

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bixebra 5 mg filmom obložene tablete
Bixebra 7,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bixebra 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ivabradina (što odgovara 5,390 mg ivabradinklorida).

Bixebra 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (što odgovara 8,085 mg ivabradinklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bixebra 5 mg filmom obložene tablete

Jedna 5 mg filmom obložena tableta sadrži 45,36 mg laktoze.

Bixebra 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna 7,5 mg filmom obložena tableta sadrži 68,04 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bixebra 5 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičasto narančaste, pravokutne, blago bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, dimenzija 8 mm x 4,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Bixebra 7,5 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičasto narančaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, 7 mm u promjeru.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris u odraslih bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti s normalnim sinusnim ritmom i sa srčanom frekvencijom ≥ 70 otkucaja u minuti. Ivabradin je indiciran:

- u odraslih bolesnika koji ne podnose beta-blokatore ili je njihova primjena kontraindicirana
- ili u kombinaciji s beta blokatorima u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani s optimalnom dozom beta blokatora.

Liječenje kroničnog zatajenja srca

Ivabradin je indiciran u kroničnom zatajenju srca stupnja II do IV NYHA klasifikacije sa sistoličkom disfunkcijom, u odraslih bolesnika u sinusnom ritmu sa srčanom frekvencijom ≥ 75 otkucaja u minuti u kombinaciji sa standardnom terapijom uključujući terapiju s beta-blokatorom ili kada je primjena beta-blokatora kontraindicirana ili se ne podnosi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

H A L M E D
30 - 08 - 2023
ODOBRENO

Doziranje

Za različite doze dostupne su filmom obložene tablete koje sadrže 5 mg i 7,5 mg ivabradina.

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris

Preporučeno je da se odluka o početku liječenja ili titriranju doze temelji na serijskom mjerenju srčane frekvencije putem EKG-a ili 24-satnog ambulantnog mjerenja.

Početna doza ivabradina ne smije prelaziti 5 mg dva puta na dan u bolesnika mlađih od 75 godina. Nakon tri do četiri tjedna liječenja, ako su u bolesnika još uvijek prisutni simptomi, ako se početna doza dobro podnosi i ako srčana frekvencija u mirovanju ostaje iznad 60 otkucaja u minuti, doza se može povećati na sljedeću višu dozu u bolesnika koji uzimaju 2,5 mg dva puta na dan ili 5 mg dva puta na dan. Doza održavanja ne smije prelaziti 7,5 mg dva puta na dan.

Ako se ne postigne poboljšanje simptoma unutar 3 mjeseca od početka liječenja, liječenje ivabradinom se mora prekinuti.

Nadalje, prekid liječenja je potrebno razmotriti kada postoji samo ograničeni odgovor na simptomatsko liječenje i kada ne postoji kliničko značajno smanjenje srčane frekvencije unutar 3 mjeseca liječenja.

Ako tijekom liječenja srčana frekvencija padne ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju ili u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora titrirati na nižu, uključujući najnižu dozu od 2,5 mg dva puta na dan (polovica tablete od 5 mg dva puta dnevno). Nakon smanjenja doze, mora se pratiti srčana frekvencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija ostane ispod 50/min ili simptomi bradikardije ustraju usprkos smanjenju doze.

Liječenje kroničnog zatajenja srca

Liječenje treba započeti samo u bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca. Preporučuje se da liječnik koji provodi liječenje ima iskustva u vođenju liječenja kroničnog zatajenja srca.

Uobičajena preporučena početna doza ivabradina jest 5 mg dva puta na dan. Doza se nakon dva tjedna liječenja može povećati na 7,5 mg dva puta na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno iznad 60 otkucaja u minuti ili smanjiti na 2,5 mg dva puta na dan (polovica tablete od 5 mg dva puta dnevno) ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno ispod 50 otkucaja u minuti ili nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija. Ako je srčana frekvencija između 50 i 60 otkucaja u minuti, potrebno je održavati dozu od 5 mg dva puta na dan.

Ako se tijekom liječenja nastavi usporavati srčana frekvencija ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju ili u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, doza se mora titrirati na slijedeću nižu u bolesnika koji primaju 7,5 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno. Ako je srčana frekvencija stalno iznad 60 otkucaja u minuti u mirovanju doza se može titrirati na višu u bolesnika koji uzimaju 2,5 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno.

Liječenje se mora prekinuti ako je srčana frekvencija sporija od 50/min ili simptomi bradikardije ustraju (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih mora se razmotriti mogućnost davanja niže početne doze (2,5 mg dva puta na dan, tj. jednu polovicu tablete od 5 mg dva puta na dan) prije povišenja doze, ako je to potrebno.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina iznad 15 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Nema podataka o primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 15 ml/min. Ivabradin se u tih bolesnika treba upotrebljavati uz mjere opreza.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. Pri primjeni ivabradina u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez. Primjena ivabradina je kontraindicirana u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom, jer nema kliničkih podataka o primjeni ivabradina u toj populaciji te se očekuje veliko povećanje sustavne izloženosti lijeku (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivabradina u liječenju kroničnog zatajenja srca u djece starosti do 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci u liječenju kroničnog zatajenja srca opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju. Nisu dostupni podaci za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris.

Način primjene

Tablete se moraju uzimati peroralno dva puta na dan, tj. jedanput ujutro i jedanput uvečer tijekom obroka (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Srčana frekvencija u mirovanju prije liječenja sporija od 70 otkucaja u minuti.
- Kardiogeni šok.
- Akutni infarkt miokarda.
- Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg).
- Teška insuficijencija jetre.
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora.
- Sinusatrijski blok.
- Nestabilno ili akutno zatajenje srca.
- Bolesnici s ugrađenim elektrostimulatorom (broj otkucaja srca isključivo ovisi o pacemakeru).
- Nestabilna angina.
- AV-blok 3. stupnja.
- Istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 3A4 kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, jozamicin, telitromicin), inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).
- Istodobna primjena s verapamilom ili diltiazemom koji su umjereni inhibitori CYP3A4 s učinkom na smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dio 4.5).
- Trudnoća, dojenje i žene generativne dobi koje ne koriste prikladne mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Nedostatak koristi kod kliničkih ishoda u bolesnika sa simptomima kronične stabilne angine pektoris
Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris jer nema koristi kod kardiovaskularnih ishoda, npr. infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrtnost (vidjeti dio 5.1).

Mjerenje srčane frekvencije

Budući da srčana frekvencija može značajno fluktuirati tijekom vremena, mora se razmotriti provođenje serijskog mjerenja srčane frekvencije, putem EKG-a ili ambulantno 24-satno mjerenje, prije početka liječenja ivabradinom kao i u bolesnika koji uzimaju ivabradin kada se razmatra titriranje doze. Ovo se također odnosi i na bolesnike s niskom srčanom frekvencijom, osobito kada se srčana

frekvencija smanji na ispod 50 otkucaja u minuti ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Srčane aritmije

Ivabradin nije djelotvoran u liječenju ili prevenciji srčanih aritmija i vjerojatno gubi djelotvornost kada nastane tahiaritmija (npr. ventrikulska ili supraventrikulska tahikardija). Zbog toga se ivabradin ne preporučuje u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili drugim srčanim aritmijama koje interferiraju s funkcijom sinusnog čvora.

Povećan je rizik nastanka fibrilacije atrijske u bolesnika koji se liječe ivabradinom (vidjeti dio 4.8). Fibrilacija atrijske se češće javlja u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron ili potentne antiaritmike skupine I. Preporučuje se redovita kontrola bolesnika koji se liječe ivabradinom zbog mogućeg nastanka fibrilacije atrijske (perzistentna ili paroksizmalna), tijekom koje treba uključiti i praćenje EKG-a ako je klinički indicirano (npr. u slučaju pogoršanja kliničke slike angine pektoris, palpitacija, nepravilnog pulsa).

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome fibrilacije atrijske te savjetovati da se obrate svom liječniku ako se oni pojave.

Ako se razvije fibrilacija atrijske tijekom liječenja, potrebno je pažljivo ponovno razmotriti omjer koristi i rizika kontinuiranog liječenja ivabradinom.

Bolesnici koji boluju od kroničnog zatajenja srca s intraventrikularnim provodnim defektom (blok lijeve grane, blok desne grane) i s ventrikularnom disinkronijom trebaju biti pažljivo praćeni.

Primjena u bolesnika sa AV-blokom 2. stupnja

Ivabradin se ne preporučuje u bolesnika sa AV-blokom 2. stupnja.

Primjena u bolesnika s niskom srčanom frekvencijom

Ivabradin se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih je prije liječenja srčana frekvencija u mirovanju sporija od 70 otkucaja u minuti (vidjeti dio 4.3).

Ako se tijekom liječenja srčana frekvencija u mirovanju neprestano uspori na manje od 50/min ili ako bolesnik osjeti simptome koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora smanjiti ili se liječenje mora prekinuti ako frekvencija u mirovanju ostane manje od 50/min ili perzistiraju simptomi bradikardije (vidjeti dio 4.2).

Kombinacija s blokatorima kalcijevih kanala

Kontraindicirana je istodobna primjena ivabradina s blokatorima kalcijevih kanala koji usporavaju srčanu frekvenciju, kao što su verapamil ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Nema sigurnosnih pitanja vezano za primjenu ivabradina s nitratima i dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala kao što je amlodipin. Nije utvrđena dodatna djelotvornost ivabradina u kombinaciji s dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala (vidjeti dio 5.1).

Kronično zatajenje srca

Zatajenje srca mora biti uspješno kontrolirano prije razmatranja terapije s ivabradinom. Ivabradin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s zatajenjem srca stupnja IV prema NYHA funkcijskoj klasifikaciji zbog ograničene količine podataka u ovoj skupini bolesnika.

Moždani udar

Primjena ivabradina ne preporučuje se neposredno nakon moždanog udara jer nema kliničkih podataka u ovim stanjima.

Funkcija vida

Ivabradin utječe na funkciju mrežnice. Nije dokazan toksičan učinak ivabradina na mrežnicu nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1). U slučaju pojave pogoršanja vida mora se razmotriti mogućnost prestanka liječenja ivabradinom. Nužan je oprez u bolesnika s retinitisom pigmentosa.

Bolesnici s hipotenzijom

Postoje ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s blagom do umjerenom hipotenzijom te se ivabradin treba oprezno primjenjivati u tih bolesnika. Ivabradin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oblikom hipotenzije (krvni tlak < 90/50 mmHg) (vidjeti dio 4.3).

Fibrilacija atrija – srčane aritmije

Pri farmakološkoj konverziji u sinusni ritam, u bolesnika koji se liječe ivabradinom, nije zabilježena opasnost od razvoja (prekomjerne) bradikardije. No, s obzirom da nema dovoljno podataka, elektivna DC-kardioverzija se može učiniti 24 sata nakon posljednje doze ivabradina.

Primjena u bolesnika s kongenitalnim QT-sindromom ili liječenih s lijekovima koji produljuju QT interval

Treba izbjegavati primjenu ivabradina u bolesnika s QT-sindromom ili onih koji se liječe s pripravcima koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5). Ako se čini da je ta kombinacija potrebna, rad srca treba pažljivo pratiti.

Smanjenje srčane frekvencije, kao što to uzrokuje ivabradin, može pogoršati QT prolongaciju, što može uzrokovati teške aritmije, osobito *Torsade de pointes*.

Bolesnici s hipertenzijom koji zahtijevaju promjenu liječenja visokog krvnog tlaka

Ako se mijenja liječenje krvnog tlaka u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca liječenih ivabradinom potrebno je pratiti vrijednosti krvnog tlaka u odgovarajućim intervalima (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Bixebra sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Lijekovi koji produljuju QT interval

- Kardiovaskularni lijekovi koji produljuju QT interval (npr. kinidin, disopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Ostali lijekovi koji produljuju QT interval (npr. pimozyd, ziprazidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenski eritromicin).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ivabradina i kardiovaskularnih i ostalih lijekova koji produljuju QT interval jer se QT prolongacija može pogoršati uslijed usporenja srčane frekvencije. Ako je ta kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti rad srca. (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena uz mjere opreza

Diuretici koji troše kalij (tiazidni diuretici i diuretici Henleove petlje)

Hipokalemija može povećati rizik nastanka aritmija. Kako ivabradin može uzrokovati bradikardiju, kombinacija hipokalemije i bradikardije predstavlja predispozirajući čimbenik za nastanak teških aritmija, osobito u bolesnika koji boluju od sindroma dugog QT intervala, neovisno je li sindrom prirođen ili uzrokovan lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Ivabradin se metabolizira jedino citokromom CYP3A4 i vrlo je slab inhibitor toga citokroma.

Pokazalo se da ivabradin ne utječe na metabolizam i plazmatske koncentracije drugih CYP3A4 supstrata (blagi, umjereni i jaki inhibitori). CYP3A4 inhibitori i induktori mogu stupiti u interakciju s ivabradinom i u klinički značajno mjeri utjecati na njegov metabolizam i farmakokinetiku.

Ispitivanjima interakcija utvrđeno je da CYP3A4 inhibitori povećavaju koncentraciju ivabradina u plazmi, dok ih induktori smanjuju. Povećane koncentracije ivabradina u plazmi mogu biti povezane s rizikom od prekomjerne bradikardije (vidjeti dio 4.4).

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Jaki CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena jakih CYP3A4 inhibitora kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, jozamicin, telitromicin), inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Jaki su CYP3A4 inhibitori ketokonazol (200 mg jedanput na dan) i jozamicin (1 g dva puta na dan) povećavali srednju izloženost ivabradina u plazmi za 7 do 8 puta.

Umjereni CYP3A4 inhibitori

Ispitivanja specifičnih interakcija na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima pokazala su da je kombinacija ivabradina s diltiazemom ili verapamilom (lijekovima koji usporavaju srčanu frekvenciju) uzrokovala povećanje koncentracije ivabradina (dvostruko do trostruko povećanje AUC), te dodatno usporila srčanu frekvenciju na 5 otkucaja u minuti. Kontraindicirana je istodobna primjena ivabradina s tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Izloženost ivabradinu dvostruko se povećala nakon istodobne primjene soka od grejpa. Stoga je tijekom liječenja ivabradinom potrebno izbjegavati konzumiranje soka od grejpa.

Istodobna primjena uz mjere opreza

Umjereni CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena ivabradina s drugim umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. flukonazol) je moguća uz početnu dozu od 2,5 mg dva puta na dan i ako je srčana frekvencija u mirovanju veća od 70/min te uz praćenje frekvencije srca.

CYP3A4 induktori

CYP3A4 induktori (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [Gospina trava]) mogu smanjiti koncentraciju i djelovanje ivabradina. Pri istodobnoj primjeni lijekova koji induciraju CYP3A4 potrebno je podešavanje doze ivabradina. Pokazalo se da se kombinacijom ivabradina u dozi od 10 mg dva puta na dan s Gospinom travom, AUC ivabradina smanjuje za pola. Tijekom liječenja s ivabradinom potrebno je ograničiti uzimanje Gospine trave.

Istodobna primjena drugih lijekova

Ispitivanja specifičnih interakcija između dva lijeka pokazala su da slijedeći lijekovi nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku ivabradina: blokatori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori HMG CoA reduktaze (simvastatin), dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, lacidipin), digoksin i varfarin. Ivabradin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku simvastatina, amlodipina, lacidipina, na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina, varfarina te na farmakodinamiku aspirina.

U kliničkim ispitivanjima faze III, sljedeći su lijekovi rutinski primjenjivani s ivabradinom bez štetnih utjecaja: inhibitori konvertaze angiotenzina, antagonisti angiotenzina II, beta blokatori, diuretici, anti-aldosteronski lijekovi, nitrati brzog i dugog djelovanja, inhibitori HMG CoA reduktaze, fibrati, blokatori protonske pumpe, oralni antidijabetici, aspirin i drugi antikoagulansi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene generativne dobi

Žene generativne dobi trebaju koristiti prikladne mjere kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ivabradina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da postoje toksični učinci na reprodukciju. Ispitivanja su pokazala embriotoksične i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Nije poznato koliki je potencijalni rizik primjene u ljudi. Stoga je ivabradin kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama ukazuju da se ivabradin izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je ivabradin kontraindiciran u žena koje doje (vidjeti dio 4.3).

Žene kojima je neophodno liječenje s ivabradinom moraju prestati dojiti i odabrati drugi način hranjenja djeteta.

Plodnost

Ispitivanja su pokazala da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora. (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivabradin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost rada sa strojevima.

Nije dokazan utjecaj ivabradina na sposobnost upravljanja vozilima tijekom ispitivanja provedenog na zdravim dobrovoljcima. Međutim, u posmarketiškom periodu zabilježeni su slučajevi smanjene sposobnosti upravljanja vozilom zbog vidnih poremećaja. Ivabradin može uzrokovati prolazne vidne poremećaje u obliku fosfena (vidjeti dio 4.8). Kada bolesnik upravlja vozilom ili radi na stroju, u situacijama u kojima može iznenada doći do promjene u intenzitetu svjetla, osobito tijekom noćne vožnje, treba voditi računa o mogućnosti nastupanja vidnih poremećaja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ivabradina su svjetlosni fenomeni (fosfeni) (14,5%) i bradikardija (3,3%). Oni ovise o dozi i povezane su s farmakološkim učinkom lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene su sljedeće nuspojave, a prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni naziv
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hiperuricemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, obično tijekom prvog mjeseca liječenja
		Omaglica, moguće povezana s bradikardijom
	Manje često	Sinkopa, moguće povezana s bradikardijom
Poremećaji oka	Vrlo često	Svjetlosni fenomeni (fosfeni)
	Često	Zamućen vid
	Manje često	Diplopija Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija
		AV blok prvog stupnja (produljen PQ interval u EKG-u)
		Ventrikularne ekstrasistole
		Fibrilacija atrijska

H A L M E D

30 - 08 - 2023

ODOBRENO

	Manje često	Palpitacije, supraventrikularne ekstrasistole
	Vrlo rijetko	AV blok 2. stupnja, AV blok 3. stupnja Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	Često	Nekontrolirani krvni tlak
	Manje često	Hipotenzija, moguće povezana s bradikardijom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Manje često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
		Konstipacija
		Proljev
		Bol u abdomenu*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Angioedem
	Rijetko*	Osip
		Eritem
		Svrbež
		Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Povišena vrijednost kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Astenija, moguće povezana s bradikardijom
	Rijetko*	Umor, moguće povezan s bradikardijom Malaksalost, moguće povezana s bradikardijom
Pretrage	Manje često	Prolongiran QT interval u EKG-u

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave itkrivene iz spontanijh prijaja

Prikaz odabranih nuspojava

Svjetlosni fenomeni (fosfeni) su bili zabilježeni u 14,5% bolesnika, opisani kao prolazna povećana svjetlost u ograničenom dijelu vidnoga polja. Obično ih potiču iznenadne promjene intenziteta svjetla. Fosfeni se mogu također opisati kao aureola, rastavljanje slike (stroboskopski ili kaleidoskopski učinak), žarka svjetlost raznih boja ili višestruke slike (perzistencija retine). Fosfeni nastaju općenito unutar prva dva mjeseca liječenja, nakon čega se mogu opetovano javljati. Općenito je zabilježeno da su fosfeni bili blaga do umjerena intenziteta. Svi su se fosfeni povukli tijekom ili nakon liječenja, od čega se većina (77,5%) povukla tijekom liječenja. Manje od 1% bolesnika mijenjalo je zbog poremećaja vida svoj dnevni ritam i prekinulo liječenje.

Bradikardija je zabilježena u 3,3% bolesnika osobito unutar prva 2 do 3 mjeseca uvođenja liječenja. 0,5% bolesnika imalo je tešku bradikardiju s brojem otkucaja u minuti ispod ili jednako 40.

U ispitivanju SIGNIFY fibrilacija atriya zabilježena je u 5,3% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 3,8% u placebo skupini. Objedinjena analiza svih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja Faze II/III koja su trajala najmanje tri mjeseca i uključivala više od 40 000 bolesnika pokazala je da je incidencija fibrilacije atriya bila 4,86% u bolesnika liječenih ivabradinom u usporedbi s 4,08% u kontrolnim skupinama, što odgovara omjeru hazarda 1,26%, 95% CI [1,15-1,39].

U ispitivanju SHIFT veći broj bolesnika liječenih ivabradinom doživjelo je epizode povišenog krvnog tlaka (7,1%) u usporedbi sa placebom (6,1%). Ove su se epizode najčešće pojavile ubrzo nakon promjene liječenja visokog tlaka, bile su prolazne i nisu utjecale na terapijski učinak ivabradina.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

H A L M E D
30 - 08 - 2023
O D O B R E N O

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predožiranje može dovesti do teške i produljene bradikardije (vidjeti dio 4.8).

Zbrinjavanje

Tešku bradikardiju valja liječiti simptomatski u zdravstvenim ustanovama. U slučaju bradikardije sa slabom hemodinamskom tolerancijom, može se razmotriti mogućnost simptomatskog liječenja koje uključuje intravensku primjenu stimulatora betaadrenergičnih receptora, kao što je izoprenalin. Ako je potrebno, može se primijeniti privremeni elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na srce, ostali srčani pripravci, ATK oznaka: C01EB17.

Mehanizam djelovanja

Ivabradin je lijek za usporavanje srčane frekvencije, koji djeluje selektivnom i specifičnom inhibicijom *I_f* struje predvodnika srčanog ritma, koji regulira spontanu dijastoličku depolarizaciju u sinusnom čvoru i regulira frekvenciju srca. Učinci na srce odnose se specifično na sinusni čvor, bez učinka na intraatrijska, atrioventrikularna ili intraventrikularna vremena provođenja, niti na kontraktilnost miokarda ili ventrikulsku repolarizaciju.

Također postoji mogućnost interakcije ivabradina sa *I_h* strujom retine koja je vrlo slična srčanoj *I_f*. Ona sudjeluje u temporalnoj rezoluciji vidnog sustava, smanjujući odgovor retine na jake svjetlosne podražaje. U poticajnim okolnostima (npr. brze svjetlosne promjene), djelomična inhibicija *I_h* struje ivabradinom podliježe svjetlosnim fenomenima koje bolesnici mogu povremeno doživjeti. Svjetlosni fenomeni (fosfeni) opisuju se kao prolazno pojačana svjetlost u ograničenom dijelu vidnoga polja (vidjeti dio 4.8).

Farmakodinamički učinci

U ljudi je glavna farmakodinamička osobina ivabradina specifično usporavanje srčane frekvencije koje ovisi o dozi. Analiza usporenja srčane frekvencije s dozama do 20 mg dva puta na dan, ukazuje na postojanje trenda prema plato učinku, što se slaže sa smanjenim rizikom od teške bradikardije s manje od 40/min (vidjeti dio 4.8).

Uz uobičajene preporučene doze, srčana se frekvencija u mirovanju i tijekom fizičkog napora usporava za oko 10 otkucaja u minuti. To dovodi do redukcije radnog opterećenja srca i potrošnje kisika u miokardu. Ivabradin ne utječe na intrakardijalno provođenje, kontraktilnost (nema negativnog inotropnog učinka) ili na ventrikulsku repolarizaciju:

- u kliničkim ispitivanjima elektrofiziologije, ivabradin nije imao učinka na atrioventrikularna ili na intraventrikularna vremena provođenja ili korigirane QT-intervale;
- u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija lijeve klijetke (LVEF) između 30 i 45%), ivabradin nije imao nikakav poguban utjecaj na LVEF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Antianginalna i antiishemijska djelotvornost ivabradina ispitana je u pet dvostruko slijepih, randomiziranih studija (tri u odnosu na placebo, a po jedna u odnosu na atenolol i amlodipin). U tim je studijama sudjelovalo ukupno 4111 bolesnika s kroničnom, stabilnom anginom pectoris, od kojih je 2617 primalo ivabradin.

U roku od 3 do 4 tjedna liječenja pokazalo se da je ivabradin u dozi od 5 mg dva puta na dan imao

H A L M E D
30 - 08 - 2023
ODOBRENO

učinak na parametre testa fizičkog opterećenja. Djelotvornost je potvrđena s dozom od 7,5 mg dva puta na dan. Posebno, dodatna je prednost pred dozom od 5 mg dva puta na dan utvrđena u referentom kontroliranoj studiji u odnosu na atenolol: ukupno trajanje fizičkog opterećenja pri najnižoj koncentraciji lijeka povećano je za oko 1 minutu nakon mjesec dana liječenja s dozom od 5 mg dva puta na dan, te se i dalje popravljalo za gotovo 25 sekundi nakon dodatnog tromjesečnog razdoblja s ubrzanom titracijom na 7,5 mg dva puta na dan. U toj su studiji potvrđene antianginalne i antiishemijske prednosti ivabradina u bolesnika od 65 godina i starijih. Djelotvornost doza od 5 i 7,5 mg dva puta na dan na parametre testa fizičkog opterećenja bila je postojana tijekom ispitivanja (ukupno trajanje fizičkog opterećenja, vrijeme do ograničavanja angine, vrijeme do nastupa angine, te vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm) i povezana sa smanjenjem brzine napadaja angine od oko 70%. Režim doziranja ivabradina od dva puta na dan rezultirao je ujednačenom djelotvornosti tijekom 24 sata.

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 889 bolesnika primjena ivabradina uz postojeću primjenu atenolola u dozi od 50 mg jednom dnevno pokazao je dodatnu djelotvornost na sve parametre u testu opterećenja u najnižoj točki djelovanja lijeka (12 sati nakon peroralnog uzimanja).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 725 bolesnika pokazalo se da ivabradin nema dodatne djelotvornosti povrh aktivnosti amlodipina od 10 mg jednom dnevno pri najnižoj koncentraciji lijeka (12 sati nakon peroralnog uzimanja), dok je u vršnoj koncentraciji uočena dodatna djelotvornost (3-4 sata nakon peroralnog uzimanja).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1277 bolesnika, primjena ivabradina uz postojeću primjenu amlodipina od 5 mg jednom dnevno ili nifedipina GITS (gastrointestinalni terapijski sustav) od 30 mg jednom dnevno pri najnižoj koncentraciji lijeka (12 sati nakon peroralnog uzimanja ivabradina) pokazala je statistički značajnu dodatnu djelotvornost u odgovoru na liječenje (definiran kao smanjenje od najmanje 3 napadaja angine na tjedan i/ili povećanje vremena do depresije ST segmenta za 1 mm od najmanje 60 s za vrijeme testa opterećenja) tijekom 6 tjedana liječenja (omjer šansi (OR) = 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradin nije pokazao dodatnu djelotvornost u sekundarnim ishodima parametara testa opterećenja pri najnižoj koncentraciji lijeka dok je u vršnoj koncentraciji lijeka uočena dodatna djelotvornost (3-4 sata nakon peroralnog uzimanja ivabradina).

U ispitivanjima djelotvornosti, ivabradin se pokazao učinkovit tijekom perioda liječenja u trajanju od 3 ili 4 mjeseca. Nije dokazano da tijekom liječenja nastaje farmakološka tolerancija (gubitak djelotvornosti), niti povratni fenomeni nakon naglog prekida liječenja. Antianginalni i antiishemijski učinci ivabradina bili su povezani s usporenjem srčane frekvencije, koje je ovisilo o dozi, te sa značajnim smanjenjem umnoška frekvencije i sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju i tijekom fizičkog napora. Učinci na krvni tlak i periferni vaskularni otpor bili su minorni i nisu bili klinički signifikantni.

U bolesnika liječenih ivabradinom najmanje godinu dana, pokazalo se produljeno smanjenje srčane frekvencije (n= 713). Nije zapažen utjecaj na glukozu ili metabolizam lipida.

Antianginalna i antiishemijska djelotvornost ivabradina potvrđena je u dijabetičara (n=457) sa sličnim sigurnosnim profilom kao u ukupne populacije.

Veliko ispitivanje BEAUTIFUL, provedeno je na 10 917 bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću i disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF<40%) koji su primali uobičajenu terapiju i od kojih je 86,9% bolesnika primalo beta blokatore. Glavni kriterij djelotvornosti je bio kardiovaskularni mortalitet, hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda ili hospitalizacija zbog novonastalog ili pogoršanje postojećeg srčanog zatajenja. Ispitivanje nije pokazalo razlike u primarnom ishodu između skupine s ivabradinom i one s placebo (relativan rizik ivabradin : placebo 1,00, p=0,945).

U post-hoc analizi podskupine bolesnika sa simptomatskom anginom pri randomizaciji (n=1507), sigurnost bolesnika nije bila ugrožena u pogledu kardiovaskularne smrtnosti, hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda ili srčanog popuštanja (ivabradin 12,0% u usporedbi s placebo 15,5%, p=0,005).

Veliko ispitivanje ishoda, SIGNIFY, provedeno je u 19 102 bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću bez kliničkih znakova zatajenja srca (LVEF<40%) uz optimalnu osnovnu terapiju. Korištena je terapijska shema viša u odnosu na odobreno doziranje (početna doza lijeka 7,5 mg dva puta na dan (5 mg dva puta na dan uz dob \geq 75 godina) i titracija doze sve do 10 mg dva puta na dan). Glavni kriterij djelotvornosti bio je skup kardiovaskularnih smrtnosti ili nefatalni infarkt miokarda. Ispitivanje nije pokazalo razliku u stopi primarnog kompozitnog ishoda (Primary composite Endpoint (PCE)) u ivabradinskoj skupini u usporedbi s placebom (relativni rizik ivabradin/placebo 1,08, $p = 0,197$). Bradikardija je zabilježena u 17,9% bolesnika koji su uzimali ivabradin (2,1% u placebo skupini). Verapamil, diltiazem ili snažni inhibitori CYP3A4 primijenjeni su u 7,1% bolesnika tijekom ispitivanja.

Mali ali statistički značajan porast u PCE zabilježen je u prethodno definiranoj podskupini bolesnika s početno utvrđenom anginom pektoris CCS klase II ili više ($n = 12\ 049$) (godišnje stope 3,4% naspram 2,9%, relativni rizik ivabradin/placebo 1,18, $p = 0,018$), ali ne u podskupini sveukupne populacije bolesnika s anginom pektoris CCS klase \geq I ($n = 14\ 286$) (relativni rizik ivabradin/placebo 1,11, $p=0,110$).

Veća doza lijeka od odobrene korištena u ispitivanju nije u potpunosti objasnila ove rezultate.

Ispitivanje SHIFT, veliko multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje ishoda, provedeno je na 6505 odraslih bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca (s trajanjem \geq 4 tjedana), NYHA stupanj II-IV, sa smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF \leq 35%) i srčanom frekvencijom u mirovanju \geq 70/min.

Bolesnici su liječeni standardnim pristupom uključujući beta-blokatore (89%), inhibitore ACE i/ili antagoniste angiotenzina II (91%), diuretike (83%) i antagoniste aldosterona (60%). U skupini bolesnika liječenih ivabradinom, 67% bolesnika liječeno je s dozom 7,5 mg dva puta na dan. Medijan perioda praćenja bio je 22,9 mjeseci. Liječenje s ivabradinom je povezano s prosječnim smanjenjem srčane frekvencije za 15 otkucaja u minuti od početnih 80 otkucaja u minuti. Razlika u srčanjoj frekvenciji između skupina liječenih ivabradinom i placebom bila je 10,8 otkucaja u minuti nakon 28 dana, 9,1 otkucaja u minuti nakon 12 mjeseci i 8,3 otkucaja u minuti nakon 24 mjeseca.

Ovo ispitivanje pokazalo je klinički i statistički značajno smanjenje relativnog rizika od 18% za primarni kompozitni ishod: kardiovaskularna smrtnost i hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0.82, 95% CI [0.75;0.90] – $p<0.0001$), a što je postalo očito unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. Smanjenje apsolutnog rizika iznosilo je 4,2%. Rezultati vezani za primarni ishod većim dijelom su posljedica ishoda zatajenja srca, ishoda hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 4,7%) i smrti zbog zatajenja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 1,1%).

Učinak liječenja na primarni kompozitni ishod, njegove pojedine komponente i sekundarne ishode:

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Omjer hazarda [95% CI]	p- vrijednost
Primarni kompozitni ishod	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Pojedine komponente:	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- kardiovaskularna smrt	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
- hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca				
Drugi sekundarni ishodi:	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt zbog svih uzroka	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- smrt zbog zatajenja srca	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002
- hospitalizacija zbog KV uzroka				

Smanjenje primarnog ishoda zabilježeno je konzistentno bez obzira na spol, NYHA stupanj, zatajenje

H A L M E D
30 - 08 - 2023
ODOBRENO

srca ishemijske ili neishemijske etiologije te dijabetes ili hipertenziju u anamnezi.

U podskupini bolesnika sa srčanom frekvencijom $\geq 75/\text{min}$ ($n=4150$), zabilježeno je izraženije smanjenje primarnog kompozitnog ishoda od 24% (omjer hazarda (HR): 0,76, 95% CI [0,68;0,85] – $p<0,0001$) kao i za ostale sekundarne ishode, uključujući smrt zbog svih uzroka (omjer hazarda (HR): 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) i smrt zbog kardiovaskularnih uzroka (omjer hazarda (HR): 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – $p=0,0166$). U ovoj podskupini bolesnika sigurnosni profil ivabradina jednak je profilu cjelokupne populacije.

Značajan učinak na primarni kompozitni ishod je zabilježen u cjelokupnoj skupini bolesnika koji primaju terapiju beta-blokatorima (omjer hazarda (HR): 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). U podskupini bolesnika sa srčanom frekvencijom $\geq 75/\text{min}$ koji primaju preporučenu ciljnu dozu beta-blokatora nije zabilježena značajna korist za primarni kompozitni ishod (omjer hazarda (HR): 0,97, 95% CI [0,74;1,28]) niti za ostale sekundarne ishode uključujući hospitalizaciju zbog pogoršanja zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) ili smrt zbog zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

Zabilježeno je značajno poboljšanje NYHA stupnja kod posljednje zabilježene vrijednosti, 887 (28%) bolesnika liječenih ivabradinom postiglo je poboljšanje za razliku od 776 (24%) bolesnika u placebo skupini ($p=0,001$).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 97 bolesnika, podaci prikupljeni tijekom specifičnih oftalmoloških pretraga, s ciljem utvrđivanja funkcije sustava ćunjića i štapića te ascendentnog vidnog puta (npr. elektroretinogram, statička i kinetička perimetrija, opažanje boja, oštrina vida), nisu ukazali na toksično djelovanje ivabradina na mrežnicu u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pectoris liječenih tijekom 3 godine.

Pedijatrijska populacija

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je na 116 pedijatrijskih bolesnika (17 bolesnika starosti 6-12 mjeseci, 36 bolesnika starosti 1-3 godine i 63 bolesnika starosti 3-18 godina) s kroničnim zatajenjem srca i dilatativnom kardiomiopatijom (DKM) koji su primali uobičajenu terapiju. Ivabradin je primilo 74 bolesnika (omjer 2:1).

Početna doza bila je 0,02 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnoj podskupini 6-12 mjeseci, 0,05 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnim podskupinama 1-3 godine i 3-18 godine s <40 kg te 2,5 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnoj podskupini 3-18 godina s ≥ 40 kg. Doza se prilagodila ovisno o terapijskom odgovoru s maksimalnim dozama do 0,2 mg/kg/dan dva puta na dan, 0,3 mg/kg/dan dva puta na dan i 15 mg/kg/dan dva puta na dan, ovisno o starosnoj podskupini. U ovom ispitivanju ivabradin se primjenjivao kao oralna otopina ili kao tableta dva puta na dan. Izostanak razlike u farmakokinetici dvaju formulacija dokazano je u ovorenim, randomiziranim križnim ispitivanjima na 24 zdrava dobrovoljca.

U 69,9% bolesnika koji su primali ivabradin postignuto je 20% sniženje broja otkucaja srca bez bradikardije u usporedbi s 12,2% bolesnika u skupini koja je primala placebo tijekom titracije doza u razdoblju od 2 do 8 tjedana (omjer izgleda $E = 17,24$, 95% CI [5,91; 50,30]).

Srednje doze ivabradina koje su omogućile postizanje sniženje broja otkucaja srca za 20% su $0,13 \pm 0,04$ mg/kg/dan dva puta na dan, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg/dan dva puta na dan i $4,1 \pm 2,2$ mg dva puta na dan u starosnim podskupinama 1-3 godine, 3-18 godina i s <40 kg te 3-18 godina i s ≥ 40 kg.

U ivabradinskoj skupini, srednja vrijednosti LVEF se povećalo sa 31,8% na 45,3% nakon 12 mjeseci ispitivanja u usporedbi s 35,4% na 42,3% u placebo skupini. Poboljšanje u NYHA stupnju postignuto je u 37,7% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 25,0% u placebo skupini. Ovo poboljšanje nije bilo statistički značajno.

Sigurnosni profil tijekom godine dana sličan je onom opisanom u odraslih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja srca.

Nisu istraženi dugotrajni učinci ivabradina na rast, pubertet i opći razvoj kao ni dugotrajna učinkovitost liječenja ivabradinom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola ni smrtnosti.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ivabradin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju angine pektoris.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ivabradin u djece u dobi od 0 do manje od 6 mjeseci u liječenju kroničnog zatajenja srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U fiziološkim se uvjetima ivabradin brzo oslobađa iz tableta te je vrlo topljiv u vodi (>10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer, a biokonverzija nije demonstrirana *in vivo*. Kao glavni aktivni metabolit u ljudi identificiran je N-desmetilirani derivat ivabradina.

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne primjene ivabradin se brzo i gotovo potpuno apsorbira, kod čega se vršna koncentracija u plazmi postiže za oko 1 sat pod uvjetom gladovanja. Apsolutna bioraspoloživost filmom obloženih tableta iznosi oko 40%, zbog učinka prvog prolaza u crijevu i jetri.

Hrana usporava apsorpciju za oko 1 sat, te povećava koncentraciju u plazmi za 20 do 30 %.

Preporučuje se tablete uzimati tijekom obroka, da bi se smanjila intraindividualna varijabilnost koncentracije (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Oko 70% ivabradina veže se na proteine plazme, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je blizu 100 l u bolesnika. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon kronične primjene uz preporučenu dozu od 5 mg dva puta na dan je 22 ng/ml (CV=29%). Prosječna je koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformacija

Ivabradin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri i crijevu oksidacijom samo putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni je aktivni metabolit N-desmetilirani derivat (S 18982) s koncentracijom oko 40% koncentracije roditeljske tvari. Metabolizam toga aktivnog metabolita također obuhvaća CYP3A4. Ivabradin ima nizak afinitet za CYP3A4, ne pokazuje klinički relevantnu CYP3A4 indukciju ili inhibiciju, pa zbog toga vjerojatno neće modificirati metabolizam ili plazmatske koncentracije CYP3A4 supstrata. Obrnuto, jaki inhibitori i induktori mogu u velikoj mjeri negativno utjecati na koncentracije ivabradina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ivabradin se eliminira uz poluvrijeme eliminacije od 2 sata (70-75% AUC) u plazmi i efektivno poluvrijeme eliminacije od 11 sati. Ukupni klirens je oko 400 ml/min, a renalni klirens oko 70 ml/min. Izlučivanje metabolita odvija se u sličnoj mjeri putem stolice i urina. Oko 4% oralne doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna u rasponu oralne doze od 0,5 do 24 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

- Između starijih osoba (≥ 65 godina), ili vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) te ukupne populacije nisu zapažene farmakokinetičke razlike (AUC i C_{max}) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

- Utjecaj oštećenja bubrega (klirens kreatinina od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradina je minimalan, srazmjeran niskom doprinosu renalnog klirensa (oko 20%) ukupnoj eliminaciji i ivabradina i njegovog glavnog metabolita S 18982 (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

- U bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh bod do 7) vrijednosti nevezanog AUC ivabradina i glavnog aktivnog metabolita bile su 20% više nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nema dovoljno podataka. O bolesnicima s teškim oštećenjem jetre nema podataka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Pedijatrijska populacija

- Farmakokinetički profil ivabradina u pedijatrijskih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja srca starosti od 6 do 18 mjeseci sličan je farmakokinetičkom profilu opisanom u odraslih kada se primjenjuje titracijska shema na temelju starosti i težine.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Analiza PK/PD odnosa pokazala je da se srčana frekvencija gotovo linearno smanjuje, kako se povećavaju koncentracije ivabradina i metabolita S 18982 u plazmi za doze do 15-20 mg dva puta na dan. Uz veće doze, usporenje srčane frekvencije više nije proporcionalno koncentracijama ivabradina u plazmi i teži dosizanju platoa. Velike koncentracije ivabradina, do kojih može doći kada se ivabradin primjenjuje u kombinaciji s jakim CYP3A4 inhibitorima, mogu rezultirati prekomjernim usporenjem srčane frekvencije, iako je rizik smanjen kod umjerenih CYP3A4 inhibitora (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5). PK/PD odnos ivabradina u pedijatrijskih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja srca starosti od 6 do 18 mjeseci sličan je PK/PD odnosu opisanom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala učinak ivabradina na plodnost mužjaka i ženki štakora. Kada su skotne životinje tretirane tijekom organogeneze koncentracijama koje su bile približne terapijskim dozama, u štakora je zabilježena veća incidencija fetusa sa srčanim greškama, a u kunića mali broj fetusa sa ektrudaktilijom.

U pasa koji su godinu dana dobivali ivabradin (doze od 2, 7 ili 24 mg/kg/dan), zapažene su reverzibilne promjene funkcije mrežnice, no nisu bile povezane s oštećenjem okularnih struktura. Ti se podaci slažu s farmakološkim učinkom ivabradina, koji se odnosi na njegovu interakciju s *Ih* strujama aktiviranim hiperpolarizacijom u mrežnici, koje se u velikoj mjeri podudaraju sa *If* strujom srčanog predvodnika.

U drugim dugoročnim ispitivanjima s ponovljenim dozama i ispitivanjima kancerogenosti nisu otkrivene klinički relevantne promjene.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Procjena rizika koji ivabradin može imati na okoliš provedena je u skladu s Europskim smjernicama o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš.

Ishodi ovih procjena podupiru nepostojanje rizika ivabradina za okoliš pa shodno tome ivabradin ne predstavlja opasnost za okolinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

maltodekstrin

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat (E470b)

hipromeloza 3 cP

Film ovojnica

H A L M E D

30 - 08 - 2023

ODOBRENO

hipromeloza 6 cP
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al folija): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 i 180 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Perforirani blister djeljiv na jedinične doze (OPA/Al/PVC//Al folija): 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 i 180 x 1 filmom obložena tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bixebra 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-530141347

Bixebra 7,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-439401531

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja 08.07.2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 01.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27.07.2023.

H A L M E D
30 - 08 - 2023
ODOBRENO