

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Ivabradin STADA 5 mg filmsko obložene tablete

Ivabradin STADA 7,5 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### Zdravilo Ivabradin STADA 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: 1,344 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

#### Zdravilo Ivabradin STADA 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: 2,016 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

#### Zdravilo Ivabradin STADA 5 mg filmsko obložene tablete

Roza, okrogla, filmsko obložena tableta, velikosti približno 8,7 mm, z vtisnjeno oznako 'I9VB' in razdelilno zarezo na eni strani in oznako '5' na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

#### Zdravilo Ivabradin STADA 7,5 mg filmsko obložene tablete

Roza, okrogla, filmsko obložena tableta, velikosti približno 9,5 mm, z vtisnjeno oznako 'I9VB' na eni strani in oznako '7.5' na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pektoris pri odraslih s koronarno arterijsko boleznijo z normalnim sinusnim ritmom in srčno frekvenco  $\geq 70$  utripov na minuto. Ivabradin je indiciran:

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

##### Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Ivabradin je indiciran za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) s sistolično disfunkcijo pri bolnikih v sinusnem ritmu, pri katerih je srčna frekvenca  $\geq 75$  utripov na minuto, v kombinaciji s standardnim zdravljenjem, 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 različne odmerke so na voljo filmsko obložene tablete, ki vsebujejo 5 mg in 7,5 mg ivabradina.

### Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

Priporočljivo je, da se o uvedbi zdravljenja oziroma povečanju odmerka odločate v skladu z razpoložljivimi zaporednimi meritvami srčne frekvence, EKG oziroma 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 odmerkom 2,5 mg dvakrat na dan oziroma odmerkom 5 mg dvakrat na dan. Vzdrževalni odmerek ne sme presegati 7,5 mg dvakrat na dan.

Če se simptomi angine pectoris ne izboljšajo v 3 mesecih od uvedbe zdravljenja, je treba zdravljenje z ivabradinom prekiniti.

O prekinitvi zdravljenja je treba 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 zniža pod 50 utripov na minuto v mirovanju ali če bolnik doživlja simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, je treba odmerek titrirati navzdol, vključno do najmanjšega odmerka 2,5 mg dvakrat na dan. Po zmanjšanju odmerka je treba spremljati srčno frekvenco (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje je treba 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 zmanjšate na 2,5 mg 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 bolnik doživlja simptome, povezane z bradikardijo, je treba odmerek titrirati navzdol do naslednjega manjšega odmerka pri 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 bolnikih, ki jemljejo 2,5 mg dvakrat na dan ali 5 mg dvakrat na dan. Zdravljenje je treba prekiniti, če srčna frekvenca ostane pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.4).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši*

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

#### *Ledvična okvara*

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

Za bolnike z očistkom kreatinina pod 15 ml/min ni podatkov. Pri predpisovanju ivabradina tem bolnikom je potrebna previdnost.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri predpisovanju ivabradina bolnikom z zmerno jetrno okvaro je potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco 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 zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

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

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- srčna frekvenca v mirovanju pod 70 utripov na minuto pred zdravljenjem,
- kardiogeni šok,
- akutni srčni infarkt,
- huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg),
- huda jetrna insuficienca,
- 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 CYP3A4, ki imata lastnosti zniževanja srčne frekvence (glejte poglavje 4.5),
- nosečnost, dojenje in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Posebna opozorila

##### *Odsotnost koristi na klinične izide pri bolnikih s simptomatsko kronično angino pectoris*

Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris, ker nima pozitivnih učinkov na srčno-žilne izide (npr. srčni infarkt ali srčno-žilno smrt) (glejte poglavje 5.1).

### *Merjenje srčne frekvence*

Glede na to, da lahko srčna frekvenca precej niha, je treba razmisliti o zaporednem merjenju srčne frekvence, EKG-ju 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 tahiaritmije (npr. 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 amiodaron ali močne antiaritmike skupine I. Pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, je priporočljivo redno klinično spremljanje možnosti pojava atrijske fibrilacije (vztrajne ali paroksizmalne), kar mora vključevati tudi EKG, če je klinično indiciran (npr. pri bolnikih s poslabšanjem angine pektoris, palpitacijami, nerednim utripom). Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava za pomoč prosijo zdravnika.

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

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

### *Uporaba pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 2. stopnje*

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

### *Uporaba pri bolnikih z nizko srčno frekvenco*

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

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

### *Kombinacija 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 nitraty in dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi zaviralci kalcijevih kanalčkov niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

### *Kronično srčno popuščanje*

Srčno popuščanje mora biti stabilno, preden se odločite za zdravljenje z ivabradinom. Ivabradin je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi 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 uporabi pri teh stanjih.

### *Vidna funkcija*

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

## Previdnostni ukrepi

### *Bolniki s hipotenzijo*

Podatkov pri bolnikih z blago do zmerno hipotenzijo je malo, zato je treba 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, je treba razmisliti o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku ivabradina.

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

Uporabi ivabradina se je treba 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, je treba pozorno spremljati delovanje srca.

Zniževanje srčne frekvence, ki jo 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*

V študiji SHIFT je imelo več bolnikov med zdravljenjem z ivabradinom obdobja zvišanega krvnega tlaka (7,1 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,1 %). Ta obdobja so največkrat sledila kmalu po spremembi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka, bila so prehodna in niso vplivala na učinek zdravljenja z ivabradinom. Kadar 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*

Ker tablete vsebujejo laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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 (npr. kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron),
- nesrčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT (npr. pimoziid, ziprazidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin intravensko).

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

#### *Sočasno jemanje ob previdnostnih ukrepih*

Kaliuretični 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 podaljšujejo interval QT.

### Farmakokinetična medsebojna delovanja

#### *Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)*

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

#### *Kontraindikacije za sočasno jemanje*

Sočasno jemanje 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 kontraindicirano (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 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 temi 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 ob previdnostnih ukrepih*

- Zmerni zaviralci CYP3A4: o sočasnem jemanju ivabradina z drugimi zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. flukonazolom) 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 (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjšajo izpostavljenost ivabradinu in njegovo aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki inducirajo CYP3A4, lahko zahteva prilagajanje odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjša njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke je treba med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

#### *Drugo sočasno jemanje*

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

V ključnih kliničnih preskušanjih III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opažali težave z varnostjo: zaviralce angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretike, antagonist aldosterona, kratko in dolgodelujoče nitrate, zaviralce HMG CoA reduktaze, fibrinate, 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 jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja. Te študije so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano, zato je ivabradin kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

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

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

### Plodnost

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

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri zdravih prostovoljcih so izvedli specifično študijo o možnem 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 teh pojavov svetlikanja je treba upoštevati pri vožnji ali upravljanju strojev v pogojih, kjer se lahko nenadno spreminja jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči.

Ivabradin nima vpliva na sposobnost upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Ivabradin so proučevali v kliničnih preskušanjih, ki so vključila skoraj 45.000 bolnikov.

Najpogostnejša neželena učinka ivabradina, pojavi svetlikanja (fosfeni) in bradikardija, sta odvisna od odmerka in povezana s farmakološkim delovanjem zdravila.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V kliničnih preskušanjih 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).

<b>Razred organskega sistema</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hiperurikemija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, večinoma v prvem mesecu zdravljenja
	občasni*	omotica, 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	vrtočlavica
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija
		atrioventrikularni blok (AV) 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	neuravnan krvni tlak
	občasni*	hipotenzija, verjetno povezana z bradikardijo
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	občasni	slabost (navzea)
		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 krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni*	astenija, verjetno povezana z bradikardijo utrujenost, verjetno povezana z bradikardijo
	redki*	splošno slabo počutje, verjetno povezano z bradikardijo
Preiskave	občasni	povišana raven kreatinina v krvi
		podaljšanje intervala QT na EKG

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

#### 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, 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

vklučenih več kot 40.000 bolnikov, je bila pojavnost atrijske fibrilacije 4,86 % pri bolnikih, ki so jemali ivabradin v primerjavi s 4,08 % pojavnostjo v kontrolni skupini, kar ustreza razmerju tveganja 1,26, 95 % interval zaupanja (IZ) [1,15–1,39].

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

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

### Zdravljenje

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Ivabradin je specifično zdravilo za zniževanje srčne frekvence, ki deluje s selektivnim in specifičnim zaviranjem frekvenčno urejevalnega toka  $I_f$  v srcu, ki nadzoruje spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in regulira srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozle, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, ali na kontraktilnost srčne mišice 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 (npr. 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).

#### Farmakodinamski učinki

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

Ob običajnih priporočenih odmerkih znižanje srčne frekvence znaša približno 10 utripov na minuto v mirovanju in med vadbo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v srčni mišici. 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 preskušanjih (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajeli 4.111 bolnikov s kronično stabilno angino pektoris, od katerih jih je 2.617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede na parametre obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Dodatno korist od odmerka 5 mg dvakrat na dan so zlasti dokazali v referenčni nadzorovani študiji v primerjavi z atenololom: skupno trajanje vadbe v času najnižje koncentracije se je povečalo za približno 1 minuto po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 5 mg dvakrat na dan in se nadalje izboljšalo za skoraj 25 sekund po dodatnem 3-mesečnem obdobju z obveznim titriranjem na 7,5 mg dvakrat na dan. V tej študiji so antianginozni in antiishemični učinek ivabradina potrdili pri bolnikih, starih 65 let ali več. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede na parametre obremenitvenega testa (skupnega trajanja vadbe, časa do omejujoče angine, časa do nastopa angine in časa do 1-mm depresije segmenta ST) je bila dosledna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila napadov angine pektoris za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost vseh 24 ur.

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

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 725 bolnikih ivabradin kot dodatek amlodipinu 10 mg enkrat na dan ni pokazal dodatne učinkovitosti v času najnižje koncentracije (12 ur po peroralnem jemanju), medtem ko so v času 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 najnižje koncentracije (12 ur po peroralnem jemanju) med 6-tedenskim zdravljenjem (razmerje obetov = 1,3; 95 % IZ [1,0–1,7];  $p = 0,012$ ) dokazal statistično značilno dodatno učinkovitost pri odzivu na zdravljenje (definiranem kot zmanjšanje za najmanj 3 napade angine pektoris na teden in/ali podaljšanje časa do 1-mm depresije segmenta ST za najmanj 60 s med obremenitvenim testiranjem (ETT) hoje po tekočem traku). Ivabradin ni pokazal dodatne učinkovitosti na sekundarne končne izide parametrov obremenitvenega testiranja v času najnižje koncentracije, medtem ko so v času največjega učinka (3–4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

Učinkovitost ivabradina se je v preskušanjih 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 varnostnim profilom kot pri celotni populaciji.

Obsežna študija o izidih BEAUTIFUL je zajela 10.917 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in disfunkcijo levega prekata (iztiski 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 srčnega infarkta in hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega 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 varnostnega signala glede srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi akutnega srčnega 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 (iztiski delež levega prekata > 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. V študiji so uporabili shemo zdravljenja z odmerjanjem, ki je bilo večje od odobrenega odmerjanja (začetni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan (5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let) in povečanje odmerka do 10 mg dvakrat na dan). Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega srčnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega končnega izida med skupino, ki je jemala ivabradin, in skupino, ki je jemala placebo (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,08; p = 0,197). O bradikardiji so poročali pri 17,9 % bolnikov, ki so jemali ivabradin (2,1 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo).

Verapamil, diltiazem ali močne zaviralce CYP3A4 je med spremljanjem prejelo 7,1 % bolnikov. Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni končni izid so opazili pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z angino pectoris II. ali višjega razreda v izhodišču glede na oceno kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS) (n = 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 pectoris 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 o izidih, ki je zajelo 6.505 odraslih bolnikov s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem ( $\geq 4$  tedne) II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi NYHA z zmanjšanim iztisknim deležem levega prekata (LVEF  $\leq 35$  %) in srčno frekvenco v mirovanju  $\geq 70$  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 frekvenca 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 % IZ [0,75; 0,90] –  $p < 0,0001$ ), vidnega po 3 mesecih po začetku zdravljenja. Absolutno zmanjšanje tveganja je bilo 4,2 %. Rezultat primarnega 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 = 3.241) n (%)	placebo (N = 3.264) n (%)	razmerje tveganja [95 % IZ]	p-vrednost
Primarni sestavljeni končni izid	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Komponente sestavljenega končnega izida:				
- srčno-žilna smrt	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizacija zaradi poslabšanja srčnega popuščanja	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Drugi sekundarni končni izidi:				
- smrt zaradi različnih vzrokov	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt zaradi srčnega popuščanja	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitalizacija zaradi katerega koli vzroka	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizacija zaradi srčno-žilnega vzroka	977 (30,15)	1.122 (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  $\geq 75$  utripov na minuto ( $n = 4.150$ ) je bilo opaženo večje zmanjšanje primarnega končnega izida za 24 % (razmerje tveganja: 0,76, 95 % IZ [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno z umrljivostjo zaradi različnih vzrokov (razmerje tveganja: 0,83, 95 % IZ [0,72; 0,96] –  $p = 0,0109$ ) in srčno-žilno umrljivostjo (razmerje tveganja: 0,83, 95 % IZ [0,71; 0,97] –  $p = 0,0166$ ). Pri tej podskupini bolnikov je bil varnostni profil ivabradina v skladu s tistim pri celotni populaciji bolnikov.

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

V zadnji zabeleženi vrednosti je bilo v razredu NYHA značilno izboljšanje: 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.

### 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 že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. 74 bolnikov je prejelo ivabradin (razmerje 2:1). Začetni odmerki 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 odmerki 0,05 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3–18] let, ki so tehtali 40 kg ali več, pa je bil odmerki 2,5 mg dvakrat na dan. Odmerek je bil prilagojen glede na terapevtski odziv, pri čemer so bili največji odmerki 0,2 mg/kg dvakrat na dan oziroma 0,3 mg/kg dvakrat na dan oziroma 15 mg dvakrat na dan. V tej študiji so ivabradin dajali v obliki peroralne raztopine oziroma 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 frekvenca za 20 % brez bradikardije so dosegli pri 69,9 % bolnikov iz skupine, ki je prejela ivabradin, v primerjavi 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 frekvenca, 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 zdravljenja z ivabradinom v otroški dobi za zmanjševanje srčno-žilne obolenosti in umrljivosti, niso bili proučevani.

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

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje ivabradin, za otroke 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.

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

#### Porazdelitev

Ivabradin se veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih znaša blizu 100 l. Največja koncentracija v plazmi po kroničnem jemanju priporočenega odmerka 5 mg dvakrat na dan je 22 ng/ml (koeficient variacije = 29 %). Povprečna koncentracija v plazmi znaša 10 ng/ml (koeficient variacije = 38 %) v stanju dinamičnega ravnovesja.

#### Biotransformacija

Ivabradin se obsežno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo samo prek citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Poglavitni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova tega aktivnega presnovka prav tako zajema CYP3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za CYP3A4, ki ga niti ne 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 izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

#### Izločanje

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

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Posebne skupine bolnikov

- Starejši: med starejšimi ( $\geq 65$  let) ali zelo starimi ( $\geq 75$  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 glavnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).
- Jetrna okvara: pri bolnikih z blago jetrno okvaro (po lestvici Child-Pugh do vrednosti 7) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in glavnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja, kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov (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 farmakokinetiki, ki je opisana 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 pri odmerkih do 15–20 mg dvakrat na dan. Pri 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 CYP3A4, lahko povzroči preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je ob zmernih zaviralcih CYP3A4 tako 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 škodljivem 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 ektrodaktilijo pri kuncih.

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

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

#### Ocena tveganja za okolje

Ocena tveganja za okolje za referenčno zdravilo z ivabradinom 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*

betadeks

celuloza, mikrokristalna

natrijev karmelozat, premreženi

magnezijev stearat

#### *Filmska obloga*

hipromeloza (HPMC 2910)

laktoza monohidrat

titanov dioksid (E171)

makrogol 4000

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija ali aluminija/aluminija, pakirani v kartonaste škatle. Pakiranja vsebujejo 14, 28, 28 (vzorci), 56, 98, 100 ali 112 filmsko obloženih tablet.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/17/02373/001-028

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. 8. 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 12. 2016