

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Apredonav 5 mg filmsko obložene tablete
Apredonav 7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Apredonav 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 62,61 mg brezvodne laktoze.

Apredonav 7,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 93,915 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Apredonav 5 mg filmsko obložene tablete

Lososovo oranžna, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z zarezo na obeh straneh, z dimenzijami jedra 8,5 mm x 4 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Apredonav 7,5 mg filmsko obložene tablete

Lososovo oranžna, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z gladko površino na obeh straneh s premerom jedra 7 mm.

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 (bpm). 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 odraslih 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

Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

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

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

Če se simptomi angine pectoris ne izboljšajo po 3 mesecih od uvedbe zdravljenja, morate zdravljenje z ivabradinom prekiniti.

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

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če bolniki doživljajo simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, morate odmerek titrirati navzdol, vključno do najmanjšega odmerka 2,5 mg dvakrat na dan (eno polovico 5 mg tablete dvakrat na dan). Po zmanjšanju odmerka morate spremljati srčno frekvenco (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje morate prekiniti, če ostane srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali če simptomi bradikardije vztrajajo kljub zmanjšanju odmerka.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Zdravljenje lahko začnete 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 lahko odmerek povečate na 7,5 mg dvakrat na dan, če srčna frekvenca med mirovanjem vztraja nad 60 utripov na minuto, ali zmanjšate na 2,5 mg dvakrat na dan (eno polovico 5 mg tablete dvakrat na dan), če je srčna frekvenca med mirovanjem 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 potrebno ohraniti odmerek 5 mg dvakrat na dan.

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

Zdravljenje morate 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 ali več let, morate razmisliti o manjšem začetnem odmerku (2,5 mg dvakrat na dan, to je eno polovico 5 mg tablete dvakrat na dan), ki ga lahko nato povečate, 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 z očistkom kreatinina pod 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 morate biti previdni. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je ivabradin kontraindiciran, saj ga pri njih niso proučevali in bi lahko pričakovali veliko povečanje sistemske izpostavljenosti (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivabradina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. Podatkov o uporabi pri simptomatskem zdravljenju kronične stabilne angine pectoris ni na voljo.

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 učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- srčna frekvenca med mirovanjem 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

Pomanjkanje koristi na klinične izide pri bolnikih s simptomatsko kronično angino pektoris

Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris, ker nima koristi 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, morate razmisliti o zaporednem merjenju srčne frekvence, EKG in 24-urnem ambulantnem spremljanju, ko določate srčno frekvenco v mirovanju pred uvedbo zdravljenja z ivabradinom ter pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin in pri katerih menite, da je potrebno titrirati odmerek. 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 tahiaritmij (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 bolj pogosta pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amjodaron 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 EKG, če je klinično indiciran (na primer pri bolnikih s poslabšanjem angine pektoris, palpitacijami, nerednim utripom).

Bolnike morate obvestiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava za pomoč prosijo svojega zdravnika.

Če se atrijska fibrilacija razvije med zdravljenjem, morate 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 potrebno 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 med mirovanjem pod 70 utripov na minuto (u/min) (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če imajo bolniki simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, morate odmerek titrirati navzdol ali zdravljenje prekiniti, če srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.2).

Kombinacija z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasno jemanje ivabradina s kalcijevimi antagonisti, 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 kalcijevimi antagonisti, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti niso zasledili (glejte poglavje 5.1).

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje naj bo stabilno, preden se odločite za zdravljenje z ivabradinom. Ivabradin je potrebno pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) uporabljati previdno, ker pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov.

Možganska kap

Jemanje ivabradina takoj po možganski kapi ni priporočljivo, ker ni podatkov o tovrstnih stanjih.

Funkcija vida

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 kakršnokoli nepričakovano poslabšanje funkcije vida, razmislite o prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih s pigmentoznim retinitisom morate biti previdni.

Bolniki s hipotenzijo

Podatki pri bolnikih z blago do zmerno hipotenzijo so omejeni, zato morate pri njih ivabradin 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 (prevelike) bradikardije ob vrnitvi na sinusni ritem pri sprožanju farmakološke kardioverzije pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin. Toda ker ni obsežnejših podatkov, razmislite o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku ivabradina.

Uporaba pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo

Uporabi ivabradina se moramo izogibati pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo (glejte poglavje 4.5). Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce.

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

Bolniki s hipertenzijo, ki potrebujejo spremembo zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

Kadar pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zdravljenih z ivabradinom, spremenite zdravljenje, je potrebno v primernem intervalu spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT:

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

Sočasni uporabi srčno-žilnih in nesrčno-žilnih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, se morate ob ivabradinu izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko oslabša z zniževanjem srčne frekvence. Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Diuretiki, ki povzročijo 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 ga podaljšujejo.

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Ivabradin se presnavlja samo preko citokroma P450 3A4 in je njegov zelo blag zaviralec. Dokazali so, da ivabradin ne vpliva na presnovo drugih substratov citokroma P450 3A4 in njihove koncentracije v plazmi (blagih, zmernih in močnih zaviralcev). Zaviralci in spodbujevalci citokroma P450 3A4 lahko medsebojno delujejo z ivabradinom ter klinično signifikantno vplivajo na njegovo presnovo in farmakokinetiko. Študije o medsebojnih delovanjih so pokazale, da zaviralci citokroma P450 3A4 povečujejo koncentracijo ivabradina v plazmi, medtem ko jo spodbujevalci zmanjšujejo. Povečana koncentracija ivabradina v plazmi je lahko povezana s tveganjem prevelike bradikardije (glejte poglavje 4.4).

Kontraindikacije za sočasno jemanje

Močni zaviralci citokroma P450 3A4

Sočasno jemanje močnih zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Močna zaviralca citokroma P450 3A4 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 citokroma P450 3A4

Specifične študije o medsebojnih delovanjih 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.

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Zmerni zaviralci citokroma P450 3A4

O sočasnem jemanju ivabradina z drugimi zmernimi zaviralci citokroma P450 3A4 (na primer flukonazolom) se lahko odločate ob začetnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in če je srčna frekvenca med mirovanjem nad 70 utripov na minuto, ob spremljanju srčne frekvence.

Spodbujevalci citokroma P450 3A4

Spodbujevalci citokroma P450 3A4 (na primer rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjšujejo izpostavljenost ivabradinu in njegovo aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki spodbujajo citokrom P450 3A4, lahko zahteva prilagajanje odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjšuje njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

Drugo sočasno jemanje

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

V ključnih kliničnih študijah III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opazili težave z varnostjo: zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti angiotenzina II, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki, antagonisti aldosterona, kratko in dolgodelujoči nitrati, zaviralci hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze, fibrati, zaviralci protonske črpalke, peroralni antidiabetiki, aspirin ter druga antitrombotična zdravila.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli 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 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 zato 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

Ivabradin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja strojev.

Pri zdravih prostovoljcih so izvedli specifično študijo o možnem učinku ivabradina na sposobnost vožnje in niso zasledili, da bi se spremenila. 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.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki ob ivabradinu so pojavi svetlikanja (fosfeni) (14,5 %) in bradikardija (3,3 %). Odvisni so od odmerka in povezani s farmakološkim delovanjem zdravila.

Tabelarični 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).

Razred organskega sistema	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
	občasni*	omotica, možno zaradi bradikardije sinkopa, možno zaradi bradikardije
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 (AV) blok 1. stopnje (podaljšan interval PQ elektrokardiograma)
		ventrikularne ekstrasistole atrijska fibrilacija
	občasni	palpitacije, supraventrikularne ekstrasistole, podaljšanje intervala QT na EKG
	zelo redki	AV blok 2. stopnje, AV blok 3. stopnje sindrom bolnega sinusnega vozla
Žilne bolezni	pogosti	nenadzorovan krvni tlak
	občasni*	hipotenzija, možno zaradi bradikardije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	občasni	slabost
		zaprtje
		diareja
		bolečina v trebuhu*
Bolezni kože in podkožja	občasni*	angioedem izpuščaj
	redki*	eritem srbenje urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični spazmi
Bolezni sečil	občasni	povečanje kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni*	astenija, možno zaradi bradikardije utrujenost, možno zaradi bradikardije
	redki*	občutek slabosti, možno zaradi

*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 večinoma pojavljajo v prvih dveh mesecih zdravljenja in nato se lahko večkrat ponovijo. Fosfeni so bili na splošno blage do zmerne jakosti. Vsi fosfeni so ponehali 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 doživel hudo bradikardijo s 40 utripi na minuto ali manj.

V študiji SIGNIFY so opazili 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% IZ [1,15-1,39].

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.

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 morate zdraviti simptomatsko v specializiranem okolju. Če imajo bolniki bradikardijo s slabim hemodinamičnim prenašanjem, razmislite o simptomatskem zdravljenju, vključno z intravenskimi 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 ureja spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozol, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, ali na kontraktilnost 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 ob ivabradinu 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 med mirovanjem in vadbo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v miokardu. Ivabradin ne vpliva na znotrarsrčno prevajanje, kontraktilnost (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 študijah (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajele 4.111 bolnikov s kronično stabilno angino pectoris, od katerih jih je 2.617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede parametrov obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Večji koristni učinek od odmerka 5 mg dvakrat na dan so zlasti dokazali v referenčni kontrolirani študiji v primerjavi z atenololom: skupno trajanje vadbe v času najmanjšega učinka se je 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 ali več let. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede parametrov obremenitvenega testa (skupnega trajanja vadbe, časa do omejujoče angine, časa do nastopa angine in časa do 1 mm depresije segmenta ST) je bila dosledna 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 najmanjšega učinka (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 najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem

jemanju), medtem ko so v času največjega učinka (3 do 4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 1.277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu 5 mg enkrat na dan ali nifedipinu GITS (gastrointestinalni terapevtski sistem) 30 mg enkrat na dan v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju) 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 pectoris 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 najmanjšega učinka, medtem ko so v času največjega učinka (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 med zdravljenjem nastajala farmakološka toleranca (zmanjšanje učinkovitosti) ali o povratnem učinku po nenadni prekinitvi zdravljenja. Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina je bil povezan z znižanjem srčne frekvenca, odvisnim od odmerka ter s signifikantnim zmanjšanjem dvojnega produkta (srčna frekvenca x sistolični krvni tlak) med mirovanjem in vadbo. Učinek na krvni tlak in periferni žilni upor je bil majhen in klinično nesignifikanten.

Pri bolnikih, ki so ivabradin jemali najmanj 1 leto, so dokazali vztrajno znižanje srčne frekvenca ($n = 713$). 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 10.917 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 pectoris ($n = 1.507$), niso zaznali signala o varnosti 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 19.102 bolnikov 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 citokroma P450 3A4 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) ($n = 12.049$) (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 pektoris iz razreda \geq I ($n = 14.286$) (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 izida, ki je zajelo 6.505 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 ($LVEF \leq 35\%$) 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 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 poslabšanj 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 odpovedi srca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitalizacija zaradi kateregakoli 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 ($n=4.150$) je bilo opazno večje zmanjšanje primarnega 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 skupini 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 antagonista 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]).

Pri razredu NYHA v zadnji zabeleženi vrednosti je bilo značilno izboljšanje, 887 (28 %) bolnikom, zdravljenih 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 elektrokardiogram, 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 % IZ [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 iztisni 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 za zmanjševanje srčno-žilne umrljivosti in umrljivosti v otroški dobi niso bili preučevani.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ivabradinom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje angine pectoris.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z ivabradinom za otroke od 0 do manj kot 6 mesecev starosti 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 poglavitni 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 med posameznimi bolniki (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 obširno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo samo prek citokroma P450 3A4. Poglavitni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova aktivnega presnovka prav tako zajema citokrom P450 3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za citokrom P450 3A4, ki ga ne spodbuja ali zavira klinično pomembno, zato ni verjetno, da bi vplival na presnovo substratov citokroma P450 3A4 ali njihovo koncentracijo v plazmi. Za razliko pa lahko močni zaviralci in spodbujevalci izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Ivabradin se izloča z glavno razpolovno dobo 2 uri (70 do 75 % površine pod krivuljo (AUC)) v plazmi in efektivno razpolovno dobo 11 ur. Skupni očistek znaša približno 400 ml/min in ledvični

približno 70 ml/min. Izločanje presnovkov poteka v podobnem obsegu s fecesom in urinom. Približno 4 % peroralnega odmerka se izloča nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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) (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Učinek ledvične okvare (očistek kreatinina od 15 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 poglavitnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pughov seštevek do 7) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in poglavitnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja, kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. O bolnikih z zmerno jetrno okvaro ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. O bolnikih s hudo jetrno okvaro 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 do 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 lahko nastaja ob jemanju ivabradina v kombinaciji z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, lahko povzroči preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je ob zmernih zaviralcih citokroma P450 3A4 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 zdravili 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 zajcih.

Pri psih, ki so jim dajali ivabradin (v odmerkih 2, 7 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 in da ivabradin ne predstavlja nevarnosti za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
hidratirani koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Opadry II beli 85F18422:

- polivinilalkohol, delno hidroliziran
- titanov dioksid (E171)
- makrogol 4000
- smukec

rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PA/Al/PVC//aluminija, pakirani v kartonastih škatlah.

Velikosti pakiranja: 14, 28, 56, 84, 98, 100 ali 112 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

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Ciper

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

H/19/02596/001-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. 5. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 10. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 5. 2023