

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bixebra[®], 5 mg, film tablete

Bixebra[®], 7,5 mg, film tablete

INN: ivabradin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bixebra, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg ivabradina (što odgovara 5,390 mg ivabradin-hidrohlorida).

Bixebra, 7,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (što odgovara 8,085 mg ivabradin-hidrohlorida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Bixebra, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 45,36 mg laktoze, monohidrat.

Bixebra, 7,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 68,04 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bixebra, 5 mg, film tablete:

Svetloružičasto narandžaste, pravougaonog oblika, blago bikonveksne film tablete sa podeonom linijom na jednoj strani, dimenzija 8 mm x 4,5 mm.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Bixebra, 7,5 mg, film tablete:

Svetloružičasto narandžaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama, 7 mm u prečniku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija hronične stabilne angine pektoris.

Ivabradin je indikovano za simptomatsku terapiju hronične stabilne angine pektoris kod odraslih pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija i normalnim sinusnim ritmom, čija je srčana frekvencija ≥ 70 otkucaja u minutu. Ivabradin je indikovano:

- kod odraslih pacijenata koji ne podnose beta-blokatore ili kod kojih je terapija beta-blokatorima kontraindikovana
- ili u kombinaciji sa beta-blokatorima kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola simptoma bolesti sa optimalnom dozom beta-blokatora.

Terapija hronične srčane insuficijencije

Ivabradin je indikovano u terapiji hronične srčane insuficijencije NYHA klase II do IV sa sistolnom disfunkcijom, kod odraslih pacijenata sa normalnim sinusnim ritmom, čija je srčana frekvencija ≥ 75

otkucaja u minutu, u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući terapiju beta-blokatorima ili kod pacijenata kod kojih je terapija beta-blokatorima kontraindikovana ili se ne podnosi (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Simptomatska terapija hronične stabilne angine pectoris

Preporučuje se da se odluka o uvođenju terapije ili titriranju doze donese nakon serije merenja srčane frekvencije putem EKG-a ili nakon 24-satnog ambulantnog praćenja.

Početna doza ivabradina ne sme prelaziti 5 mg dva puta dnevno kod pacijenata mlađih od 75 godina. Ako su nakon tri do četiri nedelje lečenja kod pacijenta i dalje prisutni simptomi, a inicijalna doza se dobro podnosi i ako se srčana frekvencija u mirovanju održava iznad 60 otkucaja u minutu, doza se kod pacijenata koji uzimaju 2,5 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno, može povećati na sledeću veću dozu. Doza održavanja ne sme prelaziti 7,5 mg dva puta dnevno.

Ukoliko se nakon 3 meseca od uvođenja terapije ne postigne poboljšanje simptoma angine, terapiju ivabradinom treba prekinuti.

Dodatno, prekid terapije treba razmotriti i kada postoji samo ograničeni odgovor na simptomatsku terapiju i ukoliko nema klinički značajnog smanjenja srčane frekvencije u mirovanju, tokom tri meseca.

Ukoliko tokom terapije, srčana frekvencija u mirovanju padne ispod 50 otkucaja u minutu, ili se javljaju simptomi bradikardije, kao što su vrtoglavica, zamor ili hipotenzija, doza se mora smanjiti, uključujući najmanju dozu od 2,5 mg dva puta dnevno (polovina tablete od 5 mg dva puta dnevno). Srčanu frekvenciju treba pratiti posle smanjenja doze (videti odeljak 4.4). Terapija se mora prekinuti ukoliko uprkos smanjenju doze srčana frekvencija ostane ispod 50 otkucaja u minutu ili simptomi bradikardije perzistiraju.

Terapija hronične srčane insuficijencije

Terapija se može započeti samo kod pacijenata sa stabilnom srčanom insuficijencijom. Preporučuje se da terapiju sprovodi lekar koji ima iskustva u lečenju hronične srčane insuficijencije.

Uobičajena preporučena početna doza ivabradina je 5 mg dva puta na dan. Posle dve nedelje terapije, doza može biti povećana na 7,5 mg dva puta na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju preko 60 otkucaja u minutu u kontinuitetu, ili smanjena na 2,5 mg dva puta na dan (jedna polovina tablete od 5 mg dva puta na dan) ako je srčana frekvencija u mirovanju ispod 50 otkucaja u minutu u kontinuitetu ili u slučaju pojave simptoma povezanih sa bradikardijom kao što su vrtoglavica, zamor ili hipotenzija. Ako je srčana frekvencija između 50 i 60 otkucaja u minutu, potrebno je održavati dozu od 5 mg dva puta na dan.

Ukoliko se tokom terapije srčana frekvencija u mirovanju i dalje smanjuje ispod 50 otkucaja u minutu ili pacijent oseti simptome povezane sa bradikardijom, doza mora biti smanjena na sledeću manju dozu kod pacijenata koji uzimaju 7,5 mg ili 5 mg dva puta na dan. Ako se srčana frekvencija konstantno povećava na iznad 60 otkucaja u minutu u mirovanju, doza se može povećati na sledeću veću dozu kod pacijenata koji uzimaju 2,5 mg ili 5 mg dva puta na dan.

Terapija se mora obustaviti ako srčana frekvencija ostane ispod 50 otkucaja u minutu ili simptomi bradikardije perzistiraju (videti odeljak 4.4).

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starosti 75 godina i više, trebalo bi razmotriti manju početnu dozu (2,5 mg dva puta dnevno, odnosno pola tablete od 5 mg dva puta dnevno). Ukoliko je neophodno, doza se može postepeno povećati.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Ukoliko je klirens kreatinina iznad 15 mL/min, nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Ne postoje podaci o pacijentima čiji je klirens kreatinina manji od 15 mL/min, pa kod ovih pacijenata ivabradin treba primenjivati sa oprezom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod blagih oštećenja funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Treba biti oprezan pri propisivanju

leka kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Ivabradin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, zbog nedostatka podataka o njegovom dejstvu u ovoj populaciji, u kojoj se može očekivati veliko povećanje koncentracije ivabradina u sistemskoj cirkulaciji (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene ivabradina u terapiji hronične srčane insuficijencije nije utvrđena kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina.

Trenutno raspoloživi podaci za lečenje hronične srčane insuficijencije su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali nema preporuka za doziranje. Nema dostupnih podataka za simptomatsko lečenje hronične stabilne angine pektoris.

Način primene

Tablete se moraju uzimati oralno dva puta dnevno, odnosno ujutru i uveče, u toku obroka (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- srčana frekvencija u mirovanju manja od 70 otkucaja u minuti pre započinjanja terapije;
- kardiogeni šok;
- akutni infarkt miokarda;
- teška hipotenzija (< 90/50 mmHg);
- teška insuficijencija jetre;
- sindrom bolesnog sinusnog čvora;
- sino-atrijalni blok;
- nestabilna ili akutna srčana insuficijencija;
- pacijenti sa pejsmejkerom (srčana frekvencija je uslovljena isključivo pejsmejkerom);
- nestabilna angina;
- AV blok trećeg stepena;
- istovremena upotreba sa snažnim citohrom P450 3A4 inhibitorima, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, josamicin, telitromicin), inhibitori HIV proteaze (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon (videti odeljke 4.5 i 5.2);
- istovremena upotreba sa verapamilom ili diltiazemom, umerenim CYP3A4 inhibitorima sa karakteristikama smanjenja srčane frekvencije (videti odeljak 4.5);
- trudnoća, dojenje i žene u reproduktivnom periodu, koje ne koriste kontraceptivna sredstva (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Izostanak poboljšanja kliničkih ishoda kod pacijenata sa simptomatskom, hroničnom, stabilnom anginom pektoris

Ivabradin je indikovano samo za simptomatsko lečenje hronične stabilne angine pektoris, jer ivabradin nema povoljan uticaj na kardiovaskularne ishode, npr. infarkt miokarda ili kardiovaskularnu smrt (videti odeljak 5.1).

Merenje srčane frekvencije

S obzirom na to da srčana frekvencija može znatno varirati tokom vremena, prilikom određivanja srčane frekvencije u mirovanju pre uvođenja terapije ivabradinom ili tokom titriranja doze ivabradina, treba razmotriti sprovođenje serijskog praćenja srčane frekvencije EKG-om ili 24-satnim ambulantnim merenjem. Ovo se, takođe, odnosi na pacijente sa malom srčanom frekvencijom, naročito kada srčana frekvencija pada ispod 50 otkucaja u minutu ili posle smanjenja doze (videti odeljak 4.2).

Srčane aritmije

Ivabradin nije delotvoran u lečenju ili prevenciji srčanih aritmija, a verovatno je da gubi efikasnost kada

dođe do tahiaritmije (npr. ventrikularne ili supraventrikularne tahikardije). Ivabradin se zbog toga ne preporučuje kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom ili drugim srčanim aritmijama koje su povezane sa funkcijom sinusnog čvora.

Kod pacijenata lečenih ivabradinom je povećan rizik od pojave atrijske fibrilacije (videti odeljak 4.8).

Atrijska fibrilacija se češće javlja kod pacijenata koji istovremeno uzimaju amiodaron ili potentne antiaritmike klase I. Preporuka je da se pacijenti koji uzimaju ivabradin redovno klinički prate zbog mogućnosti nastanka atrijske fibrilacije (dugotrajne ili paroksizmalne), što uključuje i kontrolu EKG-a ako za to postoje indikacije (npr. u slučaju anginoznog napada, palpitacija ili nepravilnog pulsa).

Pacijente treba upozoriti o znacima i simptomima atrijske fibrilacije i savetovati ih da se jave svom lekaru ako primete neki od ovih simptoma.

Ukoliko se atrijska fibrilacija pojavi tokom terapije, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika nastavka terapije ivabradinom.

Pacijente sa hroničnom srčanom insuficijencijom sa defektima intraventrikularnog sprovođenja (blokada leve ili desne sprovodne grane) i ventrikularnom desinhronizacijom treba pažljivo pratiti.

Upotreba kod pacijenata sa AV blokom drugog stepena

Ivabradin se ne preporučuje kod pacijenata sa AV blokom drugog stepena.

Upotreba kod pacijenata sa malom srčanom frekvencijom

Ivabradin se ne sme propisivati pacijentima čija je srčana frekvencija u mirovanju, pre započinjanja terapije, manja od 70 otkucaja u minutu (bpm) (videti odeljak 4.3).

Ukoliko tokom terapije srčana frekvencija u mirovanju perzistentno pada na vrednost manju od 50 otkucaja u minutu ili se javljaju simptomi bradikardije, kao što su vrtoglavica, zamor ili hipotenzija, doza se mora smanjiti ili terapiju treba obustaviti ako srčana frekvencija ostane ispod 50 otkucaja u minutu ili simptomi bradikardije perzistiraju (videti odeljak 4.2).

Upotreba sa blokatorima kalcijumovih kanala

Istovremena upotreba ivabradina sa blokatorima kalcijumovih kanala koji usporavaju rad srca, kao što su verapamil ili diltiazem je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 4.5). Do sada nisu proistekla bezbednosna pitanja vezano za istovremenu terapiju ivabradinom sa nitratima i blokatorima kalcijumovih kanala iz grupe dihidropiridina, kao što je amlolidin. Dodatna efikasnost ivabradina u kombinaciji sa dihidropiridinskim blokatorima kalcijumovih kanala nije ustanovljena (videti odeljak 5.1).

Hronična srčana insuficijencija

Srčana insuficijencija mora biti kontrolisana pre nego što se razmotri uvođenje ivabradina u terapiju. Ivabradin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom IV stepena prema NYHA funkcionalnoj klasifikaciji, zbog ograničenog broja podataka koji se odnose na ovu populaciju pacijenata.

Moždani udar

Primena ivabradina se ne preporučuje neposredno nakon moždanog udara, jer nema dostupnih kliničkih podataka o primeni u ovim stanjima.

Funkcija vida

Ivabradin utiče na funkciju retine (videti odeljak 5.1). Do danas, ne postoji dokaz o toksičnom delovanju ivabradina na retinu, ali efekat dugotrajnog lečenja ivabradinom (duže od godinu dana) na funkciju retine trenutno nije poznat. Treba razmotriti prekid terapije ukoliko dođe do bilo kakvog neočekivanog pogoršanja vida. Potreban je oprez pri primeni ivabradina kod pacijenata sa *retinitisom pigmentosa*.

Pacijenti sa hipotenzijom

Ivabradin treba uzimati s oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom hipotenzijom, usled ograničenog broja podataka u ovoj populaciji pacijenata. Ivabradin je kontraindikovan kod pacijenata sa teškom hipotenzijom (krvni pritisak <90/50 mmHg) (videti odeljak 4.3).

Atrijska fibrilacija – srčane aritmije

Pri farmakološkoj konverziji u sinusni ritam, kod pacijenata koji su na terapiji ivabradinom, nije zabeležen

rizik od razvoja (prekomerne) bradikardije. Međutim, s obzirom na to da nema dovoljno podataka, elektivna DC- kardioverzija se može razmotriti 24 sata nakon poslednje uzete doze ivabradina.

Upotreba kod pacijenata sa kongenitalnim QT sindromom ili kod pacijenata koji su na terapiji lekovima za produženje QT intervala

Potrebno je izbegavati upotrebu ivabradina kod pacijenata sa kongenitalnim QT sindromom ili kod onih koji su na terapiji lekovima koji produžavaju QT interval (videti odeljak 4.5). Ukoliko se ispostavi da je kombinovanje ovih dveju terapija neophodno, potrebno je pažljivo pratiti rad srca.

Redukcija srčane frekvencije, koju uzrokuje ivabradin, može pojačati efekat produženja QT intervala, što može izazvati teške aritmije, posebno tipa *torsade de pointes*.

Upotreba kod hipertenzivnih pacijenata kod kojih je neophodno modifikovati terapiju za regulaciju krvnog pritiska

Kada se modifikuje terapija za regulaciju krvnog pritiska kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom koji uzimaju ivabradin, neophodno je praćenje krvnog pritiska u odgovarajućim intervalima (videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Bixebra sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Lekovi koji produžavaju QT interval

- Kardiovaskularni lekovi koji produžavaju QT interval (npr. hinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amjodaron).
- Nekardiovaskularni lekovi koji produžavaju QT interval (npr. pimoziid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin primenjen intravenski).

Treba izbegavati istovremenu primenu kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih lekova koji produžavaju QT interval sa ivabradinom jer produženje QT intervala može usporiti srčani rad. Ukoliko je istovremena primena ovih lekova ipak neophodna, potrebno je sprovesti pažljivo kardiološko praćenje (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena uz mere opreza

Diuretici koji smanjuju koncentraciju kalijuma u krvi (tiazidni diuretici i diuretici Henleove petlje):

Hipokalemija može povećati rizik od pojave aritmija. Kako ivabradin može uzrokovati bradikardiju, rezultat kombinacije hipokalemije i bradikardije može biti uzrok za pojavu ozbiljnih aritmija, naročito kod pacijenata sa sindromom produženog QT intervala, nezavisno od toga da li je urođen ili je uzrokovan lekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Ivabradin se metaboliše samo putem CYP3A4 i veoma je slab inhibitor ovog citohroma. Pokazano je da ivabradin ne utiče na metabolizam i koncentracije u plazmi drugih CYP3A4 supstrata (blagih, umerenih i snažnih inhibitora). CYP3A4 inhibitori i induktori mogu stupiti u interakciju sa ivabradinom i mogu uticati na njegov metabolizam i farmakokinetiku u klinički značajnoj meri. Studije o uticaju jednog leka na drugi utvrdile su da CYP3A4 inhibitori povećavaju koncentraciju ivabradina u plazmi, dok je induktori smanjuju. Povećana koncentracija ivabradina u plazmi može biti povezana sa rizikom od teške bradikardije (videti odeljak 4.4).

Kontraindikacije za istovremenu primenu

Snažni CYP3A4 inhibitori

Kontraindikovana je istovremena primena snažnih CYP3A4 inhibitora kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, josamicin, telitromicin), inhibitori HIV proteaze (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon (videti odeljak 4.3). Snažni CYP3A4 inhibitori ketokonazol (200 mg jednom dnevno) i josamicin (1 g dva puta dnevno) povećali su srednju izloženost ivabradinu u plazmi za 7 do 8 puta.

Umereni CYP3A4 inhibitori

Specifične studije interakcija sprovedene na zdravim ispitanicima i pacijentima pokazale su da istovremena upotreba ivabradina sa lekovima koji usporavaju srčane frekvencije kao što su diltiazem ili verapamil uzrokuje povećanje koncentracije ivabradina (dvostruko do trostruko povećanje vrednosti PIK) i dodatno usporavanje srčanog rada za 5 otkucaja u minutu. Istovremena primena ivabradina sa ovim lekovima je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Nakon istovremene primene sa sokom od grejpfruta, izloženost ivabradinu je povećana 2 puta. Zbog toga treba izbegavati konzumiranje soka od grejpfruta tokom terapije ivabradinom.

Istovremena primena uz mere opreza

Umereni inhibitori CYP3A4

Istovremena primena ivabradina sa drugim umerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. flukonazol) može se uzeti u obzir pri početnoj dozi od 2,5 mg dva puta dnevno i ukoliko je srčana frekvencija u mirovanju veća od 70 otkucaja u minuti, uz praćenje frekvencije rada srca.

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* (kantaron)) mogu smanjiti koncentraciju i aktivnost ivabradina. Paralelna istovremena upotreba lekova koji indukuju CYP3A4 inhibitore može zahtevati prilagođavanje doze ivabradina. Pokazano je da se kombinacijom ivabradina u dozi od 10 mg dva puta dnevno sa kantaronom, vrednost PIK-a smanjuje za pola. Tokom terapije ivabradinom potrebno je ograničiti unos kantariona.

Istovremena primena drugih lekova

Studije interakcija određenih lekova nisu pokazale klinički značajan efekat sledećih lekova na farmakokinetiku i farmakodinamiku ivabradina: inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori HMG koenzim A reduktaze (simvastatin), dihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala (amlodipin, lacidipin), digoksin i varfarin. Takođe, nije bilo klinički značajnog efekta ivabradina na farmakokinetiku simvastatina, amlodipina, lacidipina, na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina, varfarina, kao ni na farmakodinamiku acetil salicilne kiseline-aspirina.

U III fazi pivotalnih kliničkih istraživanja, sledeći lekovi su rutinski primenjivani sa ivabradinom, bez štetnih uticaja o bezbednosnim problemima: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, antagonisti angiotenzina II, beta blokatori, diuretici, antagonisti aldosterona, nitrati kratkog i dugog dejstva, inhibitori HMG koenzim A reduktaze, fibrati, inhibitori protonske pumpe, oralni antidijabetici, acetilsalicilna kiselina-aspirin i drugi antiagregacioni lekovi.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sa drugim lekovima su rađene samo kod odraslih pacijenata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu tokom terapije treba da koriste kontraceptivna sredstva (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o uzimanju ivabradina kod trudnica ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost. Ove studije su pokazale embriotoksično i teratogeno dejstvo (videti

odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat. Zbog toga, je upotreba ivabradina u trudnoći kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Studije na životinjama su pokazale da se ivabradin izlučuje u majčino mleku. Zbog toga, je upotreba ivabradina kontraindikovan tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Žene kojima je neophodna terapija ivabradinom moraju prekinuti dojenje i izabrati drugi način hranjenja deteta.

Fertilitet

U ispitivanjima na pacovima nije primećen uticaj na fertilitet mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ivabradin nema ili ima zanemarljiv uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Radi utvrđivanja dokaza o mogućem uticaju ivabradina na sposobnost upravljanja vozilima, sprovedena je specifična studija na zdravim ispitanicima, prilikom koje nisu zapažene nikakve promene sposobnosti upravljanja vozilima.

Međutim, u postmarketinškom periodu su prijavljeni slučajevi smanjenja sposobnosti za vožnju usled pojave simptoma vezanih za vid. Ivabradin može prouzrokovati pojavu privremenih svetlosnih fenomena, uglavnom svetlucanja pred očima (videti odeljak 4.8). Treba uzeti u obzir mogućnost pojavljivanja takvih fenomena pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama u situacijama u kojima može doći do nagle promene intenziteta svetlosti, naročito pri noćnoj vožnji.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva ivabradina su svetlosni fenomeni (svetlucanje pred očima) (14,5%) i bradikardija (3,3%). Oni su dozno zavisni i povezani su sa farmakološkim dejstvom ovog leka.

Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Tokom kliničkih ispitivanja, primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana prema učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Eozinofilija
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Hiperurikemija
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, uglavnom tokom prvog meseca lečenja Vrtoglavica, verovatno povezana sa bradikardijom
	Povremeno*	Sinkopa, verovatno povezana sa bradikardijom
Poremećaji oka	Veoma često	Svetlosni fenomeni (svetlucanje pred očima (fosfeni))
	Često	Zamućen vid
	Povremeno*	Diplopija Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Vertigo
Kardiološki poremećaji	Često	Bradikardija
		AV blok I stepena (produžen PQ interval na EKG-u)
		Ventrikularne ekstrasistole
	Atrijalna fibrilacija	
Povremeno	Papitacije, supraventrikularne ekstrasistole,	

		produžen QT interval na EKG-u
	Veoma retko	AV blok II stepena, AV blok III stepena Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Vaskularni poremećaji	Često	Nekontrolisan krvni pritisak
	Povremeno*	Hipotenzija, verovatno povezana sa bradikardijom
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno	Mučnina Konstipacija Dijareja Abdominalni bol*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno*	Angioedem Osip
	Retko*	Eritem Pruritus Urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Grčevi mišića
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Povećane koncentracije kreatinina u krvi
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Povremeno*	Astenija, verovatno povezana sa bradikardijom Zamor, verovatno povezan sa bradikardijom
	Retko*	Slabost, verovatno povezana sa bradikardijom

* Učestalost je izračunata na osnovu kliničkih studija za neželjena dejstva otkrivena spontanim prijavljivanjem

Opis određenih neželjenih dejstava

Svetlosni fenomeni (svetlucanje pred očima (fosfeni)), prijavljeni od strane 14,5% pacijenata, opisani su kao prolazna pojačana svetlost u ograničenom delu vidnog polja. Obično ih pokreće iznenadna promena u intenzitetu svetlosti. Svetlosni fenomeni mogu biti opisani i kao oreol, dekompozicija slike (efekti nalik stroboskopu ili kaleidoskopu), obojena jaka svetla ili višestruka slika (retinalna perzistencija). Svetlucanje pred očima se najčešće dešava tokom prva dva meseca lečenja, nakon čega se može ponovno javljati. Prijavljeni slučajevi svetlucanja pred očima najčešće su bili blagog do umerenog intenziteta. Kod svih prijavljenih slučajeva je došlo do povlačenja tokom ili nakon lečenja, od čega se veći deo (77,5%) povukao tokom lečenja. Manje od 1% pacijenata je promenilo svoje dnevne aktivnosti ili prekinulo terapiju zbog pojave ovog neželjenog dejstva.

Bradikardija je prijavljena od strane 3,3% pacijenata, naročito tokom prva dva do tri meseca od započinjanja terapije. Teška bradikardija se javila kod 0,5% pacijenata sa brojem otkucaja u minuti ispod ili jednako 40.

U SIGNIFY studiji je atrijska fibrilacija zabeležena kod 5,3% pacijenata koji su uzimali ivabradin u poređenju sa 3,8% pacijenata u placebo grupi. U zbirnoj analizi svih dvostruko slepih, kontrolisanih kliničkih studija faze II/III koje su trajale najmanje 3 meseca i uključivale preko 40 000 pacijenata, incidenca atrijske fibrilacije je bila 4,86% kod pacijenata koji su uzimali ivabradin u poređenju sa 4,08% u kontrolnim grupama, što odgovara vrednosti *hazard ratio* od 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

U SHIFT studiji je veći broj pacijenata doživelo epizode povišenog krvnog pritiska dok su pacijenti koji su bili na terapiji ivabradinom (7,1%) u poređenju sa pacijentima lečenim placebom (6,1%). Ove epizode su se najčešće dešavale ubrzo nakon modifikacije terapije povišenog krvnog pritiska, bile su prolaznog karaktera i nisu uticale na terapijsko dejstvo lečenja ivabradinom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje može dovesti do teške i produžene bradikardije (videti odeljak 4.8).

Zbrinjavanje

Tešku bradikardiju treba lečiti simptomatski u zdravstvenim ustanovama. U slučaju bradikardije sa lošom hemodinamskom tolerancijom, može se razmotriti simptomatsko lečenje koje uključuje intravensku primenu stimulatora beta-adrenergičkih receptora, kao što je izoprenalin. Ukoliko je potrebno može se primeniti privremeni elektrostimulator-pejsmejker.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Terapija bolesti srca, ostali lekovi u terapiji bolesti srca

ATC šifra: C01EB17

Mehanizam dejstva

Ivabradin je lek za usporavanje srčane frekvencije koji deluje selektivnom i specifičnom inhibicijom I_f kanala u sprovodnom sistemu srca koji kontroliše spontanu dijastolnu depolarizaciju u sinusnom čvoru i reguliše frekvenciju rada srca. Srčani efekti su specifični za sinusni čvor i nemaju efekta na intraatrijalno, atrioventrikularno ili intraventrikularno vreme provođenja, niti na sposobnost kontrakcije miokarda ili ventrikularnu repolarizaciju.

Ivabradin takođe može uticati na retinalni kanal I_h koji veoma sličan srčanom I_f kanalu. Učestvuje u temporalnoj rezoluciji sistema vida, suzbijanjem odgovora retine na jake svetlosne stimuluse. Pri okolnostima koje uzrokuju poremećaje (npr. pri brzim promenama intenziteta svetlosti), delimična inhibicija kanala I_h uzrokuje svetlosne fenomene koje pacijenti mogu doživeti s vremena na vreme. Pacijenti te svetlosne fenomene (svetlucanje pred očima) opisuju kao privremenu pojačanu svetlost u ograničenoj oblasti vidnog polja (videti odeljak 4.8).

Farmakodinamski efekti

Glavno farmakodinamsko svojstvo ivabradina kod ljudi je dozno zavisno usporavanje srčane frekvencije.

Analiza usporavanja srčane frekvencije dozama do 20 mg dva puta dnevno ukazuje na trend koji se kreće do efekta platoa koji je u skladu sa umanjenim rizikom od teške bradikardije, sa manje od 40 otkucaja u minutu (videti odeljak 4.8).

Pri uobičajenim preporučenim dozama, usporavanje srčane frekvencije iznosi približno 10 otkucaja u minutu u mirovanju, kao i tokom fizičke aktivnosti. Ovo dovodi do redukcije radnog opterećenja srca i potrošnje kiseonika u srčanom mišiću. Ivabradin ne utiče na intrakardijalnu provodljivost, kontraktilnost (nema negativan inotropni efekat), niti na ventrikularnu repolarizaciju:

- u kliničkim elektrofiziološkim studijama, ivabradin nije imao nikakvog efekta na atrioventrikularno ili intraventrikularno vreme provođenja, niti na korigovane QT intervale;
- kod pacijenata sa disfunkcijom leve komore (ejekciona frakcija leve komore (LVEF) između 30% i 45%), ivabradin nije imao nikakvog štetnog uticaja na LVEF.

Efikasnost i bezbednost u kliničkim studijama

Antianginozno i anti-ishemijsko dejstvo ivabradina ispitivano je u pet dvostruko-slepih randomizovanih kliničkih studija (tri u odnosu na placebo, a po jedna u odnosu na atenolol i amlodipin). U ovim studijama bilo je uključeno ukupno 4 111 pacijenta sa hroničnom stabilnom anginom pektoris, a od toga je 2 617 uzimalo ivabradin.

Pokazano je da je doza od 5 mg ivabradina dva puta dnevno bila delotvorna na parametre testa fizičkog opterećenja, u roku od 3 do 4 nedelje terapije. Efikasnost je potvrđena i kod doze od 7,5 mg dva puta dnevno. U referentnoj kontrolisanoj studiji u odnosu na atenolol ustanovljena je dodatna korist pri uzimanju doze od 5 mg ivabradina dva puta dnevno: ukupno trajanje fizičkog opterećenja je povećano za oko 1 minut nakon jednomesečnog lečenja dozom od 5 mg dva puta dnevno, a dalje se poboljšalo za skoro 25 sekundi nakon dodatnog tromesečnog lečenja povećanom dozom od 7,5 mg dva puta dnevno. U ovoj studiji, potvrđeno je antianginozno i antiishemično dejstvo ivabradina kod pacijenata starosti 65 godina ili više. Efikasnost doza od 5 mg i 7,5 mg dva puta dnevno na parametre testa fizičkog opterećenja bila je konzistentna tokom studija (ukupno trajanje fizičkog opterećenja, vreme do ograničavanja angine, vreme do pojave anginoznog napada i vreme do depresije ST segmenta od 1 mm) i povezana je sa smanjenjem učestalosti anginoznih napada za oko 70%. Režim doziranja ivabradina dva puta dnevno rezultirao je ujednačenom efikasnošću tokom 24 sata.

U randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj na 889 pacijenata, primenom ivabradina uz već postojeću terapiju atenololom (u dozi od 50 mg jednom dnevno), pokazao je dodatnu efikasnost na sve parametre u testu opterećenja (ETT- exercise tolerance test) pri minimalnoj koncentraciji leka u plazmi (12 sati nakon oralne primene ivabradina).

U randomizovanoj placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj na 725 pacijenata, pokazano je da se primenom ivabradina uz već postojeću terapiju amlodipinom ne postiže dodatna efikasnost kada se merenje izvrši pri minimalnoj koncentraciji leka u plazmi (12 sati nakon oralne primene ivabradina), dok je dodatna efikasnost zabeležena pri maksimalnoj koncentraciji leka u plazmi (3-4 sata nakon oralne primene ivabradina).

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji sa 1 277 pacijenata, ivabradin je pokazao statistički značajnu dodatnu efikasnost u odgovoru na terapiju (definisanu kao smanjenje od najmanje 3 anginozna napada po nedelji i/ili povećanje vremena od najmanje 60 sekundi do 1 mm ST depresije pri ergometriji) u odnosu na amlodipin 5 mg jednom dnevno ili nifedipin GITS 30 mg jednom dnevno pri minimalnoj koncentraciji leka (12 sati nakon oralnog unosa ivabradina) u preko 6 nedelja dugom periodu terapije (OR=1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradin nije pokazao dodatnu efikasnost na sekundarnim krajnjim tačkama parametara testa opterećenja (ETT) pri minimalnoj koncentraciji leka dok je dodatna efikasnost pokazana pri maksimalnoj koncentraciji (3-4 sata nakon oralnog unosa ivabradina).

U ispitivanjima efikasnosti, ivabradin je pokazao efikasnost tokom tromesečnog ili četvoromesečnog perioda lečenja. Nije dokazano da se tokom terapije razvija farmakološka tolerancija (gubitak efikasnosti), niti povratni (*rebound*) fenomen nakon naglog prekida terapije. Antianginozno i antiishemijsko dejstvo ivabradina povezano je sa dozno zavisnom redukcijom srčane frekvencije, kao i sa značajnim smanjenjem vrednosti koja predstavlja umnožavanje srčane frekvencije i sistolnog krvnog pritiska u mirovanju i tokom fizičkog napora. Uticaji na krvni pritisak i periferni vaskularni otpor bili su neznatni i bez kliničkog značaja.

Perzistentna redukcija srčane frekvencije zabeležena je kod pacijenata koji su lečeni ivabradinom najmanje godinu dana (n=713). Nije zabeležen nikakav uticaj na metabolizam glukoze ili lipida.

Antianginozna i antiishemijska efikasnost ivabradina očuvana je kod pacijenata koji boluju od dijabetesa (n=457) uz sličan bezbednosni profil u poređenju sa ukupnom populacijom.

Velika studija ishoda *BEAUTIFUL*, sprovedena je na 10 917 pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija i disfunkcijom leve komore (LVEF<40%), kao dodatak optimalnoj osnovnoj terapiji, od kojih je 86,9% pacijenata primalo beta-blokatore. Osnovni parametar efikasnosti u studiji bio je kardiovaskularni mortalitet, hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda ili hospitalizacija zbog novonastale ili pogoršane postojeće

srčane insuficijencije. U studiji je pokazano da nema razlike u učestalosti kardiovaskularnih događaja obuhvaćenih navedenim složenim primarnim ishodom, između grupe koja je primala ivabradin i placebo grupe (relativni rizik: ivabradin/placebo 1,00, p=0,945).

U *post-hoc* analizi podgrupe pacijenta sa simptomatskom anginom pektoris (n=1 507 pri randomizaciji), nije zabeleženo prisustvo bezbednosnih signala u pogledu smrtnih ishoda izazvanih kardiovaskularnim događajima, hospitalizacijom usled akutnog infarkta miokarda ili zbog srčane insuficijencije (ivabradin 12,0% u poređenju sa placebo 15,5%, p=0,05).

Velika studija ishoda, *SIGNIFY*, sprovedena je kod 19 102 pacijenta sa koronarnom arterijskom bolešću, bez kliničkih znakova srčane insuficijencije (LVEF > 40%), kao dodatak optimalnoj osnovnoj terapiji.

Terapijska šema je podrazumevala veće doze od odobrenih (početna doza od 7,5 mg dva puta dnevno (5 mg dva puta dnevno, ukoliko pacijent ima ≥ 75 godina) i titracija do 10 mg dva puta dnevno). Glavni kriterijum efikasnosti bio je skup kardiovaskularne smrtnosti ili nefatalni infarkt miokarda. Studija nije pokazala postojanje razlike u primarnom složenom kompozitnom ishodu (engl. *Primary Composite Endpoint* PCE) u grupi koja je uzimala ivabradin u poređenju sa placebo grupom (relativni rizik ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradikardija je prijavljena kod 17,9% pacijenata u grupi koja je primala ivabradin (2,1% u placebo grupi). Verapamil, diltiazem ili snažne CYP3A4 inhibitore je tokom studije primalo 7,1% pacijenata.

Malo, ali statistički značajno povećanje u PCE je zabeleženo u prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa početno utvrđenom anginom pektoris, CCS klase II ili više (n=12 049) (godišnja učestalost 3,4% prema 2,9%, relativni rizik ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), ali ne i u podgrupi celokupne populacije pacijenata sa anginom CCS klase $\geq I$ (n=14 286) (relativni rizik ivabradin/placebo 1,11, p=0,110). Upotreba doze veće od odobrenih u ovoj studiji nije u potpunosti objasnila ovakve rezultate.

Studija *SHIFT* je velika multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa placebo kontrolisana studija ishoda, sprovedena na 6 505 odraslih pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom insuficijencijom (tokom ≥ 4 nedelje), NYHA klase II do IV sa redukovanom ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF $\leq 35\%$) i sa srčanom frekvencijom u mirovanju ≥ 70 otkucaja u minutu.

Pacijenti su primali standardnu terapiju uključujući beta-blokatore (89%), ACE inhibitore i /ili antagonist angiotenzina II (91%), diuretike (83%) i antagonist aldosterona (60%). U grupi pacijenata koji su primali ivabradin, 67% pacijenata su uzimali 7,5 mg dva puta na dan. Srednje vreme praćenja je bilo 22,9 meseci. Terapija ivabradinom povezana je sa prosečnim smanjenjem srčane frekvencije za 15 otkucaja u minutu, u odnosu na početne vrednosti od 80 otkucaja u minuti. Razlika u srčanoj frekvenciji između grupe koja je primala ivabradin i grupe koja je primala placebo bila je 10,8 otkucaja u minuti nakon 28 dana, 9,1 otkucaja u minuti nakon 12 meseci i 8,3 otkucaja u minuti nakon 24 meseca praćenja.

Studija je pokazala klinički i statistički značajno smanjenje relativnog rizika za 18% u učestalosti složenog primarnog ishoda: kardiovaskularna smrtnost i hospitalizacija zbog pogoršanja srčane insuficijencije (*hazard ratio*: 0,82, 95%CI [0,75;0,90] – p<0,0001), a što je postalo uočljivo tokom prva 3 meseca od započinjanja terapije. Smanjenje apsolutnog rizika iznosilo je 4,2%. Rezultati primarnog parametra praćenja uglavnom potiču od ishoda povezanih sa srčanom insuficijencijom, hospitalizacije usled pogoršanja srčane insuficijencije (apsolutno smanjenje rizika za 4,7%) i smrti usled srčane insuficijencije (apsolutno smanjenje rizika za 1,1%).

Efekat lečenja na složeni primarni ishod, njegove pojedine komponente i sekundarne ishode:

	ivabradin (N=3241) n (%)	placebo (N=3264) n (%)	<i>Hazard ratio</i> [95% CI]	p vrednost
Primarni kompozitni ishod	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Komponente složenog primarnog ishoda:				
- smrt usled kardiovaskularnih uzroka	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80;1,03]	0,128
- hospitalizacija usled pogoršanja srčane insuficijencije	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	<0,0001
Drugi sekundarni ishodi:				
- smrt zbog svih uzroka	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt izazvana srčanom insuficijencijom	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014

- hospitalizacija usled različitih uzroka	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizacija zbog kardiovaskularnih uzroka	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Redukcija primarnog ishoda zabeleženo je nezavisno od pola, NYHA klase, ishemijske ili neishemijske etiologije srčane insuficijencije i prisustva dijabetesa ili hipertenzije u istoriji bolesti.

U podgrupi pacijenata sa srčanom frekvencijom ≥ 75 otkucaja u minuti (n=4150), zabeleženo je veće smanjenje primarnog složenog ishoda, koje je iznosilo 24% (*hazard ratio*: 0,76, interval poverenja 95% [0,68; 0,85] – p < 0,0001) i za sve druge sekundarne ishode, uključujući smrt zbog svih uzroka (*hazard ratio*: 0,83, interval poverenja 95% [0,72; 0,96] – p=0,0109) i smrt od kardiovaskularnih uzroka (*hazard ratio*: 0,83, interval poverenja 95% [0,71; 0,97] – p=0,0166). U ovoj podgrupi pacijenata, bezbednosni profil ivabradina je u skladu sa profilom u opštoj populaciji.

Zabeležen je značajan efekat na primarni složeni ishod u celoj grupi pacijenata koji primaju terapiju beta blokatorima (*hazard ratio*: 0,85, interval poverenja 95% [0,76; 0,94]). U podgrupi pacijenata sa srčanom frekvencijom ≥ 75 otkucaja u minuti koji su primali preporučenu dozu beta-blokatora, nije primećen statistički značajan uticaj na složeni primarni ishod (*hazard ratio*: 0,97; interval poverenja 95% [0,74; 1,28]) i na druge sekundarne ishode, uključujući hospitalizaciju usled pogoršanja srčane insuficijencije (*hazard ratio*: 0,79, interval poverenja 95% [0,56; 1,10]) ili smrt usled srčane insuficijencije (*hazard ratio*: 0,69, interval poverenja 95% [0,31; 1,53]).

Postojalo je značajno poboljšanje u NYHA klasi na poslednjoj zabeleženoj vrednosti gde je kod 887 (28%) pacijenata koji su primali ivabradin zabeleženo poboljšanje u odnosu na 776 (24%) pacijenata koji su primali placebo (p=0,001).

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji sa 97 pacijenata, prikupljanje podataka tokom specifičnih oftamoloških ispitivanja, sa ciljem dokumentovanja funkcije sistema čepića i štapića i uzlaznog vizuelnog puta (npr. elektroretinogram, statička i kinetička perimetrija, opažanje boja, oštrina vida) kod pacijenata koji su koristili ivabradin u terapiji hronične stabilne angine pectoris preko 3 godine, nije pokazalo toksično dejstvo leka na retinu.

Pedijatrijska populacija

Randomizirana, duplo slepa, placebo kontrolisana studija je sprovedena na 116 pedijatrijskih pacijenata (17 godina [6-12]meseci, 36 godina [1-3]godina i 63 godine [3-18]godina) sa hroničnom srčanom insuficijencijom i dilatiranom kardiomiopatijom sa optimalnom terapijom. Ivabradin je primalo 74 pacijenta u (odnosu 2:1).

Početna doza je bila 0,02 mg/kg u starosnoj grupi [6-12]meseci, 0,05 mg/kg u [1-3]godina i [3-18]godina <40 kg, i 2,5 mg u [3-18]godina i ≥ 40 kg. Doza je bila prilagođavana u zavisnosti od terapijskog odgovora sa maksimalnim dozama od 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg i 15 mg, tim redom. U ovoj studiji ivabradin je primenjen kao oralna tečna formulacija ili kao tableta dva puta dnevno. Odsustvo farmakokinetičkih razlika između ove dve formulacije je pokazano u otvorenoj randomizovanoj dvostruko slepoj unakrsnoj studiji na 24 zdrava ispitanika.

Kod 69,9% pacijenata koji su primali ivabradin postignuto je 20%, smanjenje broja otkucaja srca bez bradikardije u poređenju sa 12,2% pacijenata u grupi koja je primala placebo tokom titracije doza u periodu od 2 do 8 nedelja (*Odds Ratio*: E=17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).

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

U ivabradinskoj grupi, srednja vrednost LVEF se povećala sa 31,8% na 45,3% nakon 12 meseci ispitivanja u poređenju sa 35,4% na 42,3% u placebo grupi. Bilo je poboljšanja u NYHA klasi u 37,7% pacijenata u ivabradinskoj grupi u odnosu na 25,0% u placebo grupi. Ova poboljšanja nisu bila statistički značajna. Bezbednosni profil je za vreme jedne godine, bio sličan kao onaj opisan kod odraslih pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom.

Nije proučavano dugoročno dejstvo ivabradina na rast, pubertet i uopšteno razvoj, kao ni dugoročno dejstvo

terapije sa ivabradinom u smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod dece.

Evropska agencija za lekove je odustala od obaveze podnošenja rezultata studija sa ivabradinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za terapiju angine pektoris.

Evropska agencija za lekove je odustala od obaveze podnošenja rezultata studija sa ivabradinom kod dece uzrasta od 0 do manje od 6 meseci za terapiju hronične srčane insuficijencije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Pod fiziološkim uslovima, ivabradin se brzo oslobađa iz tableta i veoma lako se rastvara u vodi (>10 mg/mL). Ivabradin je S-enantiomer bez biokonverzije pokazane *in vivo*. Utvrđeno je da je N-demetilovani derivat ivabradina glavni aktivni metabolit kod ljudi.

Resorpcija i bioraspoloživost

Ivabradin se brzo i gotovo u potpunosti resorbuje nakon oralne upotrebe, uzet na prazan stomak, maksimalnu vrednost koncentracije u plazmi dostiže za oko 1 sat. Apsolutna bioraspoloživost film tablete iznosi oko 40% usled efekta prvog prolaska kroz crevo i jetru. Hrana odlaže resorpciju za oko 1 sat i povećava koncentraciju u plazmi za 20 do 30%. Preporučuje se da se film tableta uzima tokom obroka, da bi se smanjila intraindividualna varijabilnost koncentracija u plazmi (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Približno 70% ivabradina je vezano za proteine plazme i volumen distribucije u stanju ravnoteže kod pacijenta iznosi probložno 100 L. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon dugotrajne primene preporučene doze od 5 mg dva puta dnevno iznosi 22 nanograma/mL (CV=29%). Prosečna koncentracija u plazmi iznosi 10 nanograma/mL (CV=38%) u stanju ravnoteže.

Biotransformacija

Ivabradin se u velikoj meri metaboliše u jetri i crevima, oksidacijom samo putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni aktivni metabolit je N-demetilovani derivat (S 18982) čija je koncentracija oko 40% od polazne koncentracije neizmenjene aktivne supstance. Metabolizam ovog aktivnog metabolita takođe uključuje CYP3A4. Ivabradin ima mali afinitet vezivanja za CYP3A4, ne pokazuje klinički značajnu indukciju ili inhibiciju CYP3A4 i zbog toga je malo verovatno da će modifikovati metabolizam supstrata CYP3A4 ili njihovu koncentraciju u plazmi. Obrnuto, snažni inhibitori i induktori mogu znatno uticati na koncentraciju ivabradina u plazmi (videti odeljak 4.5).

Eliminacija

Poluvreme eliminacije ivabradina iz plazme je 2 sata (70-75% vrednost PIK) a efektivno poluvreme eliminacije je 11 sati. Ukupni klirens iznosi oko 400 mL/min, a bubrežni klirens oko 70 mL/min. Izlučivanje metabolita se vrši u približno istoj meri i putem stolice i putem urina. Oko 4% oralno uzete doze se izlučuje nepromenjeno urinom.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Nisu primećene nikakve farmakokinetičke razlike (vrednosti PIK i C_{max}) između starijih pacijenata (> 65 godina), odnosno veoma starih pacijenata (> 75 godina) i ukupne populacije (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina od 15 do 60 mL/min) na farmakokinetiku ivabradina je minimalan, zbog malog učešća bubrežnog klirensa (oko 20%) u ukupnoj eliminaciji ivabradina i njegovog glavnog metabolita S 18982 (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji imaju blago oštećenje funkcije jetre (*Child Pugh* skor do 7) vrednost PIK nezvanog ivabradina i njegovog glavnog metabolita bio je za oko 20 % veći nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Nema dovoljno podataka za donošenje zaključaka o primeni leka kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ivabradina kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom uzrasta od 6 meseci do manje od 18 godina je sličan farmakokinetici opisanoj kod odraslih pri čemu se koristi shema doziranja bazirana na uzrastu i telesnoj masi.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD)

Analiza odnosa PK/PD pokazala je da se rad srca usporava gotovo linearno pri povećavanju koncentracija ivabradina i S 18982 u plazmi za doze od 15 - 20 mg dva puta dnevno. Pri većim dozama, usporavanje srčane frekvencije više nije proporcionalno koncentraciji ivabradina u plazmi i teži da dostigne plato. Velika izloženost ivabradinu do koje može doći kada se ivabradin daje u kombinaciji sa snažnim CYP3A4 inhibitorima može dovesti do izrazitog usporavanja srčane frekvencije, iako je ovaj rizik znatno manji sa umerenim CYP3A4 inhibitorima (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5). Odnos farmakokinetike i farmakodinamike ivabradina kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom uzrasta od 6 meseci do manje od 18 godina sličan je odnosu farmakokinetike i farmakodinamike opisanom kod odraslih.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci na osnovu studija bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenosti pokazuju da nema štetnog dejstva na ljude. Studije reproduktivne toksičnosti pokazale su da ivabradin nema uticaja na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki pacova. Kada su skotne životinje bile izložene ivabradinu tokom organogeneze u dozama približno terapijskim, pojavila se veća incidenca srčanih mana na fetusima pacova, kao i mali broj fetusa sa ektrodaktilijom kod kunića.

Na psima koji su dobijali ivabradin godinu dana (doze od 2; 7 ili 24 mg/kg dnevno), primećene su reverzibilne promene u funkciji retine, ali one nisu dovedene u vezu sa bilo kakvim oštećenjima struktura na nivou oka. Ovi podaci su u skladu sa farmakološkim efektom ivabradina u vezi sa njegovom interakcijom sa hiperpolarizacijom- aktiviranih I_h struja u retini, koje se u velikoj meri podudaraju sa I_f strujom srčanog predvodnika.

U drugim dugoročnim studijama ponovljenih doza i ispitivanjima kancerogenosti nisu pokazale klinički značajne promene.

Procena rizika za okolinu (ERA)

Procena rizika koji ivabradin može imati na okolinu urađena je u skladu sa smernicama u Evropskoj Uniji (ERA).

Ishod ovih procena ukazuje da ne postoji rizik po okolinu i da u skladu sa tim ivabradin ne predstavlja opasnost za okolinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Maltodekstrin;
Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat (E470b);
Hipromeloza 3 cP.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza 6 cP;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Propilenglikol;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Bixebra, 5 mg, film tableta:
000457045 2023 od 04.04.2024.

Bixebra, 7,5 mg, film tableta:
000457046 2023 od 04.04.2024.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.08.2018.
Datum poslednje obnove dozvole: 04.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.