

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bixebra 5 mg comprimate filmate

Bixebra 7,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Bixebra 5 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține ivabradină 5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 5,390 mg).

Bixebra 7,5 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține ivabradină 7,5 mg (echivalent cu clorhidrat de ivabradină 8,085 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Bixebra 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține lactoză 45,36 mg.

Bixebra 7,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat de 7,5 mg conține lactoză 68,04 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Bixebra 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoarea roz – portocaliu deschis, rectangulare, ușor biconvexe, prevăzute cu o linie mediană pe o față, cu dimensiunile: 8mm x 4,5 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Bixebra 7,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoarea roz – portocaliu deschis, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, cu diametrul de 7 mm.

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 ≥ 70 bpm. Ivabradina este indicată:

- la adulți care au intoleranță sau contraindicație la 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 în ritm sinusal și a căror frecvență cardiacă este ≥ 75 bpm, în asociere cu terapia 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

Pentru diferite doze, sunt disponibile comprimate filmate conținând 5 mg, respectiv 7,5 mg ivabradină.

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 evaluări în serie ale frecvenței cardiace, ECG și 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. La pacienții tratați cu doza de 2,5 mg sau 5 mg de două ori pe zi, după trei-patru săptămâni de tratament, dacă pacientul este încă simptomatic, și în cazul în care doza inițială este bine tolerată iar frecvența cardiacă în repaus se menține peste 60 bpm, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare. 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 în decurs de trei luni de administrare există doar un răspuns limitat din punct de vedere al simptomelor și nu există o reducere relevantă clinic a frecvenței cardiace în repaus, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, oboseală sau hipotensiune arterială, doza trebuie diminuată treptat, până la cea mai mică doză de 2,5 mg administrată 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 regulă, 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 persistenței simptomelor asociate bradicardiei, cum sunt amețeli, oboseală 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, la pacienții care utilizează o doză de 7,5 mg de două ori pe zi sau 5 mg de două ori pe zi, frecvența cardiacă scade persistent sub 50 bătăi pe minut (bpm) în repaus sau dacă pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, doza trebuie diminuată până la următoarea doză mai mică. Dacă frecvența cardiacă crește persistent peste 60 bătăi pe minut în repaus, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare, la pacienții tratați cu doza de 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 pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, 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 există date despre pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. De aceea, ivabradina trebuie administrată cu precauție la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Precauții trebuie luate atunci când ivabradina se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Ivabradina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece în lipsa studiilor la această grupă de pacienți, se poate anticipa o expunere sistemică importantă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivabradinei pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

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

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 de repaus mai mică de 70 bătăi/minut înaintea începerii 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,
- Administrare concomitentă cu inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolidice (claritromicină, eritromicină administrată oral, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează 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

Ivabradina este indicată numai pentru tratamentul 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 în serie 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 eficientă 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 atent reevaluat.

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

Pacienți cu bloc AV gradul 2

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

Pacienți cu frecvență cardiacă mică

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

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, oboseală 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 oprit (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 ar fi amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei administrată în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă 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 precauție 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 oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții

Pacienți cu hipotensiune arterială

Datele referitoare la pacienții cu hipotensiune arterială ușoară până la moderată sunt limitate, de aceea ivabradina trebuie utilizată cu precauție 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. Totuși, în absența unor date mai ample, ar trebui avută în vedere cardioversia electrică non-urgentă la 24 de ore după ultima doză de ivabradină.

Pacienți cu sindrom QT prelungit congenital sau tratați 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, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă.

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

Pacienți hipertensivi care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale

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

Bixebra conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit totală de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Asocieri și administrări concomitente 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 administrată intravenos).

Asocierea sau administrarea concomitentă a ivabradinei cu medicamentele mai sus menționate, care prelungesc intervalul QT, trebuie evitată, deoarece prelungirea intervalul QT poate fi exacerbată prin reducerea frecvenței cardiace.

Dacă asocierea sau administrarea concomitentă se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă (vezi pct. 4.4).

Asocieri ce 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, atât congenital cât și indus iatrogen.

Interacțiuni farmacocinetice

Citocrom 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 metabolizarea și concentrațiile plasmatice ale altor substraturi de CYP3A4 (inhibitori ușori, moderați și puternici). Inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu ivabradina și, din punct de vedere clinic, îi pot influența semnificativ metabolizarea și farmacocinetica.

Studiile despre interacțiunile medicament-medicament 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).

Administrări concomitente contraindicate

Este contraindicată administrarea concomitentă a ivabradinei cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum sunt antifungicele de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibioticele macrolidice (claritromicina, eritromicina administrată oral, josamicina, telitromicina), inhibitorii de protează 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).

Administrări concomitente nerecomandate

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

Administrări concomitente ce necesită prudență

- Inhibitori CYP3A4 moderați: administrarea concomitentă a ivabradinei cu alți inhibitori CYP3A4 moderați (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 de repaus este de peste 70 bpm, cu monitorizarea frecvenței cardiace.
- Inductori CYP3A4: inductorii CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, barbiturice, fenitoină, *Hypericum perforatum* (sunătoare)) pot scădea expunerea la ivabradină și efectul acesteia. Administrarea concomitentă cu medicamentele care induc CYP3A4 poate necesita o ajustare a

dozei de ivabradină. Administrarea concomitentă a unei doze de ivabradină 10 mg de două ori pe zi cu sunătoare a demonstrat reducerea ASC a ivabradinei la jumătate. Utilizarea de preparate pe bază de sunătoare trebuie restricționată în timpul tratamentului cu ivabradină.

Alte asocieri sau administrări concomitente

Studiile asupra interacțiunilor specifice medicament-medicament nu au demonstrat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamiei ivabradinei în cazul asocierii sau administrării concomitente cu următoarele 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 farmacodinamiei digoxinei, warfarinei și asupra farmacodinamiei acidului acetilsalicilic.

În studiile clinice pivot de fază III, o serie de medicamente au fost utilizate în mod curent, concomitent sau în asociere, cu ivabradina fără a se dovedi influențarea siguranței administrării: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai angiotensinei II, beta-blocante, diuretice, medicamente antiandrogenice, 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

Studiile 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 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 nu este cunoscut. Ca urmare, ivabradina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Studiile 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 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

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, ca urmare a experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule din cauza simptomelor vizuale. Ivabradina poate induce reacții adverse de tip fenomene luminoase tranzitorii, constând în special în fosfene (vezi pct.4.8). Posibilitatea producerii unor astfel de reacții adverse de tip 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.

Ivabradina nu are nicio influență asupra capacității de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ivabradina a fost studiată în cadrul unor studii clinice care au implicat aproape 45000 de subiecți. Reacțiile adverse cele mai frecvente la ivabradină, fenomenele luminoase (fosfene) și bradicardia, sunt dependente de doză și în legătură cu efectul farmacologic al medicamentului.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Pe durata studiilor clinice au fost raportate următoarele reacții adverse, clasificate folosind următoarele grupe de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
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
	Mai puțin frecvente*	Amețeli, posibil legate de bradicardie
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Sincopă, posibil legată de bradicardie
	Frecvente	Fenomene luminoase (fosfene)
	Mai puțin frecvente*	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare		Diplopie
		Afectare a vederii
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradicardie
		Bloc AV de gradul I (prelungirea intervalului PQ pe ECG)
		Extrasistole ventriculare
		Fibrilație atrială
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Palpitații, extrasistole supraventriculare
	Foarte rare	Bloc AV gradul 2, bloc AV gradul 3
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sindromul sinusului bolnav
	Frecvente	Tensiune arterială necontrolată
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente*	Hipotensiune arterială, posibil legată de bradicardie
		Dispnee
		Greață
		Constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Diaree
		Dureri abdominale*
	Mai puțin frecvente*	Angioedem
		Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare*	Eritem
		Prurit
		Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente*	Astenie, posibil legată de bradicardie
		Fatigabilitate, posibil legată de bradicardie
	Rare*	Stare generală de rău, posibil legată de bradicardie
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea creatininemiei
		Prelungirea intervalului QT pe ECG

*Frecvența calculată din studii clinice pentru evenimentele adverse semnalate ca urmare a raportărilor 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%) rezolvându-se în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienți și-au schimbat obiceiurile zilnice sau au întrerupt tratamentul din cauza fosfenelor.

Bradycardia 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, cu o valoare a ritmului cardiac mai mică sau egală cu 40 bpm.

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială a fost observată la 5,3% dintre pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei la care s-a administrat placebo. Într-o analiză combinată a tuturor studiilor clinice de fază II/III, dublu orb, controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus mai mult de 40000 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, 95% ÎI [1,15-1,39].

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

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.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Abordare terapeutică

Bradycardia 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, de exemplu, izoprenalină. 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 timpilor 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 tranzitorie 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 în cazul administrării de 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 duce la o reducere a efortului cardiac și a consumului de oxigen la nivel 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 ejecție 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, dublu orb (trei comparativ cu placebo și câte unul comparativ cu atenolol, respectiv cu amlodipină). Aceste studii au inclus un total de 4111 pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, dintre care 2617 au fost tratați cu ivabradină.

Administrarea de ivabradină în doză de 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 administrarea dozei de 7,5 mg de două ori pe zi. În particular, beneficiul suplimentar în cazul administrării de doze mai mari de 5 mg de două ori pe zi a fost stabilit într-un studiu controlat efectuat cu medicamentul 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 doza de 5 mg de două ori pe zi și s-a mărit în continuare cu aproape 25 de 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 65 de ani și peste. Eficacitatea tratamentului cu dozele de 5 mg și 7,5 mg administrate de două ori pe zi a fost constantă pe parcursul studiului pentru parametrii probei de efort (durata totală a efortului, timpul până la apariția episodului

de angina care limitează efortul, timpul până la instalarea episodului de angină 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 de ore.

Într-un 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).

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 725 de pacienți, ivabradina adăugată terapiei cu amlodipină 10 mg o dată pe zi nu a demonstrat un efect suplimentar înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală), în timp ce la momentul atingerii concentrației plasmatice maxime (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat un efect suplimentar.

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 1277 de pacienți, ivabradina, adăugată la terapia cu amlodipină 5 mg o dată pe zi sau nifedipină administrată prin sistem gastrointestinal TSGI în doză de 30 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară, semnificativă statistic, în ceea ce privește răspunsul la tratament (definit ca scăderea frecvenței crizelor anginoase 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 (OR = 1,3, ÎI 95% [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina nu a demonstrat eficacitate suplimentară în ceea ce privește criteriile secundare de evaluare ale parametrilor testului de efort înainte de administrarea dozei următoare, în timp ce la momentul atingerii concentrației plasmatice maxime (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 - frecvență cardiacă x tensiune 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%), ivabradina fiind adăugată la terapia de bază optimă, 86,9% dintre pacienți utilizând beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces de cauză cardiovasculară, 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 de tratament cu ivabradină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (riscul relativ ivabradină:placebo 1,00, p=0,945). Într-un subgrup post-hoc de pacienți cu angină simptomatică la randomizare (n=1507), nu a fost identificat niciun semn de siguranță în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, 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%), ivabradina fiind adăugată la 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) dozele fiind 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-lethal. Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește rata rezultatului compus primar (RCP) în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu grupul la care s-a administrat 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). 7,1% dintre pacienți au utilizat verapamil, diltiazem și inhibitori puternici ai CYP 3A4 pe perioada studiului.

O creștere ușoară semnificativă statistic a RCP a fost observată într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală clasa CCS II sau mai mare la includere ($n=12.049$) (ratele anuale de 3,4% comparativ cu 2,0%, riscul relativ ivabradină/placebo 1,18, $p=0,018$), dar nu și în subgrupul populației generale cu angină pectorală clasa CCS $\geq I$ ($n=14.286$) (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, 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 ($FEVS \leq 35\%$) și frecvența cardiacă ≥ 70 bpm în repaus.

Pacienții au utilizat tratament standard incluzând beta-blocante (89%), inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai angiotensinei II (91%), diuretice (83%) și medicamente antialdosteronice (60%). În grupul de tratament cu ivabradină, 67% dintre pacienți au fost tratați cu doza de 7,5 mg de două ori pe zi. Durata medie 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 de tratament cu ivabradină comparativ cu grupul la care s-a administrat 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 compozit alcătuit din mortalitate cardiovasculară și spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,82; 95%Î [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 criteriul principal de evaluare sunt reprezentate în principal de insuficiența cardiacă, spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut de 4,7%) și decesul din cauza insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut de 1,1%).

Efectul tratamentului asupra rezultatului primar compozit, componentelor acestuia și asupra criteriilor secundare de evaluare

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

Reducerea în ceea ce privește rezultatul 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; 95%ÎÎ [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; 95%ÎÎ [0,72; 0,96] - $p=0,0109$) și decesul CV (rata de risc: 0,83; 95%ÎÎ [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 utilizat tratament cu beta-blocante (rata de risc: 0,85; 95% ÎÎ [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; 95%ÎÎ [0,74; 1,28]) și alte criterii secundare finale de evaluare, incluzând spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,79; 95%ÎÎ [0,56; 1,10]) sau decesul din cauza insuficienței cardiace (rata de risc: 0,69; 95%ÎÎ [0,31; 1,53]).

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a clasei NYHA la ultima evaluare înregistrată, la 887 (28%) dintre pacienții tratați cu ivabradină comparativ cu 776 (24%) dintre pacienții la care s-a administrat 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 stabilă, nu au arătat niciun fel de toxicitate retiniană.

Copii și adolescenți

Un studiu randomizat, 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), ivabradina fiind adăugată la terapia de bază optimă. 74 pacienți au fost tratați cu 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 ≥ 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 soluție orală sau comprimate, de două ori pe zi. Absența diferențelor farmacocinetice dintre cele 2 forme farmaceutice 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 de tratament cu ivabradină, comparativ cu 12,2% în grupul la care s-a administrat placebo, pe durata perioadei de stabilire treptată a dozei de 2 până la 8 săptămâni (OR:E=17,24, ÎÎ 95% [5,91; 50,30]).

Dozele medii de ivabradină care au permis reducerea cu 20% a frecvenței cardiace au fost de $0,13 \pm 0,04$ 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 ≥ 40 kg.

Valoarea medie a FEVS a crescut de la 31,8% la 45,3% la momentul de evaluare din luna 12 în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu o creștere de la 35,4% la 42,3% în grupul la care s-a administrat 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 la care s-a administrat 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 pe termen lung ale ivabradinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării

generale, și nici eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ivabradină la copii și adolescenți pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Agentia 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. Agentia 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 L 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 1 oră, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate este de aproximativ 40%, datorită efectului de primă trecere 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 se leagă în proporție de 70% de proteinele plasmatică 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 de 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 intestine, prin oxidare, numai prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Metabolitul activ principal este derivatul N-demetilat (S 18982), care asigură o expunere de 40% din cea a substanței nemodificate. Metabolizarea acestui metabolit activ implică, de asemenea, CYP3A4. Deoarece ivabradina are o afinitate mică pentru CYP3A4, nu are activitate inductoare sau inhibitorie relevantă clinic asupra CYP3A4 și este puțin probabil să modifice metabolizarea medicamentelor care sunt substraturi CYP3A4 sau concentrațiile plasmatică ale acestora. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot modifica substanțial concentrațiile plasmatică 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 materii fecale și urină. Aproximativ 4% dintr-o doză administrată oral este excretată nemodificată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Cinetica ivabradinei este liniară în intervalul de doze administrate oral de 0,5 – 24 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice (ASC și C_{max}) între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sau foarte vârstnici (≥ 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 stabili concluzii în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu există 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.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Analiza relației FC/FD a indicat faptul că frecvența cardiacă scade aproape liniar cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale ivabradinei și ale metabolitului L 18982, pentru doze de până la 15-20 mg administrate de două ori pe zi. În cazul unor doze mai mari, scăderea frecvenței cardiace nu mai este proporțională cu concentrațiile plasmatice ale ivabradinei și tinde să atingă un platou. Expunerile mari la ivabradină, care pot apărea când ivabradina se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, pot duce la scăderea excesivă a frecvenței cardiace, deși acest risc este mai mic în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai 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 șobolanii 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 feteși de iepure cu ectrodactilie. La administrarea de ivabradină (în doză de 2, 7 sau 24 mg/kg pe 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 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

Maltodextrină
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Hipromeloză 3cP

Film

Hipromeloză 6cP
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Propilenglicol
Oxid galben de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)

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

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 și 180 comprimate filmate.
Blister cu unități dozate (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 112 x 1 și 180 x 1 comprimat filmat.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d.,
Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14340/2022/01-20
14341/2022/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022