

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Bixebra 5 mg filmsko obložene tablete
Bixebra 7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bixebra 5 mg filmsko obložene tablete

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

Bixebra 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:

Bixebra 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta po 5 mg vsebuje 45,36 mg laktoze.

Bixebra 7,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta po 7,5 mg vsebuje 68,04 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bixebra 5 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so blede roza-oranžne barve, pravokotne oblike, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani, velikosti 8 mm x 4,5 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Bixebra 7,5 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so blede roza-oranžne barve, okrogle oblike, rahlo izbočene, s prirezanimi robovi, premera 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. 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 antagonista adrenergičnih receptorjev beta nimajo urejene bolezni.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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 oz. povečanju odmerka odloča v skladu z razpoložljivimi zaporednimi meritvami srčne frekvence, 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 bolnik še vedno doživlja simptome po treh do štirih tednih zdravljenja, 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 tistih bolnikih, ki se zdravijo z odmerkom 2,5 mg dvakrat na dan oz. 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, 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 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, morate odmerek titrirati navzdol, vključno do najmanjšega odmerka 2,5 mg dvakrat na dan (ena polovica 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 v mirovanju vztraja nad 60 utripov na minuto, ali ga zmanjšate na 2,5 mg dvakrat na dan (ena polovica 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, morate odmerek titrirati navzdol do naslednjega manjšega odmerka pri tistih bolnikih, ki jemljejo 7,5 mg dvakrat na dan ali 5 mg dvakrat na dan. Če se srčna frekvenca v mirovanju vztrajno povečuje nad 60 utripov na minuto, lahko odmerek titirate navzgor do naslednjega večjega odmerka pri tistih 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

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši

Pri bolnikih, starih 75 let ali več, morate razmisliti o manjšem začetnem odmerku (2,5 mg dvakrat na dan, to je polovica 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, 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 morate biti previdni. 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.

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 v mirovanju pod 70 utripov na minuto pred zdravljenjem,
- kardiogeni šok,
- akutni miokardni infarkt,
- huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg),
- huda okvara jeter,
- 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, itraconazol), 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).

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Odsotnost koristi v kliničnih izidih 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, morate razmisliti o zaporednem merjenju srčne frekvence, EKG-ju ali 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 treba 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 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 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 spremljanje EKG, če je klinično indicirano (na primer pri bolnikih s poslabšanjem angine pectoris, 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 razmerje med koristmi in tveganji nadaljnega zdravljenja z ivabradinom.

Bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z motnjami intraventrikularne prevodnosti (levokračni blok, desnokračni blok) in prekatno dissinhronijo je treba skrbno 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 uvesti pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem srčno frekvenco v mirovanju pod 70 utripov na minuto (u/min) (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto v mirovanju 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).

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 ugotovili varnostnih tveganj. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje mora biti stabilno, preden se odločite za zdravljenje z ivabradinom. Ivabradin je treba 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 glede uporabe pri 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, razmišljajte o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom šele 24 ur 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 je kombinacija potrebna, morate skrbno 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

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

Pomožne snovi

Zdravilo Bixebra 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

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

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

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasni uporabi srčno-žilnih in ne-srčno-žilnih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, z ivabradinom se morate izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko poslabša z zniževanjem srčne frekvence. Če se kombinacija zdi potrebna, morate skrbno spremljati delovanje srca (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, 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 CYP3A4 in je zelo blag 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 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

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon, 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).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Zmerni zaviralci CYP3A4

O sočasni uporabi ivabradina in drugih zmernih zaviralcev CYP3A4 (na primer flukonazola) se lahko odločate 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

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 7 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjša njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

Ostala sočasna uporaba

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 reduktaze hidroksimetilglutaril koencima A (HMG CoA) (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 opazali varnostna tveganja: zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretike, antagonist aldosterona, kratko in dolgodelujoče nitrate, zaviralce reduktaze HMG CoA, fibrate, zaviralce protonske črpalke, peroralne antidiabetike, acetilsalicilno kislino 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 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

Ivabradin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost 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 spremeni jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči.

4.8 Neželjeni učinki

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 8 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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 povezana z bradikardijo
	občasni *	sinkopa, verjetno povezana z bradikardijo
Očesne bolezni	zelo pogosti	pojavi svetlikanja (fosfeni)
	pogosti	zamegljen vid
	občasni *	diplopija okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija
		atrioventrikularni (AV) blok 1. stopnje (podaljšan interval PQ elektrokardiograma)
		ventrikularne ekstrasistole atrijska fibrilacija
	občasni	palpitacije, supraventrikularne ekstrasistole
zelo redki	AV blok 2. stopnje, AV blok 3. stopnje sindrom bolnega sinusnega vozla	
	Žilne bolezni	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni *	hipotenzija, verjetno povezana z bradikardijo
	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	občasni	slabost
		zaprtje
		diareja
		bolečina v trebuhu*
Bolezni kože in podkožja	občasni *	angioedem
		izpuščaj
	redki*	eritem
		srbenje
		urtikarija

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični spazmi
Bolezni sečil	občasni	povečanje vrednosti kreatinina v krvi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni *	astenija, verjetno povezana z bradikardijo
	redki*	utrujenost, verjetno povezana z bradikardijo
Preiskave	občasni	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 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

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 adrenergiki, 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 *If* v srcu, ki nadzoruje spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozle, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, ali na kontraktilnost miokarda ali repolarizacijo prekatov.

Ivabradin lahko medsebojno deluje tudi z mrežničnim tokom *Ih*, ki je zelo podoben srčnemu *If*. 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 *Ih* 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 trend, 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, 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). Te študije so skupno zajele 4.111 bolnikov s kronično stabilno angino pektoris, od katerih jih je 2.617 prejelo ivabradin.

Ivabradin v odmerku 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

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 11 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 do 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 dosledna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila anginoznih napadov za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost tekom 24 ur.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 889 bolnikih, ki so ivabradin jemali poleg atenolola v odmerku 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 v odmerku 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 1.277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu v odmerku 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 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 cilje 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 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 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 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 opazovani dogodek srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta ali hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji poglavitnega sestavljenega opazovanega dogodka med ivabradinom in placebom (sorazmerno tveganje ivabradin : placebo 1,00; p = 0,945).

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 19.102 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 opazovani dogodek srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega miokardnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega opazovanega dogodka 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 v času študije prejelo 7,1 % bolnikov. Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni opazovani dogodek so opazili pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z angino pektoris 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 obsežna multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je zajela 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 ≤ 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 odmerek 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 pri 28 dneh, 9,1 utripov na minuto pri 12 mesecih in 8,3 utripov na minuto pri 24 mesecih.

Študija je dokazala klinično in statistično značilno relativno zmanjšanje tveganja za 18 % za primarni opazovani dogodek, 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 v 3 mesecih po začetku zdravljenja. Absolutno zmanjšanje tveganja je bilo 4,2 %. Rezultat opazovanega dogodka je izmerjen predvsem na podlagi opazovanih dogodkov 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 opazovani dogodek, njegove komponente in sekundarne opazovane dogodke:

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Razmerje tveganja [95 % IZ]	p-vrednost
PI_Text053255_4	- Updated:			Page 13 of 18

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Primarni sestavljeni opazovani dogodki	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Komponente sestavljenega opazovanega dogodka:				
- 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 opazovani dogodki:				
- 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 opazovanega dogodka 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 opazovanega dogodka za 24 % (razmerje tveganja: 0,76, 95 % interval zaupanja [0,68; 0,85] – $p<0,0001$) in drugih sekundarnih opazovanih dogodkov, 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 opazovanem dogodku v celotni skupini bolnikov, ki se je zdravila z antagonistom 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 opazovanega dogodka (razmerje tveganja: 0,97, 95 % interval zaupanja [0,74; 1,28]) in drugih sekundarnih opazovanih dogodkov, vključno s hospitalizacijo zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,79, 95 % interval zaupanja [0,56; 1,10]) ali umrljivostjo 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 elektoretinogram, 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.

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Odperta, randomizirana, navzkrižna študija z dvema periodama, v kateri je sodelovalo 24 odraslih zdravih prostovoljcev, je pokazala odsotnost farmakokinetičnih razlik med omenjenima dvema farmacevtskima oblikama.

Znižanje srčne frekvence za 20 % brez bradikardije so dosegli pri 69,9 % bolnikov v skupini, ki je prejela ivabradin, v primerjavi z 12,2 % bolnikov 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 v skupini, ki je prejela ivabradin, se je povprečni iztisni delež levega prekata v 12. mesecu zdravljenja povečal z 31,8 % na 45,3 % v primerjavi z bolniki v skupini, ki je prejela placebo, pri katerih se je ta delež povečal s 35,4 % na 42,3 %. Funkcionalni razred NYHA se je izboljšal pri 37,7 % bolnikov, ki so prejeli ivabradin, v primerjavi s 25,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Omenjeno izboljšanje ni bilo statistično značilno.

Tekom enega leta zdravljenja je bil varnostni profil podoben tistemu pri odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Dolgoročnih učinkov ivabradina na rast, puberteto in splošen razvoj, kakor tudi dolgoročne učinkovitosti zdravljenja z ivabradinom v otroštvu za zmanjševanje srčno-žilne obolevnosti in umrljivosti, niso preučevali.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ivabradin, za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje angine pektoris.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ivabradin, 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 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.

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 15 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 izključno prek 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, katerega niti ne inducira 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 očistek 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

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

Vpliv 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 glavnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (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. Za postavljanje zaključkov pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni dovolj podatkov. Za bolnike s hudo okvaro jeter ni nobenih razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 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.

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 16 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 trend k doseganju platoja. Velika izpostavljenost ivabradinu, do katere lahko pride 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 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, ivabradin ne predstavlja nevarnosti za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

maltodekstrin

laktoza monohidrat

koruzni škrob

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat (E470b)

hipromeloza 3 cP

Filmska obloga:

hipromeloza 6 cP

titanov dioksid (E171)

smukec

propilenglikol

PI_Text053255_4	- Updated:	Page 17 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Ivabradine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 in 180 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 112 x 1 in 180 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/16/02215/001-040

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 8. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 9. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 7. 2023