

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta
Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta
5 mg ivabradin filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag:
Minden 5 mg-os filmtabletta 72 mg laktózt tartalmaz (vízmentes)

Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta
7,5 mg ivabradin filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag:
Minden 7,5 mg-os filmtabletta 108 mg laktózt tartalmaz (vízmentes)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta
Lazac színű, hosszúkás alakú, kb. 8,50 mm hosszú, 4,5 mm széles, mindkét oldalán felezővonallal ellátott filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „FK”, a másik oldalán „2” mélynyomással.
A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta
Lazac színű, háromszög alakú, kb. 7,30 mm hosszú, 6,760 mm széles filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „FK”, a másik oldalán „1” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus stabil angina pectoris tüneti kezelése

Az ivabradin krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelésére javallott koszorúér-betegségben szenvedő felnőtteknél, normális szinuszritmus és szívfrekvencia ≥ 70 /perc fennállása esetén. Az ivabradin javallott:

- olyan felnőttek számára, akiknél a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy nem tolerálják azt,
- vagy béta-blokkolókkal kombinációban olyan betegeknek, akik optimális béta-blokkoló adaggal nem tünetmentesíthetők.

Krónikus szívelégtelenség kezelése

Az ivabradin szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő olyan betegeknek javallott, akiknek szinuszritmusuk van, és akiknek a szívfrekvenciája

≥75/perc, béta-blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy olyan esetekben, amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az eltérő adagok biztosításához 5 mg, illetve 7,5 mg ivabradint tartalmazó filmtabletta áll rendelkezésre.

Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése

Ajánlatos, hogy a kezelés megkezdése vagy a dózis beállítása olyan helyen történjen, ahol lehetőség van a szívfrekvencia sorozatos ellenőrzésére, EKG vagy 24 órás ambuláns monitorozás elvégzésére. Az ivabradin kezdő dózisa nem haladhatja meg a napi kétszer 5 mg-ot 75 évesnél fiatalabb betegek esetében. Három-négyhetes kezelés után, amennyiben a betegnek továbbra is tünetei vannak, a kezdő adag jól tolerálható, és a nyugalmi szívfrekvencia 60/perc fölött marad, az adag megemelhető a következő magasabb dózisa azoknál a betegeknél, akik naponta kétszer 2,5 mg-ot vagy kétszer 5 mg-ot szedtek. A fenntartó adag nem haladhatja meg a napi kétszer 7,5 mg-ot.

Amennyiben az angina tünetei nem javulnak a kezelés megkezdését követő három hónapon belül, az ivabradin-kezelést meg kell szakítani.

Továbbá meg kell fontolni a kezelés megszakítását, ha csak mérsékelt tüneti válasz mutatkozik, és ha három hónapon belül a nyugalmi szívfrekvencia nem csökken klinikailag jelentős mértékben.

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságérzést vagy alacsony vérnyomást tapasztal, az adagot titrálással csökkenteni kell, beleértve a legalacsonyabb, napi kétszer 2,5 mg-os dóziséig (fél 5 mg-os tablettát, naponta kétszer). A dóziscsökkentés után a szívfrekvenciát monitorozni kell. A kezelést meg kell szakítani, ha tartósan fennáll az 50/percnél kisebb szívfrekvencia vagy a bradycardia tünetei az adag csökkentése ellenére sem múlnak el.

Krónikus szívelégtelenség kezelése

A kezelést csak stabil szívelégtelenség esetén szabad megkezdeni. Ajánlatos, hogy a kezelőorvos jártas legyen a krónikus szívelégtelenség kezelésében.

Az ivabradin szokásos javasolt kezdő dózisa napi kétszer 5 mg. Kéthetes kezelés után, ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 60/perc fölött van, az adag napi kétszer 7,5 mg-ra növelhető, illetve ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságot vagy alacsony vérnyomást, akkor napi kétszer 2,5 mg-ra csökkenthető (fél 5 mg-os tablettát, naponta kétszer).

Amennyiben a szívfrekvencia 50-60/perc között van, a napi kétszer 5 mg-os adagot fenn kell tartani. Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, a naponta kétszer 7,5 vagy 5 mg-ot szedő betegeknél az adagot titrálással a következő alacsonyabb adagra kell csökkenteni. Ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 60/perc fölé emelkedik, akkor a napi kétszer 2,5 vagy 5 mg-ot szedő betegeknél az adagot titrálással a következő magasabb adagra kell emelni.

A kezelést meg kell szakítani, ha az 50/percnél kisebb szívfrekvencia tartósan fennáll vagy a bradycardia tünetei nem múlnak el (lásd 4.4 pont).

Különleges populáció

Idős betegek

A 75 éves vagy idősebb korosztályban megfontolandó a kisebb kezdő adag (naponta kétszer 2,5 mg, tehát naponta kétszer fél 5 mg-os tablettát), majd szükség esetén az adag titrálással növelhető.

Vesekárosodás

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél 15 ml/perc feletti kreatinin-clearance mellett nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Nem áll rendelkezésre adat a 15 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegekről. Ebben a populációban az ivabradint óvatosan kell alkalmazni.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására. A mérsékelten súlyos májkárosodásban szenvedő betegek ivabradin kezelésekor óvatosan kell eljárni. Ellenjavallt az ivabradin alkalmazása súlyos májműködési elégtelenségben, mivel ezt a betegpopulációt nem vizsgálták, és feltehetően jelentősen növekszik a gyógyszer szisztémás expozíciója (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ivabradin biztonságosságát és hatásosságát a krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontokban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A tablettát szájon át kell szedni, naponta két alkalommal, reggel és este, étkezés közben (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- 70/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia a kezelés előtt;
- Kardiogén sokk;
- Akut myocardialis infarctus;
- Súlyos hipotenzio (<90/50 Hgmm);
- Súlyos májelégtelenség;
- Sick sinus szindróma;
- Sinoatrialis blokk;
- Instabil vagy akut szívelégtelenség;
- Pacemaker-függőség (a szívfrekvenciát kizárólag a pacemaker tartja fenn);
- Instabil angina pectoris;
- Harmadfokú AV-blokk;
- A citokróm P450 3A4-rendszer erős gátlószereivel való kombináció, mint az azol típusú gombaellenes szerek (ketokonazol, itraconazol), makrolid antibiotikumok (klaritromicin, eritromicin per os, jozamicin, telitromicin), HIV-proteáz-inhibitorok (nelfinavir, ritonavir) és nefazodon (lásd 4.5 és 5.2 pont);
- Kombináció verapamillal vagy diltiazemmel, amik a CYP3A4 mérsékelt gátlói, és szívfrekvencia-csökkentő hatással rendelkeznek (lásd 4.5 pont);
- Terhesség, szoptatás és megfelelő fogamzásgátló módszert nem alkalmazó fogamzóképes korú nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések

A klinikai kimenetelre vonatkozó jótékony hatás hiánya szimptomás krónikus stabil angina pectoris-ban szenvedő betegek esetében

Krónikus stabil angina pectoris esetén az ivabradin csak tüneti terápiaként javallt, mert az ivabradinnak nincs a kardiovaszkuláris kimenetelt (pl. szívinfarktus, kardiovaszkuláris halál) befolyásoló jótékony hatása (lásd 5.1 pont).

Szívfrekvencia mérése

Mivel a szívfrekvencia jelentős ingadozást mutathat egy adott időszak során, az ivabradin-kezelés megkezdése előtt, illetve a már ivabradin-kezelés alatt álló betegek esetében a dózismódosítás felmerülésekor a nyugalmi szívfrekvencia meghatározása érdekében többszöri szívfrekvencia-mérésre, EKG-ra vagy 24 órás ambuláns monitorozásra van szükség. Ugyanez vonatkozik azokra a betegekre is, akiknek a szívfrekvenciája alacsony, különösen akkor, amikor a szívfrekvencia 50/perc alá esik, vagy dóziscsökkentés után (lásd 4.2 pont).

Szívritmuszavarok

Az ivabradin nem hatékony a szívritmuszavarok kezelésében vagy prevenciójában, és valószínűleg elveszíti hatását, amikor tachyarrhythmia (például kamrai vagy supraventricularis tachycardia) áll fenn. Az ivabradin alkalmazása tehát nem javallt pitvarfibrillációban vagy egyéb – a szinuszcsozó megfelelő működését befolyásoló – szívritmuszavar fennállásakor.

Az ivabradinnal kezelt betegeknél a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata fokozott (lásd 4.8 pont). A pitvarfibrilláció gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiket párhuzamosan amiodaronnal vagy potens I. osztályú antiarrhythmias gyógyszerekkel kezeltek. Az ivabradinnal kezelt betegek rendszeres klinikai ellenőrzése ajánlott pitvarfibrilláció (tartós vagy paroxizmális) fellépésének irányába, és EKG monitorozást is végezni kell, amennyiben az klinikailag indokolt (pl. súlyosbodó angina, palpitatio vagy szabálytalan pulzus esetén).

A betegeket tájékoztatni kell a pitvarfibrilláció jeleiről és tüneteiről, valamint tanácsolni kell nekik, hogy ezek észlelésekor lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal.

Amennyiben pitvarfibrilláció alakul ki a kezelés ideje alatt, újra alaposan át kell gondolni az ivabradin-kezelés folytatásának haszon/kockázat egyensúlyát.

Azokat a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeket, akiknek kamrai vezetési zavaruk (bal vagy jobb Tawara-szár blokk) vagy kamrai aszinkroniájuk van, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Alkalmazás másodfokú AV-blokk esetén

Másodfokú AV-blokkban szenvedő betegeknél nem javallt az ivabradin alkalmazása.

Alkalmazás alacsony szívfrekvencia esetén

Ivabradin-kezelés nem indítható, ha a terápia megkezdése előtti nyugalmi szívfrekvencia nem éri el a 70/percet (lásd 4.3 pont).

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságérzést, vagy alacsony vérnyomást tapasztal az adagot titrálással csökkenteni kell, vagy a kezelést meg kell szakítani, ha tartósan fennáll az 50/percnél kisebb szívfrekvencia vagy a bradycardia tünetei nem múlnak el (lásd 4.2 pont).

Kalciumcsatorna-blokkolókkal való kombináció

Ellenjavallt az ivabradin együttes alkalmazása a szívfrekvenciát csökkentő kalcium-antagonistákkal, mint a verapamil vagy a diltiazem (lásd 4.3 és 4.5 pont). Nem merült fel biztonságosságot érintő kérdés az ivabradin nitrátokkal vagy dihidropiridin típusú kalcium-antagonistákkal pl. amlodipinnel való kombinálásakor. Dihidropiridin típusú kalcium-antagonistákkal való együttadásakor nem állapították meg az ivabradin additív hatékonyságát (lásd 5.1 pont).

Krónikus szívelégtelenség

Az ivabradin-kezelés csak akkor kerülhet szóba, ha a szívelégtelenség stabil. Mivel ebben a populációban csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, NYHA IV. stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ivabradint fokozott körültekintéssel kell alkalmazni.

Stroke

Közvetlenül stroke után nem javasolt az ivabradin adása, mivel az ilyen helyzetre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Vizuális funkciók

Az ivabradin befolyásolja a retina működését. Nincs bizonyíték a hosszú távú ivabradin-kezelés retinára gyakorolt toxikus hatására (lásd 5.1 pont). Ha bármilyen váratlan látásromlás lép fel, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását. Retinitis pigmentosa esetén óvatosan kell alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alacsony vérnyomású betegek

Az enyhe- és a közepes fokú hipotenziós betegekre vonatkozó adatok korlátozott számban állnak rendelkezésre, ezért az ivabradint az ilyen betegeknél óvatosan kell alkalmazni. Az ivabradin alkalmazása súlyos hipotenzio (vérnyomás <90 /50 Hgmm) esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pitvarfibrilláció – szívritmuszavarok

Nincs rá bizonyíték, hogy (súlyos) bradycardia alakulna ki a szinuszritmus visszatérésekor, ha az ivabradinnal kezelt betegnél gyógyszeres kardioverziót kezdeményeznek. Kiterjedt adatok hiányában azonban az ivabradin utolsó bevételét követő 24 órában a nem sürgős elektromos kardioverzió végzése megfontolandó.

Alkalmazás örökletes QT-szindrómában vagy a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek adása esetén

Az ivabradin alkalmazását örökletes QT-szindrómában vagy a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek adása esetén kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha a kombináció alkalmazása szükségesnek tűnik, a beteg kardiológiai állapotának szoros követésére van szükség.

A szívfrekvencia ivabradin által okozott csökkenésével a QT-megnyúlás fokozódhat, amely súlyos ritmuszavarokat, különösen *torsades de pointes* arrhythmiaát válthat ki.

Magas vérnyomásban szenvedő betegek, akiknél módosítani kell a vérnyomáscsökkentő kezelést

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradinnal kezelt csoportban gyakrabban (7,1%) fordultak elő magas vérnyomással járó epizódok, mint a placebóval kezelt csoportban (6,1%). Ezek az epizódok

legtöbbször röviddel a vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása után jelentkeztek, átmenetiek voltak, és nem befolyásolták az ivabradin terápiás hatását. Ivabradinnal kezelt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének változtatásakor a vérnyomást kellő időközönként monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

Mivel a tablettát laktózt tartalmaz, a ritka, örökletes galaktóz-intoleranciában, a lapp-laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiai kölcsönhatások

Nem javasolt az együttes alkalmazás

A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

- A QT-intervallumot megnyújtó kardiovaszkuláris gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid, bepridil, szotalol, ibutilid, amiodaron).
- A QT-intervallumot megnyújtó nem kardiovaszkuláris gyógyszerek (pl. pimozid, zipraszidon, szertindol, meflokvín, halofantrin, pentamidin, ciszaprid, intravénás eritromicin).

Óvatos együttes alkalmazás lehetséges

Kálium-ürítő diuretikumok (tiazid diuretikumok és kacs-diuretikumok): a hypokalaemia növelheti a

ritmuszavar kockázatát. Mivel az ivabradin bradycardiát okozhat, a hypokalaemia és a bradycardia következményes kombinációja súlyos ritmuszavarok kialakulására hajlamosít, különösen a hosszú QT-szindrómás betegeknél, függetlenül attól, hogy az veleszületett vagy gyógyszer-indukálta.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Citokróm P450 3A4 (CYP3A4)

Az ivabradint kizárólag a CYP3A4 enzim metabolizálja, és ez nagyon gyenge gátlója ennek a citokrómnak. Kimutatták, hogy az ivabradin a CYP3A4 más szubsztrátjainak (gyenge, közepes erősségű vagy erős inhibitorainak) metabolizmusát, plazmakoncentrációját nem befolyásolja. A CYP3A4 gátlói és indukálói azonban hajlamosak kölcsönhatásba lépni az ivabradinnal és klinikailag jelentős mértékben befolyásolni annak metabolizmusát és farmakokinetikáját. A gyógyszerek kölcsönhatását értékelő vizsgálatok megállapították, hogy a CYP3A4-gátlók növelik az ivabradin plazmakoncentrációját, míg a CYP3A4 indukálói csökkentik azt. Az ivabradin nagyobb plazmakoncentrációi növelhetik a súlyos bradycardia kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

Együttes alkalmazása ellenjavallt

A CYP3A4 erős gátlóinak, mint az azol típusú gombaellenes szerek (ketokonazol, itraconazol), makrolid antibiotikumok (klaritromicin, eritromicin per os, jozamicin, telitromicin), HIV-proteáz-inhibitorok (nelfinavir, ritonavir) és nefazodon egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erős CYP3A4-gátló ketokonazol (200 mg naponta egyszer) és jozamicin (1 g, naponta kétszer) 7-8 szorosára növeli az ivabradin átlagos plazmakoncentrációját.

Mérsékelt erős CYP3A4 gátlók: a specifikus kölcsönhatásokat elemző, egészséges önkénteseken és betegeken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az ivabradin kombinálása a szívfrekvenciát csökkentő diltiazemmel vagy verapamillal növeli a szervezet ivabradin expozícióját (az AUC 2-3 szoros növekedését eredményezi) és 5/perccel tovább csökkenti a szívfrekvenciát. Az ivabradin együttes alkalmazása ezekkel a gyógyszerekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazása nem ajánlott

Grépfrútlé: az ivabradin expozíciója kétszeresére növekedett grépfrútlével történő együttes alkalmazást követően. Emiatt a grépfrútlé fogyasztását kerülni kell.

Óvatos együttes alkalmazás lehetséges

- A CYP3A4 mérsékelt erősségű gátlói: az ivabradin és a CYP3A4 egyéb mérsékelt erősségű gátlói (pl. flukonazol) együttes adása megfontolható, napi kétszer 2,5 mg-os kezdő adag alkalmazása és 70/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia esetén, a szívfrekvencia
- A CYP3A4 indukálói: A CYP3A4 indukálói (pl. rifampicin, barbiturátok, fenitoin, Hypericum perforatum □ orbáncfű □) csökkentik a szervezet ivabradin-expozícióját és a gyógyszer aktivitását. A CYP3A4 indukálóinak egyidejű alkalmazásakor az ivabradin dózisének módosítására lehet szükség. Az ivabradin napi kétszer 10 mg-os adagjának orbáncfűvel való kombinálásakor az ivabradin AUC-értékének felére csökkenését állapították meg. Az ivabradin kezelés idején ezért korlátozni kell az orbáncfű alkalmazását.

Az együttes alkalmazás egyéb formái

A specifikus gyógyszerkölcsönhatásokat elemző vizsgálatok nem mutattak ki az ivabradin farmakokinetikáját és farmakodinamikáját klinikailag jelentős mértékben befolyásoló hatásokat a következő gyógyszerek egyidejű adásakor: protonpumpa-gátlók (omeprazol, lansoprazol), szildenafil, HMG CoA-reduktáz-gátlók (szimvasztatin), dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták (amlodipin, lacidipin), digoxin és warfarin. Ezen felül az ivabradinnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szimvasztatin, az amlodipin és a lacidipin farmakokinetikájára, a digoxin és a warfarin farmakokinetikájára és farmakodinamikájára, valamint az aszpirin

farmakodinamikájára.

A pivotális, fázis-III klinikai vizsgálatokban az alábbi gyógyszereket rutinszerűen kombinálták az ivabradinnal anélkül, hogy a biztonságosságot megkérdőjelező bizonyítékot találtak volna: angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók, diuretikumok, antialdoszteronok, rövid- és hosszú hatású nitrátok, HMG CoA-reduktáz-gátlók, fibrátok, protonpumpa-gátlók, orális antidiabetikumok, aszpirin és egyéb trombocita-aggregáció-gátló gyógyszerek.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.3 pont).

Terhesség

Az ivabradin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak. Ezen kísérletek során embriotoxikus és teratogén hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A potenciális humán kockázat ismeretlen.

Emiatt az ivabradin adása terhesség idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Az állatkísérleti adatok szerint az ivabradin kiválasztódik az anyatejjel. Emiatt az ivabradin adása szoptatás idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Azoknak a nőknek, akiknek ivabradin-kezelésre van szükségük, abba kell hagyniuk a szoptatást, és más módszert kell választaniuk csecsemőjük táplálására.

Termékenység

Állatkísérletekben nem igazoltak a hím vagy nőtény termékenységre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivabradin gépjárművezetői képességeket befolyásoló hatását értékelő, egészséges önkénteseken végzett, specifikus vizsgálatok során nem tapasztalták a gépjárművezetői képesség megváltozását. Mindazonáltal, a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint előfordultak esetek, amikor látási tünetek miatt károsodtak a vezetési képességek. Az ivabradin átmeneti fényfelvillanási jelenséget – nagyrészt foszféneket – válthat ki (lásd 4.8 pont). Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor az ilyen fényfelvillanási jelenség előfordulására számítani kell, különösen éjszakai vezetéskor, amikor a fényerősség hirtelen megváltozhat. Az ivabradin nem befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivabradin hatásait klinikai vizsgálatok közel 45 000 résztvevőjén tanulmányozták.

Az ivabradin leggyakoribb mellékhatásai, a fényfelvillanási jelenségek (foszfének) és a bradycardia, dóziszfüggők és összefüggésben állnak a gyógyszer farmakológiai hatásaival.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették, melyek az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori

($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Eosinophilia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, általában a kezelés első hónapjában. Szédülés, feltehetően a bradycardiával összefüggésben.
	Nem gyakori*	Ájulás, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Fényfelvillanási jelenségek (foszfének)
	Gyakori	Homályos látás
	Nem gyakori*	Diplopia Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia
		Elsőfokú AV-blokk (megnyúlt PQ távolság az EKG-n)
		Kamrai extrasystolék
		Pitvarfibrilláció
	Nem gyakori	Palpitatio, supraventricularis extrasystolék
Nagyon ritka	II. fokú AV-blokk, III. fokú AV-blokk Sick Sinus szindróma	
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kontrollálatlan vérnyomás
	Nem gyakori*	Hypotensio, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hányinger
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hasi fájdalom*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori*	Angiooedema
		Bőrkiütés
	Ritka*	Erythema
		Pruritus Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori*	Gyengeség, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
		Fáradtság, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Ritka*	Roszcullét, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Laboratóriumi és egyéb	Nem gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben

*A spontán jelentésekből származó nemkívánatos események gyakorisága a klinikai vizsgálatokból számolva

Kiemelt mellékhatások leírása

Fényfelvillanási jelenségeket (foszfének) jelentettek a betegek 14,5%-ánál, leírása szerint átmeneti, erős fényhatás a látótér körülírt területén. Kiváltó okként rendszerint a fényerősség hirtelen változása szerepel. A foszféneket fényudvarként, széteső képekként (stroboszkóp- vagy kaleidoszkóp-szerű hatás), élénk, színes fényekként vagy többszörös képekként (retina perzisztencia) is leírhatják. A foszfének első jelentkezése általában a kezelés első két hónapjára tehető, majd a jelenség ismétlődően visszatérhet. A foszfének erősségét enyhe vagy közepes intenzitásúnak írták le. A kezelés alatt vagy után a foszfének minden esetben megszűntek, nagy részük (77,5%) már a kezelés alatt. A foszfének miatt a betegek kevesebb, mint 1%-a változtatta meg napi életvitelét vagy hagyta abba a kezelést.

Bradycardiát a kezelték 3,3%-ánál, különösen a kezelés első 2-3 hónapjában jelentettek. A betegek 0,5%-ánál súlyos bradycardiát észleltek, 40/perc vagy ez alatti szívfrekvenciával.

A SIGNIFY vizsgálatban az ivabradinos csoportban 5,3%-ban, míg a placebo-csoportban 3,8%-ban észleltek pitvarfibrillációt. Az összes, legalább három hónapig tartó Fázis II/III-as kettős vak kontrollált vizsgálatban részt vett több mint 40 000 beteg adatainak együttes elemzése során a pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága 4,86% volt az ivabradinnal kezelt betegek körében, összehasonlítva a kontroll betegek körében mutatkozó 4,08%-kal, ami alapján a relatív házard 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A túlادagolás súlyos és tartós bradycardia kialakulásához vezethet (lásd 4.8 pont).

Kezelés

A súlyos bradycardiát arra specializálódott osztályon, tünetileg kell kezelni. Amennyiben a bradycardiát rossz hemodinamikai tolerancia kíséri, az intravénás béta-receptor-stimuláló gyógyszerekkel, például izoprenalinnal történő tüneti kezelést mérlegelni lehet. Szükség esetén, időlegesen pacemakert lehet alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb szívgyógyszerek, ATC-kód: C01EB17

Hatásmechanizmus

Az ivabradin kizárólag szívfrekvencia-csökkentő készítmény, szelektív és specifikus gátlója a kardiális pacemaker-sejtek *If*-áramának, amely a szinuszcsozó spontán diasztolés depolarizációját kontrollálja, és szabályozza a szívfrekvenciát. Kardiális hatásai szinuszcsozó-specifikusak, nem hat a pitvaron belüli, pitvar-kamrai vagy az intraventriculáris vezetési időre, sem a myocardium kontraktilitására vagy a kamrai repolarizációra.

Az ivabradin kölcsönhatásba léphet a retina I_h -áramával is, amely nagyban hasonlít a szív I_f -áramához. Az erős fényingerek hatására bekövetkező retinális válasz lerövidítésével részt vesz a látópályán belül, a temporális lebenyben zajló képfelbontásban. Kiváltó okként szóba jövő körülmények között (például a fényerő gyors változásakor) az ivabradin részlegesen gátolja az I_h -áramot, ami alapja lehet a betegek által alkalmoszerűen tapasztalt fényfelvillanás jelenségeknek. Ezek a fényfelvillanás jelenségek (foszfének) leírásuk szerint a látótér körülírt területén jelentkező átmeneti, erős fényhatások (lásd 4.8 pont).

Farmakodinámiás hatások

Az ivabradin fő farmakodinámiás tulajdonsága emberek esetén a szívfrekvencia specifikus, dózisfüggő csökkentése. A napi kétszer, akár 20 mg-ig emelt adagok mellett bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés elemzése egy platóeffektus irányába mutató trend kialakulását jelezte, ami egybevág a 40/perc alatti súlyos bradycardia kockázatának csökkenésével (lásd 4.8 pont). A szokásos ajánlott adag alkalmazásakor a szívfrekvencia-csökkenés nyugalomban és mozgásterheléskor is megközelítőleg 10/perc volt. Ez a szív munkaterhelésének és a myocardium oxigénfelhasználásának mérséklődéséhez vezet.

Az ivabradin nem befolyásolja az intracardialis ingerületvezetést, a kontraktilitást (nincs negatív inotrop hatása) és a kamrai repolarizációt sem:

- Az elektrofiziológiai klinikai vizsgálatokban az ivabradin nem befolyásolta az atrioventrikuláris vagy az intraventriculáris vezetési időt vagy a korrigált QT-időt;
- bal kamra-diszfunkció fennállásakor (30–45% közötti bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) esetén) az ivabradin semmilyen negatív hatást nem fejtett ki az LVEF-re.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatását öt kettős-vak, randomizált vizsgálatban tanulmányozták (közülük hármat placebo-kontrollal végeztek, egyet atenolollal, egyet pedig amlodipinnel vetettek össze). A vizsgálatokba összesen 4111, krónikus stabil angina pectorisban szenvedő beteget vontak be, akik közül 2617-en kaptak ivabradint.

Az ivabradin napi kétszer 5 mg-os adagjáról kimutatták, hogy a terheléses vizsgálat paramétereit 3-4 hetes kezelés után hatásosan befolyásolja. A hatékonyságot a napi kétszer 7,5 mg-os adaggal is megerősítették. A napi kétszer 5 mg-os adag esetében az atenolollal végzett referencia-kontrollos vizsgálatban további kedvező hatást állapítottak meg: a terhelhetőség teljes ideje a napi kétszer 5 mg-os adag egy hónapos alkalmazása után körülbelül 1 perccel növekedett, és további, közel 25 másodperces javulást írtak le az ezt követő három hónapos periódusban, forszirozott titrálással napi kétszer 7,5 mg-ig növelt dózis mellett. Ebben a vizsgálatban az ivabradin antianginás és antiischaemiás előnyeit a 65 éves és idősebb betegek körében is megerősítették. A napi kétszer 5 és 7,5 mg-os adag a terheléses vizsgálat paramétereire (a terhelhetőség összidejét, az angina jelentkezéséig, illetve az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt) gyakorolt hatékonysága a vizsgálatok során egyenletesnek bizonyult, és az anginás rohamok előfordulási arányának körülbelül 70%-os csökkenésével járt. Az ivabradin napi kétszeri adagolási protokollja 24 órán át egységes hatékonyságot biztosított.

Egy 889 betegen végzett, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban a napi egyszer 50 mg atenolol mellé adott ivabradin a gyógyszerhatás minimumán (a szájon át történő bevétel után 12 órával) additív hatást mutatott a terheléses vizsgálat minden paramétere esetén.

Egy 725 betegen végzett, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban az ivabradin a napi egyszeri 10 mg amlodipinnel való együttadás esetén nem mutatott additív hatást a gyógyszerhatás minimumán (szájon át történő bevétel után 12 órával), míg a gyógyszerhatás csúcán (szájon át történő bevétel után 3-4 órával) további hatékonyságról számoltak be.

Egy 1277 páciens részvételével végzett randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az ivabradin esetében statisztikailag szignifikáns mértékű additív terápiás hatásosságot (meghatározása

szerint az anginás rohamok számának legalább heti 3-mal történő csökkenése, és/vagy terheléses vizsgálat során az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő legalább 60 másodperccel történő megnyúlása) tapasztaltak a napi egyszeri 5 mg amlodipin vagy napi egyszeri 30 mg nifedipin GITS (gastrointestinal therapeutic system – gasztrointesztinális terápiás rendszer, nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás) hatásán felül a gyógyszerhatás minimumán (az ivabradin szájon át történő bevétele után 12 órával), a 6 hetes kezelési időszak teljes hosszában ($OR = 1,3$, 95% CI [1,0–1,7]; $p=0,012$). A terheléses vizsgálatra vonatkozó másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin a gyógyszerhatás minimumán nem mutatott additív hatásosságot, a gyógyszerhatás csúcson (szájon át történő bevétele követően 3-4 órával) azonban additív hatás volt igazolható.

Az ivabradin hatása teljes mértékben fennmaradt a hatékonysági vizsgálatok 3-4 hónapos kezelési periódusai alatt. Nem tapasztaltak sem a kezelés alatt kialakuló farmakológiai toleranciára (hatásvesztésre), sem a kezelés hirtelen megszakítása utáni rebound reakcióra utaló bizonyítékot. Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatása a szívfrekvencia dóziszfüggő csökkenésével és a „rate-pressure product” (a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomásérték szorzata) jelentős, nyugalomban és terheléskor is kimutatott mérséklődésével függött össze. A vérnyomásra és a perifériás vaszkuláris rezisztenciára gyakorolt hatása csekély és klinikailag jelentéktelen volt.

A szívfrekvencia tartós csökkenését figyelték meg az ivabradinnal legalább egy évig kezelt betegeken. ($n=713$). Glükóz- vagy lipidanyagcserét befolyásoló hatást nem észlelték.

Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatása a diabeteses betegeknél ($n=457$) is fennállt, a biztonsági profilja a teljes populációéval megegyező volt.

Egy nagy végpontvizsgálatot, a BEAUTIFUL-t 10 917 olyan, koszorúér-betegségben és balkamra diszfunkcióban (LVEF<40%) szenvedő beteg részvételével folytatták le, akik teljesen optimális háttérkezelésben részesültek, és a betegek 86,9%-a kapott béta-blokkolókat. A fő hatásossági kritérium a kardiovaszkuláris halálozás, az akut myocardialis infarctus miatti hospitalizáció vagy a szívelégtelenség megjelenése, ill. rosszabbodása miatti hospitalizáció összessége volt. A vizsgálat az elsődleges kompozit végpont arányát tekintve nem mutatott különbséget az ivabradin-csoport és a placebo-csoport között (relatív kockázat ivabradin : placebo 1,00, $p=0,945$).

A randomizációkor tünetekkel bíró anginás betegeknek egy post-hoc alcsoportjában ($n=1507$) nem észlelték a kardiovaszkuláris halálra, ill. akut MI vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizációra utaló biztonságossági jeleket (ivabradin 12,0%, placebo 15,5%, $p=0,05$).

Egy nagy végpontvizsgálatot, a SIGNIFY-t 19 102, klinikai szívelégtelenség nélküli (LVEF > 40%) szívkoszorúér betegségben szenvedő, teljes optimális háttérkezelésben részesülő beteg részvételével folytatták le. Az elfogadott adagolásnál magasabb dózisokat alkalmazó terápiás tervet használtak (kezdő dózis 7,5 mg naponta kétszer (5 mg naponta kétszer, ha az életkor ≥ 75 év) napi kétszer 10 mg-ig titrálva). A fő hatásossági kritérium a kardiovaszkuláris halálozás vagy a nem halálos myocardialis infarctus összessége volt. A vizsgálat az elsődleges kompozit végpont (PCE) arányát tekintve nem mutatott különbséget az ivabradin-csoport és a placebo-csoport között (relatív kockázat ivabradin/placebo 1,08, $p=0,197$). Az ivabradin-csoportban a betegek 17,9%-ánál jelentettek bradycardiát (a placebo-csoportban a betegek 2,1%-ánál). A vizsgálat alatt a betegek 7,1%-a kapott verapamilt, diltiazemet vagy erős CYP3A4-inhibítort.

A PCE tekintetében kicsi, statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg az anginás betegek előre meghatározott, kiinduláskor CCS II-es vagy magasabb stádiumú alcsoportjában ($n=12 049$) (éves arány 3,4% versus 2,9%, relatív kockázat ivabradin/placebo 1,18, $p=0,018$), nem úgy az összes anginás beteg CCS stádium ≥ 1 alcsoportjában ($n=14 286$) (relatív kockázat ivabradin/placebo 1,11, $p=0,110$).

A vizsgálat során az elfogadottnál magasabb dózisok használata nem magyarázta teljesen ezeket az eredményeket.

A SHIFT-vizsgálat egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos végpontvizsgálat volt, melyet 6,505 felnőtt, NYHA II.-IV. stádiumú, stabil, krónikus (legalább 4 hete fennálló) szívelégtelenségben (CHF) szenvedő beteg részvételével folytattak le,

akik bal kamrai ejekciós frakciója csökkent volt (LVEF $\leq 35\%$) és nyugalmi szívfrekvenciájuk ≥ 70 /perc volt.

A betegek standard kezelésben részesültek, ami tartalmazott béta-blokkolókat (89%), ACE-gátlókat, illetve angiotenzin II antagonistákat (91%), diuretikumokat (3%) és antialdoszteronokat (60%). Az ivabradin-csoportban a betegek 67%-át napi kétszer 7,5 mg-mal kezelték. Az átlagos követési idő 22,9 hónap volt. Az ivabradin-kezelés mellett a szívfrekvencia a kiindulási 80/perces értékről átlagosan 15/perccel csökkent. Az ivabradin- és a placebo-karok közötti szívfrekvencia-különbség a 28. napon 10,8/perc, a 12. hónapban 9,1/perc, míg a 24. hónapban 8,3/perc volt.

Három hónappal a kezelés megkezdése után a vizsgálat 18%-os, klinikailag és statisztikailag is szignifikáns relatív kockázatsökkenést mutatott az elsődleges kompozit végpontban, a szív- és érrendszeri halálozásban és a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációban (relatív hazard: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – $p < 0,0001$). Az abszolút kockázat csökkenése 4,2%-os volt. Az elsődleges végponton megmutatkozó eredmény elsősorban a szívelégtelenségnek tudható be: a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizáció abszolút kockázata 4,7%-kal, míg a mortalitása 1,1%-kal csökkent.

A kezelés hatása az elsődleges kompozit végpontra, annak összetevőire és a másodlagos végpontokra

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Relatív hazard [95% CI]	p-érték
Elsődleges kompozit végpont	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Összetevők:				
- kardiovaszkuláris (CV) halálozás	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizáció	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Egyéb, másodlagos végpontok:				
- Összhalálozás	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Szívelégtelenség miatti halálozás	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Összes hospitalizáció	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- CV ok miatti hospitalizáció	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Az elsődleges végpont csökkenése következetesen függetlennek mutatkozott a nemtől, NYHA osztályozástól, a szívelégtelenség ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetétől, és az anamnézisben szereplő cukorbetegségtől vagy magasvérnyomástól.

A betegek ≥ 75 /perc szívfrekvenciájú alcsoportjában nagyobb mértékű csökkenést figyeltek meg az elsődleges kompozit végpontban, ami 24%-kal csökkent (relatív hazard: 0,76, 95% CI [0,68;0,85] – $p < 0,0001$), továbbá az egyéb, másodlagos végpontokban, köztük a bármely okú halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – $p = 0,0109$) és a kardiovaszkuláris halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – $p = 0,0166$). Az ivabradin biztonságossági profilja ebben az alcsoportban összhangban volt a teljes populációban megfigyelhetővel.

A béta-blokkolóval kezelt betegek teljes csoportjára vetítve az elsődleges kompozit végpontokon jelentős hatás mutatkozott (relatív hazard: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). A betegek ≥ 75 /perc szívfrekvenciájú azon alcsoportjában, akik az ajánlott céldózisú béta-blokkoló kezelésben is részesültek, statisztikailag szignifikáns javulás nem volt megfigyelhető sem az elsődleges kompozit végpont (relatív hazard: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]), sem az egyéb, másodlagos végpontok területén, ide értve a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációt (relatív hazard: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]), vagy a szívelégtelenség miatti halálozást (relatív hazard: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

A NYHA osztályozás utolsó feljegyzett értékeiben szignifikáns javulás volt: 887 (28%) beteg javult az ivabradinnal kezelt csoportban, szemben a placebo-csoport 776 (24%) betegével ($p = 0,001$).

Egy randomizált, placebo-kontrollos, 97 beteg részvételével végzett, a csap-pálcika rendszerek, valamint a felszálló látópálya funkcióinak dokumentációjára irányuló vizsgálatban végzett speciális szemészeti (azaz: elektroretinogram, statikus és kinetikus látótér, színlátás, látásélesség) vizsgálatok során gyűjtött adatok a több mint 3 éve ivabradinnal kezelt krónikus, stabil angina pectorisban szenvedő betegek esetében nem mutattak a retinára gyakorolt toxikus hatást.

Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 116, krónikus szívelégtelenségben (CHF) és dilatatív cardiomyopathiában (DCM) szenvedő gyermek (17 fő 6-12 hónapos, 36 fő 1-3 év közötti és 63 fő 3-18 év közötti életkorú) részvételével az ivabradint az optimális bázisterápia kiegészítéseként vizsgálták. 74 beteg kapott ivabradin-kezelést (2:1 arány). A kezdő dózis naponta kétszer 0,02 mg/ttkg volt a 6-12 hónapos gyermekeknél, 0,05 mg/ttkg az 1-3 év közötti és a 40 kg alatti testtömegű 3-18 év közöttieknél, illetve 2,5 mg a 40 kg feletti testtömegű, 3-18 év közötti pácienseknél. A dózist a terápiás válasz alapján módosították az egyes csoportokban maximálisan naponta kétszer 0,2 mg/ttkg, 0,3 mg/ttkg illetve 15 mg-ra. A vizsgálatban az ivabradint naponta kétszer, belsőleg folyadék vagy tableta formájában alkalmazták. Egy 24, egészséges felnőtt részvételével végzett nyílt, randomizált, két-periódusú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban a hatóanyag két formulája között nem találtak farmakokinetikai szempontból különbséget. A 2-8 hetes titrálási periódus során bradycardia nélküli 20%-os szívfrekvencia-csökkenést az ivabradint szedő betegek 69,9%-nál értek el, míg a placebo-csoportban ez az arány 12,2% volt (esélyhányados: $E = 17,24$, 95% CI [5,91; 50,30]).

A 20%-os szívfrekvencia-csökkenés elérését lehetővé tevő ivabradin dózis sorrendben napi kétszer $0,13 \pm 0,04$ mg/ttkg, $0,10 \pm 0,04$ mg/ttkg és $4,1 \pm 2,2$ mg volt az 1-3 éves, a 40 kg alatti 3-18 éves és a 40 kg feletti 3-18 éves korcsoportban.

Az átlagos LVEF a 12. hónapra az ivabradin-csoportban 31,8%-ról 45,3%-ra, míg a placebo-csoportban 35,4%-ról 42,3%-ra nőtt. Javulás volt a NYHA stádiumban az ivabradint szedő betegek 37,7%-ánál, szemben a placebo-csoport 25%-ával. Ezekben az esetekben a javulás mértéke statisztikailag nem volt szignifikáns. Egy év elteltével a biztonságossági profil a felnőtt, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek leírtakhoz hasonló volt.

Az ivabradin hosszú távú, növekedésre, pubertásra és általános fejlődésre kifejtett hatásait, illetve a gyermekkorban alkalmazott ivabradin-kezelés hosszú távú hatásosságát a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése tekintetében nem vizsgálták.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ivabradine Accord vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angina pectoris kezelésére vonatkozóan.

Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos kor alatti gyermekek esetén eltekint az Ivabradine Accord vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Fiziológiás körülmények között az ivabradin gyorsan felszabadul a tablettákból és nagymértékben vízoldékony (>10 mg/ml). Az ivabradin az S enantiomer, *in vivo* nem mutatták ki biokonverzióját. Az ivabradin fő aktív metabolitja emberben a hatóanyag N-demetilált származéka.

Felszívódás és biohasznosulás

Az ivabradin gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik szájon át történő alkalmazásakor, plazmabeli csúskoncentrációját üres gyomor esetén körülbelül 1 óra alatt éri el. A filmtabletta abszolút biohasznosulása a bélben és a májban zajló first-pass effektus miatt 40% körüli.

Az étkezés a felszívódást megközelítőleg 1 órával késlelteti, a plazmaexpozíciót pedig 20-30%-kal növeli. Az expozíció egyének közötti variabilitásának csökkentése érdekében a tablettát étkezés közben ajánlott bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az ivabradin megközelítőleg 70%-ban kötődik a plazmaproteinekhez, és a steady state kialakulásakor a megoszlási térfogat megközelíti a 100 l-t. A tartós alkalmazás utáni maximális plazmakoncentráció az ajánlott, napi kétszer 5 mg-os adag mellett 22 ng/ml (CV=29%). Az átlagos plazmakoncentráció a steady state esetén 10 ng/ml (CV=38%).

Biotranszformáció

Az ivabradin a májban és a belekben oxidáció útján, nagy mértékben metabolizálódik, kizárólag a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzimén keresztül. Fő aktív metabolitja a hatóanyag N-demetilált származéka (S 18982), amely a kiindulási vegyülethez képest 40%-os expozíciót jelent. Az aktív metabolit biotranszformációjában szintén a CYP3A4 enzim vesz részt. Az ivabradin CYP3A4-affinitása kicsi, nem mutat klinikailag jelentős CYP3A4 indukciót vagy -gátlást, így nem valószínű, hogy módosítaná a CYP3A4 szubsztrát metabolizmusát vagy a plazmakoncentrációt. Az enzim erős inhibitorai és indukálói épp ellenkezőleg, jelentősen befolyásolhatják az ivabradin plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az ivabradin átlagos felezési ideje a plazmában 2 óra (az AUC 70-75%-a), effektív felezési ideje 11 óra. Teljes clearance-e körülbelül 400 ml/perc, a vese-clearance 70 ml/perc körüli. A metabolitok kiválasztása a széklettel és a vizelettel, hasonló mértékben történik. A vizelettel változatlan formában körülbelül az orális adag 4%-a ürül.

Linearitás/non-linearitás

Az ivabradin kinetikája a 0,5-24 mg-os (orális) dózistartományban lineáris.

Speciális populációk

- Idős betegek: nem írtak le farmakokinetikai (AUC és C_{max}) különbségeket az idősek (≥65 évesek) és a nagyon idősek (≥75 évesek) esetében az átlagpopulációhoz képest (lásd 4.2 pont).
- Vesekárosodásban szenvedők: a vesekárosodás (15 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance) ivabradinra gyakorolt farmakokinetikai hatása minimális, ami azzal függ össze, hogy az ivabradin és fő metabolitja, az S 18982 vese-clearance-e csak kis részét (körülbelül 20%-át) teszi ki a teljes eliminációnak (lásd 4.2 pont).
- Májkárosodásban szenvedők: enyhe májkárosodásban szenvedő betegekben (7-es Child-Pugh-pontszámig) az ivabradin nem kötött frakciójának és fő aktív metabolitjának AUC-je kb. 20%-kal volt nagyobb, mint a normális májműködésű egyéneknél. A mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetében a következtetések levonásához nem áll rendelkezésre elegendő adat. A súlyos májkárosodásban szenvedőkre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat (lásd 4.2 és 4.3 pontok).
- Gyermekek: Az ivabradin farmakokinetikai profilja a 6 hónap és 18 év közötti életkorú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetében az életkoron és testtömegén alapuló titrálási séma alkalmazása esetén hasonló a felnőtteknél leírt farmakokinetikai tulajdonságokkal.

Farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) összefüggések

A PK/PD összefüggések elemzése során kimutatták, hogy a szívfrekvencia csökkenése arányos az ivabradin és az S 18982 plazmakoncentráció növekedésével, napi kétszeri 15-20 mg-os adag mellett. Nagyobb dózis esetén a szívfrekvencia csökkenése már nem arányos az ivabradin plazmakoncentrációjával és platóérték elérése felé tart. Nagy ivabradin-koncentrációk mellett, ami akkor fordul elő, ha a CYP3A4 enzim erős gátlóval egyidejűleg adják, a szívfrekvencia rendkívüli mértékben lecsökkenhet, míg ennek kockázata a CYP3A4 enzim közepesen erős gátlói mellett

kisebb (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont). Az ivabradinra vonatkozó PK/PD összefüggés a 6 hónap és 18 év közötti, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél hasonló a felnőtteknél leírt PK/PD összefüggéssel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható. A hím és nőstény patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak ki fertilitást befolyásoló hatást. Vemhes állatokat az organogenezis szakában közel terápiás expozíciót jelentő dózissal kezelve a patkány magzatoknál a szívhibák nagyobb incidenciáját, nyulaknál pedig kis számban ectrodactyliás magzatokat észleltek.

Ivabradinnal (napi 2, 7 vagy 24 mg/kg-os adag) egy éven át kezelt kutyákon a retina működésének reverzibilis zavarát figyelték meg, az ocularis struktúrák károsodása nélkül. Ezek az adatok megfelelnek az ivabradin farmakológiai hatásának, amelynek alapja az ivabradin és retina hiperpolarizáció aktiválta I_h -áramának kölcsönhatása, mely nagyfokú hasonlóságot mutat a kardiális pacemaker-sejtek I_f -áramával.

Egyéb, hosszú távú ismételt dózis- és a karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel klinikailag jelentős eltéréseket.

A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

Az ivabradinnal kapcsolatos környezeti ártalmak értékelését az ERA-ra vonatkozó európai irányelvekkel összhangban végezték.

Ezeknek az értékeléseknek az eredményei alátámasztják az ivabradin környezeti ártalmainak hiányát és azt, hogy az ivabradin nem jelent veszélyt a környezetre nézve.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Vízmentes laktóz

Magnézium-sztearát (E470b)

Hidegduzzadó keményítő (kukorica)

Víztartalmú, kolloid szilícium-dioxid (E551)

Filmbevonat

Polivinil alkohol (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 4000

Talkum (E553b)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Ivabradine Accord filmtabletta alumínium/adagonként perforált alumínium buborékcsomagolásban, 14 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 84 × 1, 98 × 1, 100 × 1 vagy 112 × 1 db tablettát tartalmazó kiszerelésben kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen, fel nem használt gyógyszer, illetve hulladék anyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de
Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta

EU/1/17/1190/001

EU/1/17/1190/002

EU/1/17/1190/003

EU/1/17/1190/004

EU/1/17/1190/005

EU/1/17/1190/006

EU/1/17/1190/007

Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta

EU/1/17/1190/008

EU/1/17/1190/009

EU/1/17/1190/010

EU/1/17/1190/011

EU/1/17/1190/012

EU/1/17/1190/013

EU/1/17/1190/014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. május 22

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Egyesült Királyság

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Spanyolország

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56.,
1047, Budapest, Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta

Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta

ivabradin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ivabradin filmtablettánként (hidroklorid formájában)

7,5 mg ivabradin filmtablettánként (hidroklorid formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 × 1 db filmtabletta

28 × 1 db filmtabletta

56 × 1 db filmtabletta

84 × 1 db filmtabletta

98 × 1 db filmtabletta

100 × 1 db filmtabletta

112 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de
Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta

EU/1/17/1190/001	14 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/002	28 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/003	56 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/004	84 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/005	98 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/006	100 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/007	112 × 1 filmtabletta

Ivabradine Accord 7.5 mg filmtabletta

EU/1/17/1190/008	14 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/009	28 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/010	56 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/011	84 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/012	98 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/013	100 × 1 filmtabletta
EU/1/17/1190/014	112 × 1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ivabradine Accord 5 mg
Ivabradine Accord 7,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Accord 5 mg filmdoboz

Ivabradine Accord 7,5 mg filmdoboz

ivabradin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta ivabradin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. (Lásd 4. pont).

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ivabradine Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ivabradine Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ivabradine Accordot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ivabradine Accordot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ivabradine Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ivabradine Accord (ivabradin) az alábbi betegségek kezelésre szolgáló szívgyógyszer:

- Tünetekkel járó stabil angina pectorisz (ami mellkasi fájdalmat okoz) olyan felnőtt betegeknél, akiknek a pulzusa legalább 70 ütés percenként. Olyan felnőtt betegeknél alkalmazzák, akiknek a szervezete nem tudja elviselni a béta-blokkolóknak nevezett szívgyógyszereket, vagy akik nem szedhetik azokat. Alkalmazzák még béta-blokkolókkal kombinációban is olyan felnőtt betegeknél, akiknek a betegsége nem tartható teljesen kordában béta-blokkolóval.
- Idült (krónikus) szívelégtelenség olyan betegeknél, akik pulzusa legalább 75 ütés percenként. A szokásos kezeléssel (ide értve az ún. béta-blokkolókat) együtt alkalmazzák, vagy olyankor, ha a béta-blokkolók alkalmazása nem javasolt vagy a beteg azokat nem tolerálja.

A stabil angina pectorisz (amelyet általában anginának hívnak):

A stabil angina pectorisz a szívizom elégtelen oxigénellátása miatt fellépő szívbetegség. Általában 40-50 év körüli életkorban jelentkezik. Az angina leggyakoribb tünete a mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés. Az angina leginkább akkor lép fel, amikor a szív bizonyos helyzetekben gyorsabban ver, például fizikai vagy érzelmi megterhelés, hideg időjárás hatására vagy étkezést követően. Ez emeli a szívverések számát, ami mellkasi fájdalmat okozhat az anginában szenvedő betegeknél.

A krónikus szívelégtelenség:

A krónikus szívelégtelenség olyan szívbetegség, amelyben a szív nem képes elég vért pumpálni a test többi részébe. A szívelégtelenség leggyakoribb tünetei a légszomj, a fáradtság, a fáradékonyság és a bokaduzzanat.

Hogyan hat az Ivabradine Accord?

Az Ivabradine Accord percnként néhány ütéssel csökkenti a szívverések számát. Mérsékli a szív oxigénigényét, különösen abban a helyzetben, amikor az anginás roham felléphet. Így az Ivabradine Accord segít kontrollálni és csökkenteni az anginás rohamok számát. Továbbá, mivel a szapora pulzus hátrányos a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek szív működésére és életkilátásaira, az Ivabradine Accord specifikus pulzusszám-csökkentő hatása javítja ezeknek a betegeknek a szív működését és életkilátásait.

2. Tudnivalók az Ivabradine Accord alkalmazása előtt

Ne szedje az Ivabradine Accordot

- ha allergiás az ivabradinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nyugalmi állapotban a szívverése túl lassú (percnkénti 70 ütés alatt);
- ha kardiogén sokkban szenved (kórházban kezelik);
- ha szívritmuszavarban szenved;
- ha szívrohama van;
- ha nagyon alacsony a vérnyomása;
- ha instabil angina pectorisban szenved (ez a betegség súlyos formája terhelésre vagy terhelés nélkül is fellépő gyakori mellkasi fájdalommal);
- ha olyan szívelégtelenségben szenved, ami nemrégiben rosszabbodott;
- ha szívverését kizárólag pacemaker tartja fenn;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi: gombás fertőzések kezelésére szolgáló szerek (mint ketokonazol, itrakonazol), makrolid antibiotikumok (mint jozamicin, klaritromicin, telitromycin vagy eritromicin szájon át alkalmazva) vagy HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint nelfinavir, ritonavir) vagy nefazodon (depresszió kezelésére), vagy diltiazem, verapamil (magas vérnyomás vagy angina pectoris kezelésére);
- ha Ön gyermekvállalásra képes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert;
- ha terhes vagy próbálkozik a teherbe eséssel;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ivabradine Accord alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha szívritmuszavarban (mint pl. szabálytalan szívverés, szívdobogás-érzés, fokozódó mellkasi fájdalom) vagy tartós pitvarremegésben (a szabálytalan szívverés egyik fajtája) szenved, vagy ha az EKG-ja egy ún. hosszú QT-szindróma nevű rendellenességet mutat;
- amennyiben a következő tünetei vannak: fáradtság, szédülés, légszomj (ez túl lassú szív működés jele lehet);
- ha a pitvarfibrilláció tüneteitől szenved (nyugalomban mért, nyilvánvaló ok nélküli szokatlanul magas (110-nél több ütés percnként), vagy szabálytalan, nehezen mérhető pulzus);
- ha a közelmúltban szélütése (sztrókja) volt;
- ha vérnyomása nincs beállítva, különösen a vérnyomáscsökkentő-kezelés megváltoztatását követően;
- ha olyan szívelégtelenségben szenved, mely súlyos, vagy egy Tawara-szár-bloknak nevezett EKG rendellenességgel együtt van jelen;
- ha a szem ideghártyájának (retina) krónikus megbetegedésében szenved;
- ha közepesúlyos májműködési zavarban szenved;
- ha súlyos veseműködési zavarban szenved.

Az Ivabradine Accord szedése előtt vagy az alatt, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

Az Ivabradine Accord gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőkorúaknak nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az Ivabradine Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa kezelőorvosát, mert az Ivabradine Accord adagjának módosítására vagy ellenőrzésre lesz szükség.

- flukonazol (gombaellenes gyógyszer)
- rifampicin (antibiotikum)
- barbiturátok (alvászavarokra vagy epilepsziára)
- fenitoin (epilepsziára)
- *Hypericum perforatum* más néven orbáncfű (gyógynövénykezelés depresszióra)
- QT-szakasz megnyúlását okozó szerek (szívritmuszavarok vagy egyéb betegségek kezelésére):
 - kinidin, dizopiramid, ibutilid, szotalol, amiodaron (szívritmuszavarok kezelésére)
 - bepridil (angina pectorisz kezelésére)
 - bizonyos szorongás, szkizofrénia vagy egyéb elmezavar kezelésére való gyógyszerek (mint pl. pimozid, zipraszidon, szertindol)
 - malária elleni gyógyszerek (mint a meflokin vagy halofantrin)
 - intravénásan alkalmazott eritromicin (antibiotikum)
 - pentamidin (paraziták elleni gyógyszer)
 - ciszaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása – a gasztroözofageális reflux ellen)
- a vér káliumszintjét csökkentő vízhajtók (ödéma, magas vérnyomás kezelésére), pl. furoszemid, hidroklorotiazid, indapamid.

Az Ivabradine Accord egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal

Az Ivabradine Accord-kezelés alatt kerülje a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje az Ivabradine Accordot, ha terhes vagy terhességet tervez (lásd „Ne szedje a Ivabradine Accordot”). Ha terhes és Ivabradine Accordot szedett, forduljon orvoshoz.

Ne szedje az Ivabradine Accordot, ha fennáll az esélye, hogy teherbe eshet, hacsak nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert (lásd „Ne szedje az Ivabradine Accordot”).

Ne szedjen Ivabradine Accordot, ha szoptat (lásd „Ne szedje az Ivabradine Accordot”). Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mert a szoptatást abba kell hagyni, ha Ivabradine Accordot szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ivabradine Accord átmeneti fényfelvillanás jelenségeket okozhat (múló fényesség a látótérben, lásd „Lehetséges mellékhatások”). Amennyiben ez Önnél előfordul, gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor legyen óvatos, különösen éjszakai vezetéskor, amikor a fényerősség hirtelen változására lehet számítani.

Az Ivabradine Accord laktózt tartalmaz

Amennyiben tudomása van arról, hogy bizonyos cukorfajtákra érzékeny, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ivabradine Accordot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ivabradine Accordot étkezés közben kell bevenni. Ha Önt stabil angina pectorisz miatt kezelik.

A kezdő adag nem haladhatja meg a naponta 2-szer 5 mg Ivabradine Accordot. Amennyiben az angina tünetei Önnél továbbra is fennállnak, és a naponta kétszer 5 mg-os adagot jól tolerálta, az adag megemelhető. A tartósan szedett adag nem haladhatja meg a naponta kétszer 7,5 mg-ot. A megfelelő adagot az orvosa fogja Önnek felírni. A szokásos adag egy tabletta reggel és egy tabletta este. Néhány esetben (például időskorban) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel felet az 5 mg-os Ivabradine Accord tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is felet az 5 mg-os tablettából.

Ha Önt idült szívelégtelenség miatt kezelik

A szokásos javasolt kezdő adag naponta 2-szer 5 mg Ivabradine Accord, amelyet szükség esetén naponta kétszer 7,5 mg Ivabradine Accordra lehet emelni. A megfelelő adagot az orvos határozza meg. A szokásos adag egy tabletta reggel és egy tabletta este. Néhány esetben (például időskorban) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel felet az 5 mg-os Ivabradine Accord tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is felet az 5 mg-os tablettából.

Ha az előírtnál több Ivabradine Accordot vett be

Ivabradine Accord nagy dózisa légszomjat és fáradtságot okozhat, mivel a szív működése túlságosan lelassul. Amennyiben ez előfordul, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni az Ivabradine Accord filmtablettát

Ha elfelejtette bevenni az Ivabradine Accord filmtablettát, a következő adagot a megszokott időben vegye be!

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A buborékföliára nyomtatott naptár segítségével nyomon követheti, hogy mikor vette be utoljára az Ivabradine Accordot.

Ha idő előtt abbahagyja az Ivabradine Accord szedését

Az angina és a krónikus szívelégtelenség általában egész életen át tartó kezelést igényelnek, ezért kizárólag orvosa tanácsára hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését.

Ha az Ivabradine Accord alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy gyengének érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások felsorolása az alábbi gyakorisági felosztást követi:

nagyon gyakori (10 betegből 1-nél több beteget érinthet)

gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A gyógyszer leggyakoribb mellékhatásai dóziszfüggők és összefüggésben állnak annak hatásmechanizmusával.

Nagyon gyakori:

Fényfelvillanás jelenségek (rövid, erőteljes fényfelvillanások, amelyet a leggyakrabban a fényerősség változása vált ki). Ezeket a jelenségeket fényudvarként, színes villanásokként, széteső vagy

többszörös képekként is leírhatják. Általában a kezelés első két hónapjában jelentkeznek, ezt követően ismétlődhetnek, és a kezelés alatt vagy után megszűnnek.

Gyakori:

A szív működés megváltozása (a szívverés lassulása, a szívdobogás kóros érzékelése). Főként a kezelés első 2-3 hónapjában jelentkeznek.

Egyéb mellékhatásokat is jelentettek:

Gyakori:

A szív szabálytalan, gyors összehúzódása, rendellenes szívdobogásérzés, ingadozó vérnyomás, fejfájás, szédülés, homályos (ködös) látás.

Nem gyakori:

Szívdobogás-érzés, a vártnál korábban jelentkező szívütések (extraszisztolék), hányinger, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, szédülés, nehézlégzés, izomgörcsök, a laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek változása: a vérben túl sok húgysav, túl sok ún. eozinofil sejt (a fehérvérsejtek egy típusa), illetve túl sok kreatinin (az izmok bomlásterméke) található, bőrkiütés, az arc, a nyelv vagy a torok légzési vagy nyelési nehezítettséggel járó duzzanata (ún. angioödéma), alacsony vérnyomás, ájulás, fáradtság, gyengeség, EKG eltérések, kettős látás, látásromlás.

Ritka:

Csalánkiütés, viszketés, bőrpír, rosszullét.

Nagyon ritka:

Szívritmuszavar.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről orvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ivabradine Accordot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”) ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ivabradine Accord?

- A készítmény hatóanyaga az ivabradin (hidroklorid formájában).
Ivabradine Accord 5 mg: 5 mg ivabradin filmtablettánként, hidroklorid formájában.
Ivabradine Accord 7,5 mg: 7,5 mg ivabradin filmtablettánként, hidroklorid formájában

- Egyéb összetevők:
Mag: vízmentes laktóz, magnézium-sztearát (E470b), hidegenduzzadó keményítő (kukorica), víztartalmú kolloid szilícium-dioxid (E 551);
Filmbevonat: polivinil alkohol (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 4000, talkum (E553b), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Milyen az Ivabradine Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ivabradine Accord 5 mg filmtabletta lazac színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán felezővonallal ellátott filmtabletta, egyik oldalán „FK”, a másik oldalán „2” mélynyomással.

Az Ivabradine Accord 7,5 mg filmtabletta lazac színű, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „FK”, a másik oldalán „1” mélynyomással.

14 × 1, 28 × 1, 56 × 1, 84 × 1, 98 × 1, 100 × 1 vagy 112 × 1 db tablettát tartalmazó, alumínium/adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,

Spanyolország

Gyártó:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Egyesült Királyság

vagy

Laboratori Fundació Dau

C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona, Spanyolország

vagy

Wessling Hungary Kft.

Fóti út 56.,
1047, Budapest, Magyarország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: HH/ÉÉÉÉ

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.