno vplivajo na njegovo presnovo in farmakokinetiko. Študije o medsebojnih delovanjih z zdravili so pokazale, da zaviralci CYP3A4 povečujejo koncentracijo ivabradina v plazmi, medtem ko jo induktorji zmanjšujejo. Povečana koncentracija ivabradina v plazmi je lahko povezana s tveganjem prevelike bradikardije (glejte poglavje 4.4).

Kontraindicirana sočasna uporaba

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidnimi antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močna zaviralca CYP3A4 ketokonazol (200 mg enkrat na dan) in josamicin (1 g dvakrat na dan) sta povečala srednjo izpostavljenost ivabradinu v plazmi za 7- do 8-krat.

Zmerni zaviralci CYP3A4: specifične študije o medsebojnem delovanju pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so pokazale, da je kombinacija ivabradina z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta diltiazem ali verapamil, povečala izpostavljenost ivabradinu (2- do 3-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC)) ter dodatno znižala srčno frekvenco za 5 utripov na minuto. Sočasno jemanje ivabradina s tovrstnimi zdravili je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Grenivkin sok: izpostavljenost ivabradinu se je 2-kratno povečala po sočasnem jemanju z grenivkinim sokom. Uživanju grenivkinega soka se je torej treba izogibati.

Previdnost pri sočasni uporabi

- Zmerni zaviralci CYP3A4: o sočasni uporabi ivabradina in drugih zmernih zaviralcev CYP3A4 (na primer flukonazola) se lahko odloča ob začetnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in če je srčna frekvenca v mirovanju nad 70 utripov na minuto, ob spremljanju srčne frekvence.

- Induktorji CYP3A4: induktorji CYP3A4 (na primer rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjšajo izpostavljenost ivabradinu in njegovo aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki spodbujajo CYP3A4, lahko zahteva prilagajanje odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjša površino pod krivuljo (AUC) ivabradina za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

Ostale sočasne uporabe

Specifične študije o medsebojnem delovanju zdravil niso pokazale klinično pomembnega učinka naslednjih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamiko ivabradina: zaviralcev protonske črpalke (omeprazola, lansoprazola), sildenafil, zaviralcev hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze (simvastatina), dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov (amlodipina, lacidipina), digoksina in varfarina. Poleg tega ivabradin ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko simvastatina, amlodipina in lacidipina, na farmakokinetiko ter farmakodinamiko digoksina in varfarina ter na farmakodinamiko acetilsalicilne kisline.

V ključnih kliničnih študijah III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opažali težave z varnostjo: zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretike, antagonist aldosterona, kratko in dolgodelujoče nitrate, zaviralce hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze, fibrate, zaviralce protonske črpalke, peroralne antidiabetike, acetilsalicilno kislino ter druga antitrombotična zdravila.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi ivabradina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Te študije so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano, zato je ivabradin kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da se ivabradin izloča v materino mleko. Ivabradin je torej kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Ženske, ki potrebujejo zdravljenje z ivabradinom, naj prenehajo z dojenjem ter izberejo drug način hranjenja otroka.

Plodnost

Študije na podganah niso pokazale učinka na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri zdravih prostovoljcih so izvedli specifično študijo o možnem vplivu ivabradina na sposobnost vožnje in niso zasledili sprememb. V obdobju trženja zdravila pa so poročali o primerih zmanjšane sposobnosti vožnje zaradi simptomov motenj vida. Ivabradin lahko povzroča prehodne pojave svetlikanja, ki zajemajo predvsem fosfene (glejte poglavje 4.8). Možen nastanek tovrstnih pojavov svetlikanja morate upoštevati

pri vožnji ali upravljanju strojev v pogojih, kjer se lahko nenadno spreminja jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči.

Ivabradin nima vpliva na sposobnost upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ivabradin so proučevali v kliničnih študijah, ki so vključile skoraj 45.000 bolnikov.

Najpogostnejši neželeni učinki pri uporabi ivabradina, pojavi svetlikanja (fosfeni) in bradikardija, so odvisni od odmerka in povezani s farmakološkim delovanjem zdravila.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so razvrščeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Sprejeti izraz
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hiperurikemija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, večinoma v prvem mesecu zdravljenja
		omotica, verjetno povezano z bradikardijo
	občasni*	sinkopa, verjetno povezano z bradikardijo
Očesne bolezni	zelo pogosti	pojavi svetlikanja (fosfeni)
	pogosti	zamegljen vid
	občasni*	diplopija
		okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vrtočlavica
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija
		atrioventrikularni blok 1. stopnje (podaljšan interval PQ elektrokardiograma)
		ventrikularne ekstrasistole
		atrijska fibrilacija
	občasni	palpitacije, supraventrikularne ekstrasistole
zelo redki	atrioventrikularni blok 2. stopnje, atrioventrikularni blok 3. stopnje	
		sindrom bolnega sinusnega vozla
Žilne bolezni	pogosti	nenadzorovan krvni tlak
	občasni*	hipotenzija, verjetno povezano z bradikardijo
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	občasni	slabost (navzea)
		zaprtje
		diareja
		bolečine v trebuhu*
Bolezni kože in podkožja	občasni*	angioedem
		izpuščaj
	redki*	eritem
		srbenje

		urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni*	astenija, verjetno povezano z bradikardijo
	redki*	utrujenost, verjetno povezano z bradikardijo
Preiskave	občasni	povečanje kreatinina v krvi
		podaljšanje intervala QT na EKG

*Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih študij

Opis izbranih neželenih učinkov

O pojavih svetlikanja (fosfenih) so poročali pri 14,5 % bolnikov, opisujejo pa jih kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja. Običajno jih sprožajo nenadna nihanja jakosti svetlobe. Fosfene lahko opišemo tudi kot svetle kolobarje, razgradnje slike (stroboskopski ali kalejdoskopski učinki), obarvane svetle luči ali pomnožene slike (vztrajnost mrežnice). Fosfeni se običajno pojavijo v prvih dveh mesecih zdravljenja, nato pa se lahko večkrat ponovijo. Fosfeni so bili na splošno blage do zmerne jakosti. Vsi fosfeni so izginili med zdravljenjem ali po njem, in sicer večina med zdravljenjem (77,5 %). Manj kot 1 % bolnikov je zaradi fosfenov spremenilo svojo vsakdanjo rutino ali prekinilo zdravljenje.

O bradikardiji so poročali pri 3,3 % bolnikov, zlasti v prvih 2 do 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. 0,5 % bolnikov je doživelo hudo bradikardijo s 40 utripi na minuto ali manj.

V študiji SIGNIFY so opažali atrijsko fibrilacijo pri 5,3 % bolnikov, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V združeni analizi vseh dvojno slepih nadzorovanih kliničnih preskušanj II. ali III. faze, ki so trajale najmanj 3 mesece in v katere je bilo vključenih več kot 40.000 bolnikov, je bila pojavnost atrijske fibrilacije 4,86 % pri bolnikih, ki so jemali ivabradin v primerjavi s 4,08 % pojavnostjo v kontrolni skupini, kar ustreza razmerju tveganja 1,26; 95 % interval zaupanja [1,15–1,39].

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje lahko privede do hude in podaljšane bradikardije (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje

Bolnike s hudo bradikardijo je potrebno zdraviti simptomatsko v specializiranem okolju. Če imajo bolniki bradikardijo s slabim hemodinamičnim prenašanjem, je potrebno razmisliti o simptomatskem zdravljenju, vključno z intravenskimi adrenergiki (spodbujevalci receptorjev beta), kot je izoprenalin. Če je potrebno, lahko uvedete začasno električno spodbujanje srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca; oznaka ATC: C01EB17.

Mehanizem delovanja

Ivabradin je specifično zdravilo za zniževanje srčne frekvence, ki deluje s selektivnim in specifičnim zaviranjem frekvenčno urejevalnega toka I_f v srcu, ki nadzoruje spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in ureja srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozol, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, ali na kontraktibilnost miokarda ali repolarizacijo prekatov.

Ivabradin lahko medsebojno deluje tudi z mrežničnim tokom I_h , ki je zelo podoben srčnemu I_f . Sodeluje v časovni ločljivosti vidnega sistema s skrajšanjem odziva mrežnice na močne svetlobne dražljaje. V sprožilnih okoliščinah (na primer ob hitrih spremembah svetlosti) je delno zaviranje I_h zaradi ivabradina osnova za pojave svetlikanja, ki jih lahko občasno opažajo bolniki. Pojave svetlikanja (fosfene) opisujejo kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja (glejte poglavje 4.8).

Farmakodinamični učinki

Poglavitna farmakodinamična lastnost ivabradina pri ljudeh je specifično, od odmerka odvisno zniževanje srčne frekvence. Analiza znižanja srčne frekvence ob odmerkih do 20 mg dvakrat na dan kaže na težnjo, da učinek doseže plato, kar je skladno z zmanjšanim tveganjem hude bradikardije pod 40 utripov na minuto (glejte poglavje 4.8).

Ob običajnih priporočenih odmerkih znižanje srčne frekvence znaša približno 10 utripov na minuto v mirovanju in med vadbo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v miokardu. Ivabradin ne vpliva na znotraj-srčno prevajanje, kontraktibilnost (ni negativnega inotropnega učinka) ali repolarizacijo prekatov:

- v kliničnih elektrofizioloških študijah ivabradin ni vplival na čase atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na interval QT s popravkom;
- pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisnim deležem levega prekata med 30 in 45 %) ivabradin ni imel nobenih škodljivih učinkov na iztisni delež levega prekata.

Klinična učinkovitost in varnost

Antianginozno in antiishemično učinkovitost ivabradina so proučevali v petih dvojno slepih, randomiziranih preizkušanjih (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajeli 4111 bolnikov s kronično stabilno angino pectoris, od katerih jih je 2617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede na parametre obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Dodatno korist od odmerka 5 mg dvakrat na dan so zlasti dokazali v referenčni kontrolirani študiji v primerjavi z atenololom:

skupno trajanje vadbe se je v času najnižje koncentracije povečalo za približno 1 minuto po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 5 mg dvakrat na dan in še nadalje izboljšalo za skoraj 25 sekund po dodatnem 3-mesečnem obdobju z obveznim titriranjem na 7,5 mg dvakrat na dan. V tej študiji so antianginozni in antiishemični učinek ivabradina potrdili pri bolnikih, starih 65 let ali več. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede na parametre obremenitvenega testa (skupnega trajanja vadbe, časa do omejujoče angine, časa do nastopa angine in časa do 1-mm depresije segmenta ST) je bila konsistentna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila anginoznih napadov za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost vseh 24 ur.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 889 bolnikih, ki so ivabradin jemali poleg atenolola 50 mg enkrat na dan, je ivabradin dodatno deloval na vse parametre obremenitvenega testa v času najnižje koncentracije (12 ur po peroralnem jemanju).

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 725 bolnikih ivabradin kot dodatek amlodipinu 10 mg enkrat na dan ni pokazal dodatne učinkovitosti v času najnižje koncentracije (12 ur po peroralnem jemanju), medtem ko so v času maksimalne koncentracije (3 do 4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 1277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu 5 mg enkrat na dan ali nifedipinu GITS (gastrointestinalni terapevtski sistem) 30 mg enkrat na dan v času najnižje koncentracije (12 ur po peroralnem jemanju ivabradina) med 6-tedenskim zdravljenjem (razmerje obetov = 1,3; 95 % interval zaupanja [1,0–1,7]; $p = 0,012$) dokazal statistično značilno dodatno učinkovitost pri odzivu na zdravljenje (definiranem kot zmanjšanje za najmanj 3 napade angine pektoris na teden in/ali podaljšanje časa do 1-mm depresije segmenta ST za najmanj 60 s med obremenitvenim testiranjem (ETT) hoje po tekočem traku). Ivabradin ni pokazal dodatne učinkovitosti na sekundarne končne izide parametrov obremenitvenega testiranja v času najnižje koncentracije, medtem ko so v času maksimalne koncentracije (3–4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

Učinkovitost ivabradina se je v študijah o učinkovitosti v celoti ohranjala med 3- ali 4-mesečnim zdravljenjem. Ni bilo dokazov, da bi se med zdravljenjem razvila farmakološka toleranca (zmanjšanje učinkovitosti) ali o povratnem učinku po nenadni prekinitvi zdravljenja. Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina je bil povezan z znižanjem srčne frekvence, odvisnim od odmerka, ter s pomembnim zmanjšanjem dvojnega produkta (srčna frekvenca x sistolični krvni tlak) v mirovanju in med vadbo. Učinek na krvni tlak in periferni žilni upor je bil majhen in klinično nepomemben.

Pri bolnikih, ki so ivabradin jemali najmanj 1 leto, so dokazali vztrajno znižanje srčne frekvence ($n = 713$). Vpliva na presnovo glukoze ali lipidov niso opazili.

Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina se je ohranjal pri bolnikih s sladkorno boleznijo ($n = 457$) s podobnim profilom varnosti kot pri celotni populaciji.

Obsežna študija o izidih BEAUTIFUL je zajela 10917 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata < 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje, kar je pri 86,9 % bolnikov pomenilo antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta in hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji poglavitnega sestavljenega izida med ivabradinom in placebom (sorazmerno tveganje ivabradin : placebo 1,00; $p = 0,945$).

V *post-hoc* podskupini bolnikov, ki so ob naključni razvrstitvi imeli simptomatsko angino pektoris ($n = 1507$), niso zaznali varnostnih signalov glede srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (ivabradin 12,0 %, placebo 15,5 %, $p = 0,05$).

Obsežna študija o izidih SIGNIFY je zajela 19102 bolnika s koronarno arterijsko boleznijo in brez kliničnega srčnega popuščanja (iztisni delež levega prekata > 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. V študiji so uporabili shemo zdravljenja z odmerkom, ki je bil večji od odobrenega odmerjanja (začetni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan (5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, starih ≥ 75 let) in povečanje odmerka do 10 mg dvakrat na dan). Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega miokardnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega končnega izida med skupino, ki je jemala ivabradin, in skupino, ki je jemala placebo (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,08; $p = 0,197$). O bradikardiji so poročali pri 17,9 % bolnikov, ki so jemali ivabradin (2,1 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo). Verapamil, diltiazem ali močne zaviralce CYP3A4 je med spremljanjem prejelo 7,1 % bolnikov.

Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni končni izid so opazili pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z angino pectoris II. ali višjega razreda v izhodišču glede na oceno kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS) ($n = 12049$) (letna stopnja 3,4 % v primerjavi z 2,9%, relativno tveganje ivabradin : placebo 1,18, $p = 0,018$), vendar ne v podskupini skupne populacije bolnikov z angino pectoris iz razreda $\geq I$ ($n = 14286$) (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,11, $p = 0,110$) glede na oceno CCS. Z uporabo odmerka, ki je bil večji kot odobreni odmerek, v študiji niso povsem pojasnili omenjenih ugotovitev.

Študija SHIFT je bila obsežno multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje, ki je zajelo 6505 odraslih bolnikov s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem (≥ 4 tedne) II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF ≤ 35 %) in srčno frekvenco v mirovanju ≥ 70 utripov na minuto.

Bolniki so prejeli standardno zdravljenje, ki je vključevalo antagonist adrenergičnih receptorjev beta (89 %), zaviralce ACE in/ali antagonist angiotenzina II (91 %), diuretike (83 %) in antagonist aldosterona (60 %). V skupini, ki je jemala ivabradin, je 67 % bolnikov prejelo 7,5 mg ivabradina dvakrat na dan. Mediana trajanja spremljanja je bila 22,9 mesecev. Zdravljenje z ivabradinom je bilo povezano s povprečnim znižanjem srčne frekvence za 15 utripov na minuto od izhodiščne vrednosti 80 utripov na minuto. Razlika v srčni frekvenci med skupino z ivabradinom in skupino s placebom je bila 10,8 utripov na minuto v 28 dneh, 9,1 utripov na minuto v 12 mesecih in 8,3 utripov na minuto v 24 mesecih.

Študija je dokazala klinično in statistično značilno relativno zmanjšanje tveganja za 18 % za primarni končni izid, sestavljen iz srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,82; 95 % interval zaupanja [0,75;0,90] – $p < 0,0001$), vidnega po 3 mesecih po začetku zdravljenja. Absolutno zmanjšanje tveganja je bilo 4,2 %. Rezultat končnega izida je izmerjen predvsem na podlagi izidov srčnega popuščanja, hospitalizacij zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (absolutno zmanjšanje tveganja za 4,7 %) in umrljivosti zaradi srčnega popuščanja (absolutno zmanjšanje tveganja za 1,1 %).

Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni končni izid, njegove komponente in sekundarne končne izide:

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Razmerje tveganja [95 % interval zaupanja]	p-vrednost
Primarni sestavljeni končni izid	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Komponente sestavljenega končnega izida:				

- srčno-žilna smrt	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizacija zaradi poslabšanja srčnega popuščanja	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Drugi sekundarni končni izidi:				
- smrt zaradi različnih vzrokov	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt zaradi srčnega popuščanja	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitalizacija zaradi katerega koli vzroka	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizacija zaradi srčno-žilnega vzroka	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Zmanjšanje primarnega končnega izida je bilo opaženo vedno neodvisno od spola, funkcijskega razreda NYHA, srčnega popuščanja ishemičnega ali neishemičnega izvora in diabetesa ali hipertenzije v anamnezi.

V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto ($n=4150$) je bilo opazno večje zmanjšanje primarnega sestavljenega končnega izida za 24 % (razmerje tveganja: 0,76; 95 % interval zaupanja [0,68; 0,85] – $p<0,0001$) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno z umrljivostjo zaradi različnih vzrokov (razmerje tveganja: 0,83; 95 % interval zaupanja [0,72; 0,96] – $p=0,0109$) in srčno-žilno umrljivostjo (razmerje tveganja: 0,83; 95 % interval zaupanja [0,71; 0,97] – $p=0,0166$). Pri tej podskupini bolnikov je bil varnostni profil ivabradina v skladu s tistim pri celotni populaciji bolnikov.

Znaten učinek je bil opažen pri primarnem sestavljenem izidu v celotni skupini bolnikov, ki je prejela antagonist adrenergičnih receptorjev beta (razmerje tveganja: 0,85; 95 % interval zaupanja [0,76; 0,94]). V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto, zdravljenih s priporočenim ciljnim odmerkom antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ni bilo opažene statistično značilne koristi glede primarnega sestavljenega končnega izida (razmerje tveganja: 0,97; 95 % interval zaupanja [0,74; 1,28]) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno s hospitalizacijo zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,79; 95 % interval zaupanja [0,56; 1,10]) ali umrljivosti zaradi srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,69; 95 % interval zaupanja [0,31; 1,53]).

V zadnji zabeleženi vrednosti je bilo v razredu NYHA značilno napredovanje: 887 (28 %) bolnikom, ki so se zdravili z ivabradinom, se je stanje izboljšalo v primerjavi z izboljšanjem pri 776 (24 %) bolnikih, ki so prejeli placebo ($p=0,001$).

Podatki, ki so bili v randomizirani, s placebom nadzorovani študiji s 97 bolniki zbrani med specifičnimi oftalmološkimi preiskavami, namenjenimi dokumentiranju delovanja paličic in čepkov ter ascendentnih vidnih poti (kot so elektroretinogram, statična in kinetična perimetrija, preiskava barvnega vida in ostrine vida), niso pokazali toksičnih učinkov na mrežnico pri bolnikih, ki so 3 leta prejeli ivabradin za zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.

Pediatrična populacija

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je vključevala 116 pediatričnih bolnikov (17 bolnikov, starih [6–12] mesecev, 36 bolnikov, starih [1–3] leta in 63 bolnikov, starih [3–18] let) s kroničnim srčnim popuščanjem in dilatirano kardiomiopatijo (DKM), ki so prejeli ivabradin poleg optimalnega osnovnega zdravljenja. 74 bolnikov je prejelo ivabradin (razmerje 2:1). Začetni odmerek ivabradina pri podskupini bolnikov, starih [6–12] mesecev, je bil 0,02 mg/kg dvakrat na dan; pri

podskupini bolnikov, starih [1–3] leta, in bolnikih, starih [3–18] let, ki so tehtali manj kot 40 kg, je bil odmerek 0,05 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3–18] let, ki so tehtali 40 kg ali več, pa je bil odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Odmerek je bil prilagojen glede na terapevtski odziv, pri čemer so bili najvišji odmerki 0,2 mg/kg dvakrat na dan oz. 0,3 mg/kg dvakrat na dan oz. 15 mg dvakrat na dan. V tej študiji so ivabradin dajali v obliki peroralne tekočine oz. tablet dvakrat na dan. Odprta, randomizirana, navzkrižna študija z dvema periodama, v kateri je sodelovalo 24 odraslih zdravih prostovoljcev, je pokazala odsotnost farmakokinetičnih razlik med omenjenima dvema oblikama.

Znižanje srčne frekvence za 20 % brez bradikardije so dosegli pri 69,9 % bolnikov iz skupine, ki je prejela ivabradin, v primerjavi z znižanjem za 12,2 % v skupini, ki je prejela placebo med obdobjem povečevanja odmerka, ki je trajalo 2–8 tednov (razmerje obetov: E = 17,24; 95 % interval zaupanja [5,91; 50,30]).

Povprečni odmerki ivabradina, s katerimi so dosegli 20 % znižanje srčne frekvence, so bili pri podskupini bolnikov, starih [1–3] leta, $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3–18] let, ki so tehtali manj kot 40 kg, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan ter pri bolnikih, starih [3–18] let, ki so tehtali 40 kg ali več, $4,1 \pm 2,2$ mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih iz skupine, ki je prejela ivabradin, se je povprečni iztiski delež levega prekata v 12. mesecu zdravljenja povečal z 31,8 % na 45,3 % v primerjavi s 35,4 % na 42,3 % v skupini, ki je prejela placebo. Funkcionalni razred NYHA se je izboljšal pri 37,7 % bolnikov, ki so prejeli ivabradin, v primerjavi s 25,0 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. Omenjeno izboljšanje ni bilo statistično značilno.

Po enem letu je bil varnostni profil v skladu s tistim pri odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Dolgoročni učinki ivabradina na rast, puberteto in splošen razvoj, kakor tudi dolgoročna učinkovitost terapije z ivabradinom v otroški dobi za zmanjševanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti, niso bili preučevani.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje ivabradin, za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje angine pectoris.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje ivabradin, za otroke, stare od 0 do manj kot 6 mesecev, za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V fizioloških pogojih se ivabradin hitro sprošča iz tablet in je zelo topen v vodi (> 10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer in ni dokazov za njegovo biološko konverzijo *in vivo*. N-demetilirani derivat ivabradina so določili kot glavni aktivni presnovek pri ljudeh.

Absorpcija in biološka uporabnost

Ivabradin se po peroralnem jemanju hitro in skoraj v celoti absorbira ter doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 1 uri v pogojih na tešče. Absolutna biološka uporabnost filmsko obloženih tablet znaša okoli 40 % zaradi učinka prvega prehoda skozi črevesje in jetra.

Hrana je upočasnila absorpcijo za približno 1 uro in povečala izpostavljenost v plazmi za 20 % do 30 %. Priporočljivo je jemanje tablet v času obrokov za zmanjšanje nihanj v izpostavljenosti pri bolniku (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ivabradin se veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih znaša blizu 100 l. Največja koncentracija v plazmi po kroničnem jemanju

priporočenega odmerka 5 mg dvakrat na dan je 22 ng/ml (koeficient variacije = 29 %). Povprečna koncentracija v plazmi znaša 10 ng/ml (koeficient variacije = 38 %) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Ivabradin se obsežno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo samo preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova tega aktivnega presnovka prav tako zajema CYP3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za CYP3A4, ki ga niti ne spodbuja niti ne zavira klinično pomembno, zato ni verjetno, da bi vplival na presnovo substratov CYP3A4 ali njihovo koncentracijo v plazmi. Za razliko pa lahko močni zaviralci in induktorji CYP3A4 izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Ivabradin se izloča z glavnim razpolovnim časom 2 uri (70 % do 75 % površine pod krivuljo (AUC)) v plazmi in efektivnim razpolovnim časom 11 ur. Skupni očistek znaša približno 400 ml/min in ledvični približno 70 ml/min. Izločanje presnovkov poteka v podobnem obsegu z blatom in urinom. Približno 4 % peroralnega odmerka se izloča nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna v razponu peroralnih odmerkov od 0,5 mg do 24 mg.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši bolniki: med starejšimi (≥ 65 let) ali najstarejšimi (≥ 75 let) bolniki in celotno populacijo niso opazili razlik v farmakokinetiki (površini pod krivuljo (AUC) ter največji koncentraciji v plazmi (C_{max})) (glejte poglavje 4.2).
- Ledvična okvara: vpliv ledvične okvare (očistek kreatinina od 15 ml/min do 60 ml/min) na farmakokinetiko ivabradina je minimalen, kar je povezano z majhnim prispevkom ledvičnega očistka (približno 20 %) k skupnemu izločanju tako ivabradina kot njegovega glavnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).
- Jetrno popuščanje: pri bolnikih z blagim jetrnim popuščanjem (lestvica po Child-Pughu do 7) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in glavnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. O bolnikih z zmernim jetrnim popuščanjem ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. O bolnikih s hudim jetrnim popuščanjem podatkov ni (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- Pediatrična populacija: farmakokinetični profil ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podoben farmakokinetičnim lastnostim, ki so opisane pri odraslih bolnikih, ko se uporablja shema titriranja, ki temelji na starosti in telesni masi bolnika.

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Analiza razmerja med farmakokinetiko in farmakodinamiko je pokazala, da se srčna frekvenca znižuje skoraj linearno s povečevanjem koncentracije ivabradina in S 18982 v plazmi ob odmerkih do 15 mg – 20 mg dvakrat na dan. Ob večjih odmerkih znižanje srčne frekvence ni več sorazmerno s koncentracijo ivabradina v plazmi in kaže težnjo k doseganju platoja. Velika izpostavljenost ivabradinu, ki se lahko pojavi ob jemanju ivabradina v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, lahko povzroči preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je ob zmernih zaviralcih CYP3A4 tovrstno tveganje zmanjšano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5). PK/PD razmerje ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podobno PK/PD razmerju, ki so ga opisali pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka ivabradina na plodnost pri samcih in samicah podgan. Ko so breje živali prejemale učinkovino med organogenezo pri izpostavljenostih, ki so bile blizu terapevtskim odmerkom, so opazili večjo pojavnost fetusov s srčnimi napakami pri podganah in majhno število fetusov z ekto-daktilijo pri kuncih.

Pri psih, ki so jim dajali ivabradin (v odmerkih 2 mg/kg/dan, 7 mg/kg/dan ali 24 mg/kg/dan) eno leto, so opazili reverzibilne spremembe delovanja mrežnice, ki pa niso bile povezane z nobenimi poškodbami očesnih struktur. Ti podatki so skladni s farmakološkim učinkom ivabradina, povezanim z njegovim medsebojnim delovanjem z mrežničnimi hiperpolarizacijsko sproženimi tokovi I_h , ki si delijo obširno homologijo s srčnim frekvenčno urejevalnim tokom I_f .

Druge študije o dolgotrajnem večkratnem odmerjanju in kancerogenosti niso pokazale klinično relevantnih sprememb.

Ocena tveganja za okolje

Ocena tveganja za okolje za ivabradin je bila izvedena v skladu z Evropskimi smernicami glede ocene tveganja za okolje.

Zaključki teh ocen potrjujejo odsotnost tveganja ivabradina za okolje, ivabradin ne predstavlja nevarnosti za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza, brezvodna
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev karmelozat, premreženi (E 468)
butilhidroksitoluen (E 321)
magnezijev stearat (E 470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E 470b)
rumeni železov oksid (E 172)
glicerol (E 422)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti:

2 leti

HDPE plastenke:

18 mesecev

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke:
6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisne omote iz OPA/Al/PVC/Al ali pretisne omote iz PVC/PE/PVDC/Al ali v HDPE plastenke z za otroke varno navojno zaporko iz PP, ki vsebuje sušilno sredstvo (silikagel), in vstavljene v škatlo ali so pakirane v HDPE plastenke z za otroke varno navojno zaporko iz PP, ki vsebuje sušilno sredstvo (silikagel).

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 filmsko obloženih tablet

Koledarska pakiranja v pretisnih omotih: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 filmsko obloženih tablet

Plastenke: 100, 250 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02278/001-080

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 1. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 3. 2020