

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

RAENOM 5 mg comprimate filmate

RAENOM 7,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Raenom 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 5 mg (sub formă de bromhidrat de ivabradină).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 44,607 mg.

Raenom 7,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 7,5 mg (sub formă de bromhidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 41,675 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Raenom 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis, cu dimensiuni de aproximativ 8,6 mm x 4,5 mm, marcate cu „CK3” pe una dintre fețe și cu o linie de rupere pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Raenom 7,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu deschis, cu diametrul de aproximativ 6 mm, marcate cu „CK4” pe una dintre fețe, cealaltă față fiind nemarcată.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

*Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile*

Ivabradina este indicată pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană și ritm sinusal normal și frecvență cardiacă  $\geq 70$  bătăi per minut (bpm). Ivabradina este indicată:

- la adulți care au intoleranță sau contraindicație la utilizarea de beta-blocante
- în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant.

### Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Ivabradina este indicată în insuficiența cardiacă cronică clasa II-IV NYHA cu disfuncție sistolică, la pacienți adulți în ritm sinusal și a căror frecvență cardiacă este  $\geq 75$  bpm, în asociere cu tratamentul standard incluzând beta-blocante sau atunci când tratamentul cu beta-blocante este contraindicat sau nu este tolerat (vezi pct. 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

#### Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile

Se recomandă ca decizia de a iniția sau de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurări în serie ale frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore.

Doza de inițiere nu trebuie să depășească 5 mg ivabradină de două ori pe zi la pacienții cu vârsta sub 75 ani. După trei-patru săptămâni de tratament, dacă pacientul este încă simptomatic, în cazul în care doza inițială este bine tolerată și frecvența cardiacă în repaus se menține peste 60 bpm, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare, la pacienții la care se administrează 2,5 mg sau 5 mg de două ori pe zi.

Doza de întreținere nu trebuie să depășească 7,5 mg de două ori pe zi.

Dacă simptomele de angină pectorală nu se ameliorează în decurs de 3 luni după începerea tratamentului, tratamentul cu ivabradină trebuie întrerupt.

În plus, dacă există doar un răspuns limitat din punct de vedere al simptomelor și nu există o reducere relevantă clinic a frecvenței cardiace în repaus, în decurs de trei luni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bpm în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie diminuată treptat, până la cea mai mică doză de 2,5 mg de două ori pe zi (o jumătate de comprimat de 5 mg de două ori pe zi). După reducerea dozei, frecvența cardiacă trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

#### Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă. Este recomandat ca medicul curant să aibă experiență în tratarea insuficienței cardiace cronice.

De obicei, doza de inițiere recomandată este de 5 mg ivabradină de două ori pe zi. După două săptămâni de tratament, doza poate fi mărită la 7,5 mg ivabradină de două ori pe zi, dacă frecvența cardiacă se menține peste 60 bpm în repaus, sau diminuată la 2,5 mg ivabradină de două ori pe zi (o jumătate de comprimat de 5 mg de două ori pe zi), dacă frecvența cardiacă se menține sub 50 bpm în repaus sau în cazul simptomelor asociate bradicardiei, cum sunt amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială. Dacă frecvența cardiacă este între 50 și 60 bpm, trebuie păstrată doza de 5 mg de două ori pe zi.

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade persistent sub 50 bpm în repaus sau dacă pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, doza trebuie diminuată până la următoarea doză mai mică la pacienții care primesc 7,5 mg de două ori pe zi sau 5 mg de două ori pe zi. Dacă frecvența cardiacă crește persistent peste 60 bpm în repaus, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare la pacienții care primesc 2,5 mg de două ori pe zi sau 5 mg de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă frecvența cardiacă se menține sub 50 bpm sau dacă persistă simptomele de bradicardie (vezi pct. 4.4).

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

La pacienți cu vârsta de și peste 75 ani, dacă este necesar, trebuie avută în vedere o doză de inițiere mai mică (2,5 mg de două ori pe zi, adică o jumătate de comprimat de 5 mg de două ori pe zi), înainte de a crește doza.

### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Nu sunt date disponibile despre pacienții cu clearance-ul creatininei sub 15 ml/min. Ca urmare, ivabradina trebuie administrată cu prudență la această grupă de pacienți.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Atunci când ivabradina se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată trebuie manifestată prudență. Ivabradina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu au fost efectuate studii la această grupă de pacienți și se poate anticipa o creștere importantă a expunerii sistemice (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ivabradinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Datele disponibile în prezent pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Nu sunt disponibile date pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile.

### Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, de două ori pe zi, dimineața și seara, în timpul meselor (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Frecvența cardiacă în repaus mai mică de 70 bătăi/minut înaintea inițierii tratamentului;
- Șoc cardiogen;
- Infarct miocardic acut;
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg);
- Insuficiență hepatică severă;
- Sindromul sinusului bolnav;
- Bloc sino-atrial;
- Insuficiență cardiacă acută sau instabilă;
- Dependență de pacemaker (frecvență cardiacă impusă exclusiv de pacemaker);
- Angină pectorală instabilă;
- Bloc AV gradul 3;
- Asocieri cu inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolidice (claritromicină, eritromicină *per os*, josamicină, telitromicină), inhibitori ai proteazei HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă (vezi pct. 4.5 și 5.2);
- Asocieri cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.5);
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Atenționări speciale

#### *Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă simptomatică*

Ivabradina este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară) (vezi pct. 5.1).

### *Măsurarea frecvenței cardiace*

Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea repetată a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

### *Aritmii cardiace*

Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal.

La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut (vezi pct. 4.8).

Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice puternice de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat).

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar.

Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie reevaluat cu atenție.

Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie monitorizați cu atenție.

### *Bloc AV gradul 2*

Ivabradina nu este recomandată la pacienți cu bloc AV gradul 2.

### *Frecvență cardiacă mică*

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă în repaus mai mică de 70 bpm (vezi pct. 4.3).

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă în repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.2).

### *Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu*

Asocierea ivabradinei cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1).

### *Insuficiență cardiacă cronică*

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină.

Ivabradina trebuie utilizată cu prudență la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

### *Accident vascular cerebral*

Nu este recomandată administrarea ivabradinei imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

### *Funcția vizuală*

Ivabradina influențează funcția retiniană. Nu există dovezi ale unui efect toxic al tratamentului de lungă durată cu ivabradină asupra retinei (vezi pct. 5.1). Tratamentul trebuie întrerupt dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Trebuie manifestată prudență la pacienții cu retinită pigmentară.

## Precauții

### *Hipotensiune arterială*

Datele disponibile referitoare la pacienții cu hipotensiune arterială ușoară până la moderată sunt limitate, prin urmare ivabradina trebuie utilizată cu prudență la acești pacienți. Ivabradina este contraindicată la pacienții cu hipotensiune arterială severă (tensiunea arterială < 90/50 mmHg), (vezi pct. 4.3).

### *Fibrilație atrială – Aritmii cardiace*

Nu există dovezi de risc de bradicardie (excesivă) la revenirea la ritmul sinusal în momentul în care se inițiază cardioversia farmacologică la pacienții tratați cu ivabradină. Cu toate acestea, în absența unor date mai ample, ar trebui avută în vedere cardioversia electrică non-urgentă la 24 de ore după administrarea ultimei doze de ivabradină.

### *Sindrom QT prelungit congenital sau tratament cu medicamente care prelungesc intervalul QT*

Utilizarea ivabradinei la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital sau la cei tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea se dovedește necesară, este necesară monitorizare cardiacă atentă.

Reducerea frecvenței cardiace produsă de ivabradină poate exacerba prelungirea intervalului QT, ceea ce poate conduce la aritmii severe, în special *torsada vârfulilor*.

### *Pacienți hipertensivi care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale*

Când se fac modificări ale tratamentului la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu ivabradină, tensiunea arterială trebuie monitorizată la un interval adecvat (vezi pct. 4.8).

## Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni farmacodinamice

#### *Asocieri nerecomandate*

Medicamente care prelungesc intervalul QT

- Medicamente utilizate în tratamentul unor boli cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu: chinidină, disopiramidă, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaronă);
- Medicamente utilizate în tratamentul altor boli decât cele cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu: pimozidă, ziprasidonă, sertindol, meflochină, halofantrină, pentamidină, cisapridă, eritromicină intravenos).

Asocierea ivabradinei cu medicamentele mai sus menționate, care prelungesc intervalul QT, trebuie evitată, deoarece prelungirea intervalului QT poate fi exacerbată prin reducerea frecvenței cardiace. Dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă (vezi pct. 4.4).

#### *Asocieri care necesită prudență*

Diuretice care elimină potasiul (diuretice tiazidice și diuretice de ansă)

Hipokaliemia poate crește riscul de aritmii. Deoarece ivabradina poate produce bradicardie, combinația rezultată de hipokaliemie cu bradicardie este un factor predispozant pentru apariția aritmiilor severe, în special la pacienții cu sindrom QT prelungit, fie congenital, fie indus de substanță.

### Interacțiuni farmacocinetice

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

Ivabradina este metabolizată doar de către CYP3A4 și este un inhibitor foarte slab al acestui citocrom. S-a demonstrat că ivabradina nu influențează metabolismul și concentrațiile plasmatice ale altor substraturi de CYP3A4 (inhibitori ușori, moderați și puternici). Inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu ivabradina și îi pot influența metabolizarea și farmacocinetica, semnificativ din punct de vedere clinic. Studiile despre interacțiune au stabilit că inhibitorii CYP3A4 măresc concentrațiile plasmatice ale ivabradinei, în timp ce inductorii le scad. Concentrațiile plasmatice mari de ivabradină se pot asocia cu risc de bradicardie excesivă (vezi pct. 4.4).

### *Asocieri contraindicate*

#### *Inhibitori puternici ai CYP3A4*

Este contraindicată asocierea ivabradinei cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum sunt antifungicele de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibioticele macrolidice (claritromicina, eritromicina *per os*, josamicina, telitromicina), inhibitorii proteazei HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodona (vezi pct.4.3). Inhibitorii puternici ai CYP3A4 ketoconazol (200 mg o dată pe zi) și josamicină (1 g de două ori pe zi) au mărit expunerea plasmatică medie la ivabradină de 7 până la 8 ori.

#### *Inhibitori moderați ai CYP3A4*

Studii despre interacțiuni specifice efectuate la voluntari sănătoși și la pacienți au demonstrat că asocierea ivabradinei cu medicamente care reduc frecvența cardiacă, cum sunt diltiazem sau verapamil, a dus la o creștere a expunerii la ivabradină (o creștere de 2-3 ori a ASC) și la o reducere suplimentară a frecvenței cardiace cu 5 bpm. Asocierea ivabradinei cu aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

### *Asocieri nerecomandate*

Suc de grepfrut: expunerea la ivabradină a fost de 2 ori mai mare în urma asocierii cu suc de grepfrut. Prin urmare, consumul de suc de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu ivabradină.

### *Asocieri ce necesită prudență*

#### *Inhibitori moderați ai CYP3A4*

Asocierea ivabradinei cu alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, fluconazol) se poate avea în vedere la o doză de inițiere de 2,5 mg de două ori pe zi și dacă frecvența cardiacă în repaus este de peste 70 bpm, cu monitorizarea frecvenței cardiace.

#### *Inductori ai CYP3A4*

Inductorii CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, barbiturice, fenitoină, *Hypericum perforatum* (sunătoare)) pot scădea expunerea la ivabradină și activitatea acesteia. Asocierea cu medicamentele care induc CYP3A4 poate necesita o ajustare a dozei de ivabradină. S-a demonstrat că asocierea a 10 mg ivabradină de două ori pe zi cu sunătoare determină reducerea ASC a ivabradinei cu jumătate. Consumul de sunătoare trebuie restricționat în timpul tratamentului cu ivabradină.

### *Alte asocieri*

Studiile asupra interacțiunilor specifice nu au demonstrat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamicii ivabradinei în cazul asocierii următoarelor medicamente: inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori de HMG CoA reductază (simvastatină), blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic (amlodipină, lacidipină), digoxină și warfarină. În plus, ivabradina nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii simvastatinei, amlodipinei, lacidipinei, asupra farmacocineticii și farmacodinamicii digoxinei, warfarinei și asupra farmacodinamicii acidului acetilsalicilic.

În cadrul studiilor clinice pivot de fază III, următoarele medicamente au fost asociate în mod curent cu ivabradina fără a se dovedi a afecta siguranța administrării: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai angiotensinei II, beta-blocante, diuretice, medicamente antialdosteronice, nitrați cu durată de acțiune scurtă și lungă, inhibitori de HMG CoA reductază, fibrati, inhibitori de pompă de protoni, antidiabetice orale, acid acetilsalicilic și alte medicamente antitrombotice.

### *Copii și adolescenți*

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea ivabradinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Aceste studii au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Ca urmare, ivabradina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

### Alăptarea

Studiile efectuate la animale au demonstrat că ivabradina este excretată în lapte. În consecință, ivabradina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Femeile care necesită tratament cu ivabradină trebuie să întrerupă alăptarea și să opteze pentru altă cale de alimentație a copilului.

### Fertilitatea

Studiile efectuate la șobolani nu au evidențiat efecte asupra fertilității la ambele sexe (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivabradina nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a folosi utilaje. Pentru evaluarea unei posibile influențe a ivabradinei asupra performanțelor conducătorilor vehiculelor, s-a efectuat un studiu specific la voluntari sănătoși, la care nu s-a evidențiat nicio modificare a capacității de a conduce vehicule. Cu toate acestea, în urma experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule datorită simptomelor vizuale. Ivabradina poate produce fenomene luminoase tranzitorii, constând în special în fosfene (vezi pct. 4.8). Posibilitatea producerii unor astfel de fenomene luminoase trebuie luată în considerare când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje în situații în care pot apărea variații bruște ale intensității luminii, în special în cazul conducerii vehiculelor pe timp de noapte.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente ale ivabradinei, fenomenele luminoase (fosfene) (14,5%) și bradicardia (3,3%). Acestea sunt dependente de doză și în legătură cu efectul farmacologic al medicamentului.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe durata studiilor clinice au fost raportate următoarele reacții adverse, care sunt clasificate folosind următoarele grupe de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$  și  $< 1/1.000$ ); foarte rare ( $< 1/10.000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvență            | Termen preferat                                                                           |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tulburări hematologice și limfatice       | Mai puțin frecvente  | Eozinofilie                                                                               |
| Tulburări metabolice și de nutriție       | Mai puțin frecvente  | Hiperuricemie                                                                             |
| Tulburări ale sistemului nervos           | Frecvente            | Cefalee, în general, în prima lună de tratament<br>Amețeli, posibil legate de bradicardie |
|                                           | Mai puțin frecvente* | Sincope, posibil legate de bradicardie                                                    |

|                                                                 |                      |                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tulburări oculare</b>                                        | Foarte frecvente     | Fenomene luminoase (fosfene)                                                    |
|                                                                 | Frecvente            | Vedere încețoșată                                                               |
|                                                                 | Mai puțin frecvente* | Diplopie                                                                        |
|                                                                 |                      | Afectare a vederii                                                              |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                        | Mai puțin frecvente  | Vertij                                                                          |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                       | Frecvente            | Bradicardie                                                                     |
|                                                                 |                      | Bloc AV de gradul I (prelungire a intervalului PQ pe ECG)                       |
|                                                                 |                      | Extrasistole ventriculare                                                       |
|                                                                 |                      | Fibrilație atrială                                                              |
|                                                                 | Mai puțin frecvente  | Palpitații, extrasistole supraventriculare, prelungire a intervalului QT pe ECG |
|                                                                 | Foarte rare          | Bloc AV gradul 2, bloc AV gradul 3                                              |
|                                                                 |                      | Sindromul sinusului bolnav                                                      |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                      | Frecvente            | Tensiune arterială necontrolată                                                 |
|                                                                 | Mai puțin frecvente* | Hipotensiune arterială, posibil legată de bradicardie                           |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>         | Mai puțin frecvente  | Dispnee                                                                         |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             | Mai puțin frecvente  | Greață                                                                          |
|                                                                 |                      | Constipație                                                                     |
|                                                                 |                      | Diaree                                                                          |
|                                                                 |                      | Durere abdominală*                                                              |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           | Mai puțin frecvente* | Angioedem                                                                       |
|                                                                 |                      | Erupție cutanată tranzitorie                                                    |
|                                                                 | Rare*                | Eritem                                                                          |
|                                                                 |                      | Prurit                                                                          |
|                                                                 |                      | Urticarie                                                                       |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Mai puțin frecvente  | Spasme musculare                                                                |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   | Mai puțin frecvente  | Creștere a creatininemiei                                                       |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | Mai puțin frecvente* | Astenie, posibil legată de bradicardie                                          |
|                                                                 |                      | Fatigabilitate, posibil legată de bradicardie                                   |
|                                                                 | Rare*                | Stare generală de rău, posibil legată de bradicardie                            |

\*Frecvența calculată din studii clinice pentru evenimentele adverse semnalate în urma raportării spontane

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Fenomenele luminoase (fosfene) au fost raportate de către 14,5% dintre pacienți și descrise ca o strălucire intensă tranzitorie percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual. Acestea sunt declanșate, de regulă, de variații bruște ale intensității luminii. Fosfenele pot fi descrise, de asemenea, ca o aură, o descompunere a imaginii (efecte stroboscopice sau caleidoscopice), lumini strălucitoare colorate sau imagine multiplă (persistență la nivelul retinei). Apariția fosfenelor are loc, în general, în primele două luni de tratament, după care acestea se pot produce în mod repetat. Fosfenele au fost, în general, de intensitate ușoară până la moderată. Aceste fenomene s-au remis în timpul tratamentului sau după tratament, cele mai multe dintre ele (77,5%) fiind remise în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienți și-au schimbat obiceiurile zilnice sau și-au întrerupt tratamentul din cauza fosfenelor. Bradicardia a fost raportată de către 3,3% dintre pacienți, în special în primele 2-3 luni de la inițierea tratamentului. 0,5% dintre pacienți au avut un episod sever de bradicardie, sub sau egal cu 40 bpm.

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială a fost observată la 5,3% dintre pacienții care au primit ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei care au primit placebo. Într-o analiză combinată a tuturor

studiilor clinice controlate, de fază II/III, în dublu orb, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus mai mult de 40.000 pacienți, incidența apariției fibrilației atriale a fost de 4,86% la pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 4,08% în grupurile de control, ceea ce corespunde unei rate a riscului de 1,26, Î 95% [1,15-1,39].

În cadrul studiului SHIFT, mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ivabradină au avut episoade de creștere a tensiunii arteriale (7,1%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (6,1%). Aceste episoade au apărut mai frecvent la scurt timp după modificarea tratamentului pentru hipertensiune arterială, au fost tranzitorii și nu au influențat efectul tratamentului cu ivabradină.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptomatologie

Supradozajul poate determina bradicardie severă și prelungită (vezi pct. 4.8).

### Abordare terapeutică

Bradicardia severă trebuie tratată simptomatic în cadru specializat. În cazul unui episod de bradicardie cu toleranță hemodinamică redusă, se poate recurge la un tratament simptomatic care să includă medicamente stimulante beta-adrenergice administrate intravenos, cum este izoprenalina. Dacă este necesar, se poate institui electrostimularea cardiacă temporară.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, Alte medicamente pentru afecțiuni cardiace, codul ATC: C01EB17.

#### Mecanism de acțiune

Ivabradina este un medicament care scade exclusiv frecvența cardiacă și care acționează prin inhibarea selectivă și specifică a curentului  $I_f$  de pacemaker cardiac ce controlează depolarizarea diastolică spontană în nodul sinusal și reglează frecvența cardiacă. Efectele cardiace sunt specifice nodului sinusal, fără efecte asupra timpului de conducere intra-atrială, atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra contractilității miocardice sau a repolarizării ventriculare.

Ivabradina poate interacționa, de asemenea, cu curentul  $I_h$  de la nivelul retinei, care este foarte asemănător curentului  $I_f$  cardiac. Participă la rezoluția temporală a sistemului vizual prin diminuarea răspunsului retinei la stimuli luminoși puternici. În condiții declanșatoare (de exemplu, schimbarea rapidă a luminozității), inhibarea parțială a  $I_h$  de către ivabradină produce fenomenele luminoase care pot fi ocazional percepute de pacient. Fenomenele luminoase (fosfene) sunt descrise ca o strălucire intensă trecătoare într-o zonă limitată a câmpului vizual (vezi pct. 4.8).

#### Efecte farmacodinamice

Principala proprietate farmacodinamică a ivabradinei la om este scăderea specifică dependentă de doză a frecvenței cardiace. Analiza scăderii frecvenței cardiace cu doze de până la 20 mg de două ori pe zi indică o tendință de platou a efectului, care corespunde unui risc redus de bradicardie severă, sub 40 bpm (vezi pct. 4.8).

La dozele recomandate în mod uzual, reducerea frecvenței cardiace este de aproximativ 10 bpm în repaus și în timpul efortului. Aceasta conduce la o reducere a efortului cardiac și a consumului de oxigen miocardic. Ivabradina nu influențează conducerea intracardiacă, contractilitatea (nu are efect inotrop negativ) sau repolarizarea ventriculară:

- în studiile clinice de electrofiziologie, nu s-au evidențiat efecte ale ivabradinei asupra timpilor de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra intervalelor QT corectate;
- la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) între 30 și 45%), ivabradina nu a prezentat nicio influență nocivă asupra FEVS.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei a fost studiată în cinci studii randomizate, în dublu orb (trei comparativ cu placebo și câte unul comparativ cu atenolol, respectiv cu amlodipină). Aceste studii au inclus un total de 4.111 pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, dintre care 2.617 au primit tratament cu ivabradină.

Ivabradina 5 mg de două ori pe zi și-a demonstrat eficacitatea asupra parametrilor probei de efort în 3-4 săptămâni de tratament. Eficacitatea a fost confirmată pentru 7,5 mg de două ori pe zi. În particular, beneficiul suplimentar la doze mai mari de 5 mg de două ori pe zi a fost stabilit într-un studiu controlat cu un medicament de referință, comparativ cu atenolol: durata totală a efortului la sfârșitul intervalului de administrare a crescut cu aproximativ 1 minut după o lună de tratament cu 5 mg de două ori pe zi și s-a mărit în continuare cu aproape 25 secunde după o perioadă suplimentară de 3 luni cu o creștere forțată a dozei la 7,5 mg de două ori pe zi. În acest studiu, beneficiile antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost confirmate la pacienți cu vârsta de și peste 65 de ani. Eficacitatea tratamentului cu 5 mg și 7,5 mg de două ori pe zi a fost constantă pe parcursul studiului pentru parametrii probei de efort (durata totală a efortului, timpul până la angina limitantă, timpul până la instalarea anginei și timpul până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST) și a fost însoțită de o scădere de aproximativ 70% a frecvenței crizelor anginoase. Administrarea unei doze de ivabradină de două ori pe zi a oferit o eficacitate uniformă pe durata a 24 ore.

În cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 889 pacienți, ivabradina adăugată terapiei cu atenolol 50 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară asupra tuturor parametrilor probei de efort înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală).

În cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 725 de pacienți, ivabradina nu a demonstrat un efect suplimentar față de amlodipină 10 mg o dată pe zi înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală), în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat un efect suplimentar.

În cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 1277 pacienți, ivabradina adăugată amlodipinei 5 mg o dată pe zi sau nifedipinei GITS 30 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară semnificativă statistic în ceea ce privește răspunsul la tratament (definit ca scăderea cu cel puțin 3 crize anginoase pe săptămână și/sau creșterea timpului până la subdenivelarea cu 1 mm a segmentului ST cu cel puțin 60 de secunde în timpul testului de efort pe banda de alergare), înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală a ivabradinei) pe parcursul a 6 săptămâni de tratament (RR = 1,3, ÎI 95% [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina nu a demonstrat eficacitate suplimentară în ceea ce privește rezultatele secundare ale parametrilor testului de efort înainte de administrarea dozei următoare, în timp ce la concentrația maximă (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat eficacitate suplimentară.

Eficacitatea ivabradinei s-a menținut în totalitate pe durata perioadelor de tratament de 3 sau 4 luni în studiile de evaluare a eficacității. Nu au existat semne de toleranță farmacologică (pierderea eficacității) în timpul tratamentului sau de fenomene de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului. Efectele antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost însoțite de scăderea dependentă de doză a frecvenței cardiace și de scăderea semnificativă a produsului: frecvența cardiacă x tensiunea arterială sistolică, în repaus și în timpul efortului. Efectele asupra tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice au fost minore și ne semnificative clinic.

Scăderea de durată a frecvenței cardiace a fost demonstrată la pacienți tratați cu ivabradină timp de cel puțin un an (n = 713). Nu s-au observat influențe asupra metabolismului lipidic sau glucidic.

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei s-a păstrat la pacienții diabetici (n = 457), cu un profil de siguranță similar față de restul populației generale.

Un studiu cu rezultat complex, BEAUTIFUL, a fost efectuat la 10917 pacienți cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă (FEVS < 40%) peste terapia de bază optimă cu 86,9% dintre pacienți primind beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces cardiovascular, spitalizare pentru IM acut sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă nou-apărută sau agravată. Studiul nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină:placebo 1,00, p = 0,945). Într-un subgrup post-hoc de pacienți cu angină simptomatică la randomizare (n = 1.507), nu a fost identificat niciun semnal de siguranță în ceea ce privește decesul cardiovascular, spitalizarea pentru IM acut sau insuficiență cardiacă (12,0% pentru ivabradină comparativ cu 15,5% pentru placebo, p = 0,05).

Un studiu cu rezultat complex, SIGNIFY, a fost efectuat la 19102 pacienți cu boală coronariană și fără insuficiență cardiacă manifestă clinic (FEVS > 40%) peste terapia de bază optimă. A fost utilizată o schemă terapeutică cu doze mai mari decât cele aprobate (doza de inițiere 7,5 mg de două ori pe zi (5 mg de două ori pe zi dacă vârsta ≥ 75 ani) și crescute până la 10 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-letal. Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar (RCP) în grupul cu ivabradină, comparativ cu grupul placebo (riscul relativ ivabradină/placebo 1,08, p = 0,197). Bradicardia a fost raportată de 17,9% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină (2,1% la pacienții din grupul placebo). Pe perioada studiului, 7,1% dintre pacienți au primit verapamil, diltiazem și inhibitori puternici de CYP3A4.

O creștere ușor semnificativă statistic a RCP a fost observată într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală clasa CCS II sau mai mare la includere (n=12049) (ratele anuale de 3,4% comparativ cu 2,9%, riscul relativ ivabradină/placebo 1,18, p = 0,018), dar nu și în subgrupul populației generale cu angină pectorală clasa CCS ≥ I (n=14.286) (riscul relativ ivabradină/placebo 1,11, p = 0,110). Doza utilizată în studiu, mai mare decât cea aprobată, nu a explicat pe deplin aceste rezultate.

Studiul SHIFT a fost un studiu extins, internațional, multicentric, randomizat, în dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la 6505 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă (pentru ≥ 4 săptămâni), clasa NYHA II până la IV, cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă (FEVS ≤ 35%) și frecvența cardiacă ≥ 70 bpm în repaus.

Pacienții au primit tratament standard incluzând beta-blocante (89%), inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai angiotensinei II (91%), diuretice (83%) și medicamente antialdosteronice (60%). În grupul cu ivabradină, 67% dintre pacienți au fost tratați cu 7,5 mg de două ori pe zi. Durata mediană de urmărire a fost de 22,9 luni. Tratamentul cu ivabradină a fost asociat cu o reducere medie a frecvenței cardiace cu 15 bpm față de o valoare inițială de 80 bpm. Diferența între valorile frecvenței cardiace în grupul cu ivabradină comparativ cu grupul placebo a fost de 10,8 bpm după 28 zile, 9,1 bpm după 12 luni și 8,3 bpm după 24 luni.

Studiul a demonstrat o reducere a riscului relativ semnificativă statistic și clinic cu 18% în ceea ce privește rezultatul primar compus alcătuit din mortalitate cardiovasculară și spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,82; Î 95% [0,75;0,90] – p < 0,0001), evident în 3 luni de la inițierea tratamentului. Reducerea riscului absolut a fost de 4,2%. Rezultatele în ceea ce privește obiectivul primar sunt reprezentate în principal de insuficiența cardiacă, spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut cu 4,7%) și decesul din cauza insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut cu 1,1%).

Efectul tratamentului asupra criteriului de evaluare primar compus, ale componentelor lui și ale rezultatelor secundare

|                                                                                                                                           | Ivabradină<br>(N=3241)<br>n (%)                          | Placebo<br>(N=3264)<br>n (%)                              | Rata de risc<br>[Î 95%]                                                          | Valoarea p                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Criteriu de evaluare primar<br>compus                                                                                                     | 793 (24,47)                                              | 937 (28,71)                                               | 0,82 [0,75; 0,90]                                                                | < 0,0001                          |
| Componentele:<br>– deces CV<br>– spitalizare pentru<br>agravarea IC                                                                       | 449 (13,85)<br>514 (15,86)                               | 491 (15,04)<br>672 (20,59)                                | 0,91 [0,80; 1,03]<br>0,74 [0,66; 0,83]                                           | 0,128<br>< 0,0001                 |
| Alte rezultate secundare:<br>– deces de orice cauză<br>– deces datorită IC<br>– spitalizare de orice cauză<br>– spitalizare din motive CV | 503 (15,52)<br>113 (3,49)<br>1231 (37,98)<br>977 (30,15) | 552 (16,91)<br>151 (4,63)<br>1356 (41,54)<br>1122 (34,38) | 0,90 [0,80; 1,02]<br>0,74 [0,58; 0,94]<br>0,89 [0,82; 0,96]<br>0,85 [0,78; 0,92] | 0,092<br>0,014<br>0,003<br>0,0002 |

Reducerea în ceea ce privește criteriul de evaluare primar a fost observată consecvent indiferent de sex, clasa NYHA, etiologia ischemică sau non-ischemică a insuficienței cardiace și de antecedentele privind diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială.

În subgrupul pacienților cu FC  $\geq$  75 bpm (n=4150) a fost observată o reducere mai mare în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus, de 24% (rata de risc: 0,76; Î 95% [0,68; 0,85] – p < 0,0001), precum și pentru alte criterii secundare finale de evaluare, inclusiv decesul de orice cauză (rata de risc: 0,83; Î 95% [0,72; 0,96] – p = 0,0109) și decesul de cauză CV (rata de risc: 0,83; Î 95% [0,71; 0,97] – p = 0,0166). În acest subgrup de pacienți, profilul de siguranță al ivabradinei este în concordanță cu cel din populația totală.

Un efect semnificativ a fost observat în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus în grupul total al pacienților care au primit tratament cu beta-blocante (rata de risc: 0,85; Î 95% [0,76; 0,94]). În subgrupul pacienților cu FC  $\geq$  75 bpm și tratați cu doza țintă recomandată de beta-blocant, nu s-a observat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus (rata de risc: 0,97; Î 95% [0,74; 1,28]) și alte criterii secundare finale de evaluare, incluzând spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,79; Î 95% [0,56; 1,10]) sau decesul datorită insuficienței cardiace (rata de risc: 0,69; Î 95% [0,31; 1,53]).

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a clasei NYHA la ultima valoare înregistrată, la 887 (28%) dintre pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 776 (24%) dintre pacienții care au primit placebo (p=0,001).

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 97 pacienți, informațiile colectate în timpul investigațiilor oftalmologice specifice (cum sunt electroretinograma, câmpurile vizuale statice și kinetice, vederea în culori, acuitatea vizuală), care au vizat documentarea funcției sistemelor de conuri și bastonașe și a căii vizuale ascendente la pacienții tratați cu ivabradină mai mult de 3 ani pentru angină pectorală cronică stabilă, nu au arătat niciun fel de toxicitate retiniană.

#### Copii și adolescenți

Un studiu randomizat, în dublu orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 116 pacienți copii și adolescenți (17 cu vârsta cuprinsă între 6-12 luni, 36 cu vârsta între 1-3 ani și 63 cu vârsta între 3-18 ani) cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) și cardiomiopatie dilatativă (CMD), peste terapia de bază optimă. 74 pacienți au primit ivabradină (raport 2:1).

Doza de inițiere a fost de 0,02 mg/kg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă 6-12 luni, 0,05 mg/kg de două ori pe zi în subgrupele de vârstă 1-3 ani și 3-18 ani cu greutatea <40 kg, și 2,5 mg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă 3-18 ani și  $\geq$  40 kg. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic la dozele maxime de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, 0,3 mg/kg de două ori pe zi și, respectiv, 15 mg de două ori pe zi. În acest studiu, ivabradina a fost administrată oral, sub formă de lichid sau comprimate,

de două ori pe zi. Absența diferențelor farmacocinetice dintre cele 2 formulări a fost demonstrată într-un studiu deschis, randomizat, cu două perioade, încrucișat, efectuat la 24 voluntari adulți sănătoși. O reducere a frecvenței cardiace cu 20%, fără bradicardie, a fost obținută la 69,9% dintre pacienții din grupul cu ivabradină comparativ cu 12,2% în grupul placebo, pe durata perioadei de titrare de 2 până la 8 săptămâni (OR:E=17,24, ÎI 95% [5,91; 50,30]).

Dozele medii de ivabradină care au permis reducerea cu 20% a frecvenței cardiace au fost  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg de două ori pe zi,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg de două ori pe zi și  $4,1 \pm 2,2$  mg de două ori pe zi pentru subgrupele de vârstă 1-3 ani, 3-18 ani și  $< 40$  kg și, respectiv, 3-18 ani și  $\geq 40$  kg.

Valoarea medie a FEVS a crescut de la 31,8% la 45,3% la L012 în grupul cu ivabradină, comparativ cu o creștere de la 35,4% la 42,3% în grupul cu placebo. S-a observat o îmbunătățire a clasei NYHA la 37,7% dintre pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 25,0% dintre pacienții din grupul cu placebo. Aceste îmbunătățiri nu au fost semnificative statistic.

Profilul de siguranță, după un an, a fost similar cu cel descris la pacienții adulți cu ICC.

Nu au fost studiate efectele de lungă durată ale ivabradinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale, și nici eficacitatea de lungă durată a tratamentului cu ivabradină la copii pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ivabradină la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru angina pectorală.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ivabradină la copii cu vârsta cuprinsă între 0 până la 6 luni pentru insuficiența cardiacă cronică.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

În condiții fiziologice, ivabradina se eliberează rapid din comprimate și are o hidrosolubilitate foarte mare ( $> 10$  mg/ml). Ivabradina este enantiomerul S fără bioconversie demonstrată *in vivo*. Derivatul N-demetilat al ivabradinei a fost identificat ca fiind principalul metabolit activ la om.

### Absorbție și biodisponibilitate

Ivabradina se absoarbe rapid și aproape complet după administrarea orală, cu o concentrație plasmatică maximă atinsă în aproximativ o oră, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate este de aproximativ 40%, datorită efectului de prim pasaj la nivel intestinal și hepatic.

Consumul de alimente a întârziat absorbția cu aproximativ o oră și a mărit expunerea plasmatică cu 20 până la 30%. Se recomandă administrarea comprimatului în timpul mesei pentru a scădea variabilitatea intraindividuală a expunerii (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

Ivabradina este legată în proporție de aproximativ 70% de proteinele plasmatice, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproape 100 l la pacienți. Concentrația plasmatică maximă după administrarea repetată a dozei recomandate de 5 mg de două ori pe zi este 22 ng/ml (VC=29%). Concentrația plasmatică medie este de 10 ng/ml (VC=38%) la starea de echilibru.

### Metabolizare

Ivabradina este metabolizată în proporție mare de către ficat și intestin prin oxidare numai prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Metabolitul activ principal este derivatul N-demetilat (S 18982), cu expunere de aproximativ 40% din cea a compusului de origine. Metabolizarea acestui metabolit activ implică, de asemenea, CYP3A4. Deoarece ivabradina are o afinitate mică pentru CYP3A4 și nu are activitate inductoare sau inhibitoare relevantă clinic asupra CYP3A4, este puțin probabil să modifice metabolizarea substratului CYP3A4 sau concentrațiile plasmatice. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot afecta substanțial concentrațiile plasmatice ale ivabradinei (vezi pct. 4.5).

### Eliminare

Ivabradina este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică principal de 2 ore (70-75% din ASC) și cu un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 11 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 400 ml/min și clearance-ul renal este de aproximativ 70 ml/min. Excreția metaboliților se realizează într-o măsură similară prin fecale și urină. Aproximativ 4% dintr-o doză orală este excretată nemodificată în urină.

#### Linearitate/Non-linearitate

Cinetica ivabradinei este liniară în intervalul dozei orale de 0,5-24 mg.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice (ASC și  $C_{max}$ ) între pacienții vârstnici ( $\geq 65$  ani) sau foarte vârstnici ( $\geq 75$  ani) și populația generală (vezi pct. 4.2).

##### *Insuficiență renală*

Impactul insuficienței renale (clearance-ul creatininei între 15 și 60 ml/min) asupra farmacocineticii ivabradinei este minim, în relație cu contribuția mică a clearance-ului renal (aproximativ 20%) la eliminarea totală, atât în cazul ivabradinei, cât și al principalului său metabolit S 18982 (vezi pct. 4.2).

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh de maxim 7) ASC a ivabradinei nelegată de proteine și a principalului metabolit activ au fost cu aproximativ 20% mai mari decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu sunt date disponibile (vezi pct. 4.2 și 4.3).

##### *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocinetic al ivabradinei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la 18 ani, cu insuficiență cardiacă cronică, este similar cu profilul farmacocinetic la adulți atunci când se aplică o schemă de stabilire treptată a dozei bazată pe vârstă și greutate.

#### Relație farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD)

Analiza relației FC/FD a indicat faptul că frecvența cardiacă scade aproape liniar cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale ivabradinei și ale S 18982, pentru doze de până la 15-20 mg de două ori pe zi. În cazul unor doze mai mari, scăderea frecvenței cardiace nu mai este proporțională cu concentrațiile plasmatiche ale ivabradinei și tinde să atingă un platou. Expuneri mari la ivabradină, care pot apărea când ivabradina se administrează în asociere cu inhibitori puternici de CYP3A4, pot duce la scăderea excesivă a frecvenței cardiace, cu toate că acest risc este mai mic cu inhibitori moderați de CYP3A4 (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5). Relația FC/FD a ivabradinei la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni până la 18 ani, cu insuficiență cardiacă cronică, este similară cu relația FC/FD descrisă la adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au indicat efecte ale ivabradinei asupra fertilității la șobolani de ambele sexe. La administrarea de doze apropiate de cele terapeutice la animale gestante în perioada de organogeneză, s-a observat o incidență mai mare a defectelor cardiace la feteșii de șobolan și un număr mic de feteșii de iepure cu ectrodactilie. La administrarea de ivabradină (în doză de 2, 7 sau 24 mg/kg și zi) timp de un an la câine, s-au observat modificări reversibile ale funcției retiniene, care însă nu s-au asociat cu afectarea structurilor oculare. Aceste date sunt în concordanță cu efectul farmacologic al ivabradinei legat de interacțiunea acesteia cu  $I_h$ , curentul activat de hiperpolarizarea în retină, foarte asemănător curentului  $I_f$  de pacemaker cardiac.

Alte studii de toxicitate după administrarea pe termen lung de doze repetate și de carcinogenitate nu au indicat modificări relevante clinic.

#### Evaluarea riscului asupra mediului (ERM)

Evaluarea riscului ivabradinei asupra mediului s-a desfășurat în conformitate cu ghidurile europene privind ERM.

Rezultatele acestor evaluări susțin lipsa riscului ivabradinei asupra mediului și ivabradina nu reprezintă o amenințare pentru mediu.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză

Manitol (E421)

Maltodextrină

Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu.

#### Film:

Opadry 200F240001 roz

Alcool polivinilic

Talc

Dioxid titan (E171)

Macrogol 3350

Copolimer acid metacrilic - acrilat de etil (1:1)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Hidrogenocarbonat de sodiu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu 56 sau 112 comprimate filmate Raenom ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105  
540306 Târgu-Mureș, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14652/2022/01-02

14653/2022/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Ianuarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2022