

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete
Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete:

Duguljaste, bijele tablete dimenzija 4,8 x 8,8 mm, koje imaju razdjelni urez s jedne strane i na oba ruba. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete:

Okrugla, bijela do bjelkasta tableta promjera 7,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris u odraslih bolesnika s bolešću koronarnih arterija s normalnim sinusnim ritmom i srčanom frekvencijom ≥ 70 otkucaja u minuti. Ivabradin je indiciran:

- u odraslih bolesnika koji ne podnose beta-blokatore ili u kojih postoji kontraindikacija za njihovu primjenu
- ili
- u kombinaciji s beta-blokatorima u bolesnika u kojih bolest nije dovoljno dobro kontrolirana optimalnom dozom beta-blokatora.

Liječenje kroničnog zatajivanja srca

Ivabradin je indiciran kod kroničnog zatajivanja srca NYHA stupnja II – IV sa sistoličkom disfunkcijom, u odraslih bolesnika u sinusnom ritmu kojima je srčana frekvencija ≥ 75 otkucaja u minuti, u kombinaciji sa standardnom terapijom uključujući beta-blokatore ili kada je terapija beta-blokatorima kontraindicirana ili se ne podnosi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris

Preporučuje se da se odluka o početku liječenja ili titriranju doze donese temeljem serijskog mjerenja srčane frekvencije putem EKG-a ili 24-satnog ambulantnog mjerenja.

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

Doza održavanje ne smije prelaziti 7,5 mg dvaput na dan.

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

Osim toga, prekid liječenja treba razmotriti kada postoji samo ograničen odgovor s obzirom na simptome i kada se ne postigne klinički značajno smanjenje srčane frekvencije u mirovanju unutar tri mjeseca.

Ako tijekom liječenja srčana frekvencija padne ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju ili u bolesnika nastupe simptomi povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora titrirati naniže, uključujući najnižu dozu od 2,5 mg dvaput na dan (polovica tablete od 5 mg dvaput na dan). Nakon smanjenja doze treba pratiti srčanu frekvenciju (vidjeti dio 4.4). Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija ostane ispod 50/min ili ako su simptomi bradikardije i dalje prisutni unatoč smanjenju doze.

Liječenje kroničnog zatajivanja srca

Liječenje treba započeti samo u bolesnika sa stabilnim zatajivanjem srca.

Preporučuje se da liječnik koji provodi liječenje ima iskustva s liječenjem kroničnog zatajivanja srca. Uobičajena preporučena početna doza ivabradina je 5 mg dvaput na dan. Doza se nakon dva tjedna liječenja može povećati na 7,5 mg dvaput na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno iznad 60 otkucaja u minuti ili smanjiti na 2,5 mg dvaput na dan (polovica tablete od 5 mg dvaput na dan) ako je srčana frekvencija u mirovanju stalno ispod 50 otkucaja u minuti ili ako nastupe simptomi povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija. Ako je srčana frekvencija između 50 i 60 otkucaja u minuti, potrebno je održavati dozu od 5 mg dvaput na dan.

Ako tijekom liječenja srčana frekvencija uporno pada ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju ili ako u bolesnika nastupe simptomi povezani s bradikardijom, doza se mora titrirati na sljedeću nižu u bolesnika koji primaju 7,5 mg dvaput na dan ili 5 mg dvaput na dan. Ako je srčana frekvencija stalno iznad 60 otkucaja u minuti u mirovanju, doza se može titrirati na sljedeću višu dozu u bolesnika koji uzimaju 2,5 mg dvaput na dan ili 5 mg dvaput na dan.

Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija ostaje ispod 50/min ili ako simptomi bradikardije ne prolaze (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi od 75 ili više godina treba razmotriti nižu početnu dozu (2,5 mg dvaput na dan, tj. polovicu tablete od 5 mg dvaput na dan) prije povišenja doze, ako je to potrebno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s insuficijencijom bubrega i klirensom kreatinina iznad 15 ml/min (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 15 ml/min. Ivabradin stoga treba primjenjivati uz oprez u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je oprez kada se ivabradin primjenjuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena ivabradina kontraindicirana je u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom jer nije ispitivan u toj populaciji i predviđa se veliko povećanje sistemske izloženosti lijeku (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci u liječenju kroničnog zatajenja srca opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Nisu dostupni podaci za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris.

Način primjene

Tablete se moraju uzimati peroralno dvaput na dan, tj. jedanput ujutro i jedanput navečer, uz obroke (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Srčana frekvencija u mirovanju prije liječenja ispod 70 otkucaja u minuti
- Kardiogeni šok
- Akutni infarkt miokarda
- Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg)
- Teška insuficijencija jetre
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinusatrijski blok
- Nestabilno ili akutno zatajenje srca
- Bolesnici s ugrađenim elektrostimulatorom (broj otkucaja srca ovisi isključivo o elektrostimulatoru)
- Nestabilna angina
- AV-blok 3. stupnja
- Primjena u kombinaciji sa snažnim inhibitorima citokroma P450 3A4, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, peroralni eritromicin, jozamicin, telitromicin), inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)
- Primjena u kombinaciji s verapamilom ili diltiazemom – umjerenim inhibitorima CYP3A4 koji smanjuju srčanu frekvenciju (vidjeti dio 4.5)
- Trudnoća, dojenje i žene reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće kontracepcijske mjere (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izostanak koristi za kliničke ishode u bolesnika sa simptomatskom kroničnom stabilnom anginom pektoris

Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris jer nema koristi s obzirom na kardiovaskularne ishode, npr. infarkt miokarda ili smrt zbog kardiovaskularnih uzroka (vidjeti dio 5.1).

Mjerenje srčane frekvencije

Budući da srčana frekvencija može značajno fluktuirati tijekom vremena, treba razmotriti provođenje serijskog mjerenja srčane frekvencije putem EKG-a ili ambulatnog 24-satnog mjerenja kod određivanja srčane frekvencije u mirovanju prije početka liječenja ivabradinom, kao i u bolesnika koji već uzimaju ivabradin kada se razmatra titriranje doze. To se odnosi i na bolesnike s niskom srčanom frekvencijom, osobito kada ona padne ispod 50 otkucaja u minuti ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Srčane aritmije

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

Bolesnici koji se liječe ivabradinom imaju povećan rizik od razvoja fibrilacije atrijske (vidjeti dio 4.8). Fibrilacija atrijske češće je zabilježena u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron ili snažne antiaritmike skupine I. Preporučuje se redovita klinička kontrola bolesnika koji se liječe ivabradinom zbog mogućeg razvoja fibrilacije atrijske (perzistentne ili paroksizmalne), koja treba uključivati i EKG praćenje ako je to klinički indicirano (npr. u slučaju pogoršanja angine, palpitacija, nepravilnog pulsa). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome fibrilacije atrijske te savjetovati da se obrate svom liječniku ako se oni pojave.

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

Bolesnike s kroničnim zatajivanjem srca koji imaju intraventrikulske poremećaje provođenja (blok lijeve grane, blok desne grane) i ventrikulsku disinkroniju treba pažljivo pratiti.

Primjena u bolesnika sa AV-blokom 2. stupnja

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

Primjena u bolesnika s niskom srčanom frekvencijom

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

Ako tijekom liječenja srčana frekvencija u mirovanju stalno pada ispod 50 otkucaja u minuti ili ako se u bolesnika pojave simptomi povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora titrirati na sljedeću nižu dozu, a liječenje se mora prekinuti ako frekvencija u mirovanju ostaje ispod 50/min ili ako simptomi bradikardije ne prolaze (vidjeti dio 4.2).

Kombinacija s blokatorima kalcijevih kanala

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

Kronično zatajivanje srca

Zatajivanje srca mora biti stabilno prije nego što se počne razmatrati liječenje ivabradinom. Ivabradin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s zatajivanjem srca stupnja IV prema NYHA funkcijskoj klasifikaciji zbog ograničene količine podataka u toj populaciji.

Moždani udar

Primjena ivabradina ne preporučuje se neposredno nakon moždanog udara jer nema kliničkih podataka o primjeni u tim situacijama.

Vidna funkcija

Ivabradin utječe na funkciju mrežnice. Nema dokaza da dugotrajno liječenje ivabradinom ima toksičan učinak na mrežnicu (vidjeti dio 5.1). U slučaju neočekivanog pogoršanja vida, treba razmotriti prestanak liječenja ivabradinom. Potreban je oprez u bolesnika koji imaju *retinitis pigmentosa*.

Bolesnici s hipotenzijom

Ograničeni su podaci o primjeni u bolesnika s blagom do umjerenom hipotenzijom, pa ivabradin u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez. Ivabradin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oblikom hipotenzije (krvni tlak < 90/50 mmHg) (vidjeti dio 4.3).

Fibrilacija atrijske – srčane aritmije

Nema dokaza o riziku od (prekomjerne) bradikardije pri povratku u sinusni ritam kod farmakološke kardioverzije u bolesnika koji se liječe ivabradinom. Međutim, s obzirom da nema mnogo podataka, provođenje elektrokardioverzije koja nije hitna može se razmotriti 24 sata nakon posljednje doze ivabradina.

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

Treba izbjegavati primjenu ivabradina u bolesnika s QT-sindromom ili onih koji se liječe lijekovima koji produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.5). Ako se ta kombinacija pokaže neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju.

Smanjenje srčane frekvencije, poput onoga koje uzrokuje ivabradin, može pogoršati produljenje QT-interval, što može dovesti do teških aritmija, osobito *torsade de pointes*.

Hipertenzivni bolesnici kojima je potrebno prilagoditi terapiju za krvni tlak

Kada se prilagođava terapija za krvni tlak u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca liječenih ivabradinom, potrebno je kontrolirati krvni tlak u odgovarajućim intervalima (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena se ne preporučuje

Lijekovi koji produljuju QT-interval

- Kardiovaskularni lijekovi koji produljuju QT-interval (npr. kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Nekardiovaskularni lijekovi koji produljuju QT-interval (npr. pimoqid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenski eritromicin).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ivabradina s kardiovaskularnim i ostalim lijekovima koji produljuju QT-interval jer se produljenje QT-interval može pogoršati uslijed usporavanja srčane frekvencije. Ako se ta kombinacija čini neophodnom, potrebno je pažljivo pratiti srčanu funkciju (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena uz oprez

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

Hipokalijemija može povećati rizik od aritmije. Budući da ivabradin može uzrokovati bradikardiju, posljedična kombinacija hipokalijemije i bradikardije predstavlja predisponirajući faktor za nastup teških aritmija, osobito u bolesnika sa sindromom dugog QT-interval, neovisno o tome je li on urođen ili uzrokovan lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Ivabradin se metabolizira jedino putem CYP3A4 i vrlo je slab inhibitor tog citokroma. Pokazalo se da ivabradin ne utječe na metabolizam i plazmatske koncentracije drugih supstrata CYP3A4 (blagih, umjerenih i jakih inhibitora). Inhibitori i induktori CYP3A4 mogu stupiti u interakciju s ivabradinom i u klinički značajnoj mjeri utjecati na njegov metabolizam i farmakokinetiku. U ispitivanjima interakcije između lijekova utvrđeno je da inhibitori CYP3A4 povećavaju koncentraciju ivabradina u plazmi, dok je induktori smanjuju. Povećane koncentracije ivabradina u plazmi mogu biti povezane s rizikom od prekomjerne bradikardije (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Potentni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, peroralni eritromicin, jozamicin, telitromicin),

inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Snažni inhibitori CYP3A4 - ketokonazol (200 mg jedanput na dan) i jozamicin (1 g dvaput na dan) povećali su srednju vrijednost izloženosti ivabradinu u plazmi za 7 do 8 puta.

Umjereni inhibitori CYP3A4

Ispitivanja specifičnih interakcija u zdravih dobrovoljaca i bolesnika pokazala su da je kombinacija ivabradina i diltiazema ili verapamila (lijekova koji usporavaju srčanu frekvenciju) povećala izloženost ivabradinu (povećanje AUC-a za dva do tri puta) te dodatno usporila srčanu frekvenciju za 5 otkucaja u minuti. Istodobna primjena ivabradina s tim lijekovima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Izloženost ivabradinu povećala se za dva puta nakon njegove primjene istodobno sa sokom od grejpa. Stoga treba izbjegavati konzumiranje soka od grejpa.

Istodobna primjena uz mjere opreza

Umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena ivabradina s drugim umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. flukonazolom) može se razmotriti u početnoj dozi od 2,5 mg dvaput na dan ako je srčana frekvencija u mirovanju veća od 70/min, uz praćenje frekvencije srca.

Induktori CYP3A4

Induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [gospina trava]) mogu smanjiti izloženost ivabradinu i njegovu aktivnost. Istodobna primjena lijekova koji induciraju CYP3A4 može zahtijevati prilagodbu doze ivabradina. Pokazalo se da kombinacija ivabradina u dozi od 10 mg dvaput na dan s gospinom travom smanjuje AUC ivabradina na polovicu. Tijekom liječenja ivabradinom treba ograničiti uzimanje gospine trave.

Drugi lijekovi u istodobnoj primjeni

Ispitivanja specifičnih interakcija pokazala su da sljedeći lijekovi nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku i farmakodinamiku ivabradina: inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibitori HMG-CoA reduktaze (simvastatin), dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, lacidipin), digoksin i varfarin. Osim toga, ivabradin nije klinički značajno utjecao na farmakokinetiku simvastatina, amlodipina i lacidipina, na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina i varfarina te na farmakodinamiku acetilsalicilatne kiseline.

U pivotalnim kliničkim ispitivanjima faze III, sljedeći su se lijekovi rutinski primjenjivali s ivabradinom bez vidljivih sigurnosnih problema: inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antagonisti angiotenzina II, beta-blokatori, diuretici, antagonisti aldosterona, kratkodjelujući i dugodjelujući nitrati, inhibitori HMG-CoA reduktaze, fibrati, inhibitori protonske pumpe, oralni antidijabetici, acetilsalicilatna kiselina i drugi antitrombotični lijekovi

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Ta su ispitivanja pokazala embriotoksične i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Stoga je ivabradin kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se ivabradin izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je ivabradin kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3). Žene kojima je potrebno liječenje ivabradinom moraju prestati dojit i odabrati drugi način hranjenja djeteta.

Plodnost

Ispitivanja nisu pokazala učinke na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivabradin nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost rada sa strojevima.

Provedeno je specifično ispitivanje kako bi se ocijenio mogući utjecaj ivabradina na sposobnost upravljanja vozilima u zdravih dobrovoljaca, a u kojem nije primijećen nikakav učinak na tu sposobnost. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi smanjene sposobnosti upravljanja vozilima zbog vidnih simptoma. Ivabradin može uzrokovati prolazne svjetlosne fenomene, pretežno u obliku fosfena (vidjeti dio 4.8). Kada bolesnik upravlja vozilom ili radi sa strojevima u situacijama u kojima su moguće iznenadne promjene intenziteta svjetlosti, osobito tijekom noćne vožnje, treba voditi računa o mogućem nastupu takvih svjetlosnih fenomena.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene su sljedeće nuspojave, koje su razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često	eozinofilija
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	hiperuricemija
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, obično tijekom prvog mjeseca liječenja
	manje često*	omaglica, potencijalno povezana s bradikardijom
Poremećaji oka	vrlo često	svjetlosni fenomeni (fosfeni)
	često	zamagljen vid
	manje često*	diplopija oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	manje često	vertoglavica

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam
Srčani poremećaji	često	bradikardija AV blok 1. stupnja (produljen PQ-interval na EKG-u) ventrikulske ekstrasistole fibrilacija atriya
	manje često	palpitacije supraventrikulske ekstrasistole prolongiran QT interval u EKG-u
	vrlo rijetko	AV blok 2. i 3. stupnja sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	često	nekontroliran krvni tlak
	manje često*	hipotenzija, potencijalno povezana s bradikardijom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	manje često	dispneja
Poremećaji probavnog sustava	manje često	mučnina konstipacija proljevanje bol u abdomenu*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često*	angioedem osip
	rijetko*	eritem svrbež urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	mišićni spazmi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	povišena vrijednost kreatinina u krvi
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često*	astenija, potencijalno povezana s bradikardijom umor, potencijalno povezan s bradikardijom
	rijetko*	malaksalost, potencijalno povezana s bradikardijom

*Učestalost izračunata na temelju kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh prijava

Opis odabranih nuspojava

Svjetlosni fenomeni (fosfeni)

Svjetlosni fenomeni (fosfeni) prijavljeni su u 14,5% bolesnika, a opisani su kao prolazna pojačana svjetlost u ograničenom dijelu vidnog polja. Obično ih izazivaju iznenadne promjene intenziteta svjetlosti. Fosfeni se također mogu opisati kao aureola, rastavljanje slike (stroboskopski ili kaleidoskopski učinak), jarka obojena svjetlost ili višestruke slike (mrežnična perzistencija). Fosfeni obično nastupaju unutar prva dva mjeseca liječenja, nakon čega se mogu opetovano javljati. Općenito je prijavljeno da su fosfeni bili blagog do umjerenog intenziteta. Svi su se fosfeni povukli tijekom ili nakon liječenja, a većina od njih (77,5%) tijekom liječenja. Manje od 1% bolesnika mijenjalo je svoju svakodnevnu rutinu ili prekinulo liječenje zbog fosfena.

Bradikardija

Bradikardija je prijavljena u 3,3% bolesnika, osobito unutar prva 2 do 3 mjeseca nakon uvođenja liječenja. U 0,5% bolesnika zabilježena je teška bradikardija uz 40 ili manje otkucaja u minuti.

Fibrilacija atriya

U ispitivanju SIGNIFY, fibrilacija atriya zabilježena je u 5,3% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 3,8% u skupini koja je primala placebo. Analiza objedinjenih podataka iz svih dvostruko

slijepih kontroliranih kliničkih ispitivanja faze II/III koja su trajala najmanje 3 mjeseca i uključivala više od 40 000 bolesnika pokazala je da je incidencija fibrilacije atrijske bila 4,86% u bolesnika liječenih ivabradinom u usporedbi s 4,08% u kontrolnim skupinama, što odgovara omjeru hazarda od 1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

Povišeni krvni tlak

U ispitivanju SHIFT veći je broj bolesnika liječenih ivabradinom (7,1%) doživio epizode povišenog krvnog tlaka u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (6,1%). Te su se epizode najčešće javile ubrzo nakon prilagodbe terapije za krvni tlak, bile su prolazne i nisu utjecale na terapijski učinak ivabradina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

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

Zbrinjavanje

Tešku bradikardiju treba liječiti simptomatski u specijaliziranom okruženju. U slučaju bradikardije praćene slabom hemodinamičkom tolerancijom, može se razmotriti simptomatsko liječenje koje uključuje intravensku primjenu stimulatora beta-adrenergičnih receptora, kao što je izoprenalin. Ako je potrebno, može se uvesti privremena elektrostimulacija srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, ostali lijekovi koji djeluju na srce, ATK
oznaka: C01EB17

Mehanizam djelovanja

Ivabradin je lijek za usporavanje srčane frekvencije, a djeluje selektivnom i specifičnom inhibicijom I_f struje predvodnika srčanog ritma, koji kontrolira spontanu diastoličku depolarizaciju u sinusnom čvoru i regulira srčanu frekvenciju. Učinci na srce odnose se specifično na sinusni čvor, a nema učinka na intraatrijsko, atrioventrikulsko ili intraventrikulsko vrijeme provođenja, niti na kontraktilnost miokarda ili ventrikulsku repolarizaciju.

Također, postoji mogućnost interakcije ivabradina sa I_h strujom mrežnice, koja je vrlo slična srčanoj I_f struji. Ona sudjeluje u vremenskoj rezoluciji vidnog sustava, skraćujući odgovor mrežnice na jake svjetlosne podražaje. U okolnostima s prisutnim okidačima (npr. brze svjetlosne promjene), djelomična inhibicija I_h struje ivabradinom u pozadini je svjetlosnih fenomena koje bolesnici mogu povremeno doživjeti. Svjetlosni fenomeni (fosfeni) opisuju se kao prolazno pojačana svjetlost u ograničenom dijelu vidnog polja (vidjeti dio 4.8).

Farmakodinamički učinci

U ljudi je glavno farmakodinamičko svojstvo ivabradina specifično usporavanje srčane frekvencije koje ovisi o dozi. Analiza usporenja srčane frekvencije uz doze do 20 mg dvaput na dan ukazuje na

postojanje trenda prema plato učinku, što se slaže sa smanjenim rizikom od teške bradikardije, uz manje od 40/min (vidjeti dio 4.8).

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

- u kliničkim ispitivanjima elektrofiziologije, ivabradin nije imao učinka na atrioventrikulsko ili intraventrikulsko vrijeme provođenja niti na korigirane QT-intervale;
- u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] između 30 i 45%), ivabradin nije imao nikakav štetan učinak na LVEF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Antianginozna i antiishemijska djelotvornost ivabradina ispitana je u pet dvostruko slijepih, randomiziranih ispitivanja (tri u odnosu na placebo, a po jedno u odnosu na atenolol i amlodipin). U tim je ispitivanjima sudjelovalo ukupno 4111 bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris, od kojih je njih 2617 primalo ivabradin.

Pokazalo se da je ivabradin u dozi od 5 mg dvaput na dan utjecao na parametre testa fizičkog opterećenja unutar 3 – 4 tjedna liječenja. Djelotvornost je potvrđena s dozom od 7,5 mg dvaput na dan. Napose, dodatna korist u odnosu na dozu od 5 mg dvaput na dan utvrđena je u referentom kontroliranom ispitivanju u odnosu na atenolol: ukupno trajanje fizičkog opterećenja pri najnižoj koncentraciji lijeka povećalo se za oko 1 minutu nakon mjesec dana liječenja dozom od 5 mg dvaput na dan, a dodatno se popravilo za gotovo 25 sekundi nakon dodatnog 3-mjesečnog razdoblja s ubrzanom titracijom na 7,5 mg dvaput na dan. U tom su ispitivanju potvrđeni antianginozni i antiishemijski korisni učinci ivabradina u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Djelotvornost doza od 5 i 7,5 mg dvaput na dan bila je dosljedna u svim ispitivanjima učinaka na parametre testa fizičkog opterećenja (ukupno trajanje fizičkog opterećenja, vrijeme do ograničavajuće angine, vrijeme do nastupa angine te vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm) te je bila povezana sa smanjenjem stope napadaja angine za približno 70%. Režim primjene ivabradina dvaput na dan doveo je do ujednačene djelotvornosti tijekom 24 sata.

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom s 889 bolesnika, primjena ivabradina uz postojeću terapiju atenololom u dozi od 50 mg jedanput na dan pokazala je dodatnu djelotvornost na sve parametre testa opterećenja pri najnižoj koncentraciji (12 sati nakon peroralne primjene).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom sa 725 bolesnika, primjena ivabradina uz postojeću terapiju amlodipinom u dozi od 10 mg jedanput na dan nije povećala djelotvornost pri najnižoj koncentraciji (12 sati nakon peroralne primjene), dok je pri vršnoj koncentraciji (3 – 4 sata nakon peroralne primjene) uočena dodatna djelotvornost.

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom s 1277 bolesnika, primjena ivabradina uz postojeću terapiju amlodipinom u dozi od 5 mg jedanput na dan ili nifedipinom GITS (gastrointestinalni terapijski sustav) u dozi od 30 mg jedanput na dan pokazala je statistički značajnu dodatnu djelotvornost u odgovoru na liječenje (koji se definirao kao smanjenje za najmanje 3 napadaja angine na tjedan i/ili produljenje vremena do depresije ST-segmenta od 1 mm za najmanje 60 sekundi za vrijeme testa opterećenja) pri najnižoj koncentraciji lijeka (12 sati nakon peroralne primjene ivabradina) tijekom 6 tjedana liječenja (omjer izgleda [OR] = 1,3; 95% CI [1,0 – 1,7]; p = 0,012). U sekundarnim mjerama ishoda – parametrima testa opterećenja, ivabradin nije pokazao dodatnu djelotvornost pri najnižoj koncentraciji lijeka, dok je pri vršnoj koncentraciji (3 - 4 sata nakon peroralne primjene ivabradina) uočena dodatna djelotvornost.

Djelotvornost ivabradina bila je potpuno održana tijekom razdoblja liječenja od 3 do 4 mjeseca u ispitivanjima djelotvornosti. Nije bilo dokaza pojave farmakološke tolerancije (gubitka djelotvornosti) tijekom liječenja niti povratnih fenomena nakon naglog prekida liječenja. Antianginozni i

antiishemijski učinci ivabradina bili su praćeni o dozi ovisnim usporavanjem srčane frekvencije te značajnim smanjenjem umnoška srčane frekvencije i sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju i tijekom fizičkog napora. Učinci na krvni tlak i periferni vaskularni otpor bili su minorni i nisu bili klinički značajni.

U bolesnika liječenih ivabradinom najmanje godinu dana (n= 713) zabilježeno je održano smanjenje srčane frekvencije. Nije opažen utjecaj na metabolizam glukoze ni lipida.

Antianginozna i antiishemijska djelotvornost ivabradina očuvana je u bolesnika sa šećernom bolešću (n=457) uz sličan sigurnosni profil kao i u cjelokupnoj populaciji.

Veliko ispitivanje ishoda pod nazivom BEAUTIFUL provedeno je u 10 917 bolesnika s bolešću koronarnih arterija i disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF < 40%) koji su primali optimalnu osnovnu terapiju, pri čemu je 86,9% bolesnika primalo beta-blokatore. Glavni kriterij za djelotvornost bio je kompozitni i je obuhvaćao smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, hospitalizaciju zbog akutnog infarkta miokarda ili hospitalizaciju zbog nastupa ili pogoršanja postojećeg srčanog zatajivanja. Ispitivanje nije pokazalo razlike u primarnom kompozitnom ishodu između skupine liječene ivabradinom i one koja je primala placebo (relativan rizik ivabradin:placebo = 1,00; p = 0,945).

U *post-hoc* analizi podskupine bolesnika sa simptomatskom anginom u trenutku randomizacije (n = 1507) nisu utvrđeni sigurnosni signali povezani sa smrću zbog kardiovaskularnih uzroka te hospitalizacijom zbog akutnog infarkta miokarda ili zatajivanja srca (12,0% uz ivabradin naspram 15,5% uz placebo, p = 0,05).

Veliko ispitivanje ishoda pod nazivom SIGNIFY, provedeno je u 19 102 bolesnika s bolešću koronarnih arterija bez kliničkog zatajivanja srca (LVEF > 40%), koji su primali optimalnu osnovnu terapiju. Koristila se terapijska shema koja je uključivala doze više od odobrenih (početna doza od 7,5 mg dvaput na dan [5 mg dvaput na dan ako je dob ≥ 75 godina] i titracija do 10 mg dvaput na dan). Glavni kriterij za djelotvornost bio je kompozitni i obuhvaćao je smrt zbog kardiovaskularnih uzroka ili infarkt miokarda bez smrtnog ishoda. Ispitivanje nije pokazalo razliku u stopi primarne kompozitne mjere ishoda u skupini liječenoj ivabradinom u odnosu na onu koja je primala placebo (relativan rizik ivabradin:placebo = 1,08; p = 0,197). Bradikardija je prijavljena u 17,9% bolesnika koji su uzimali ivabradin (2,1% u skupini koja je primala placebo). Verapamil, diltiazem ili snažne inhibitore CYP3A4 je tijekom ispitivanja primalo 7,1% bolesnika.

Malo statistički značajno povećanje u primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda zabilježeno je u unaprijed specificiranoj podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja imali anginu pektoris CCS (*Canadian Cardiovascular Society*) klase II ili više (n = 12 049) (godišnje stope: 3,4% naspram 2,9%: relativan rizik ivabradin:placebo = 1,18, p = 0,018), ali ne i u podskupini cjelokupne populacije bolesnika s anginom pektoris CCS klase ≥ I (n = 14 286) (relativan rizik ivabradin:placebo = 1,11, p = 0,110).

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

Ispitivanje SHIFT bilo je veliko multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje ishoda provedeno s 6505 odraslih bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca (u trajanju od ≥ 4 tjedana) NYHA stupnja II – IV, smanjenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF ≤ 35%) i srčanom frekvencijom u mirovanju ≥ 70/min.

Bolesnici su primali standardno liječenje, uključujući beta-blokatore (89%), ACE inhibitore i/ili antagoniste angiotenzina II (91%), diuretike (83%) i antagoniste aldosterona (60%). U skupini liječenoj ivabradinom, 67% bolesnika bilo je liječeno dozom od 7,5 mg dvaput na dan. Medijan trajanja praćenja iznosio je 22,9 mjeseci. Liječenje ivabradinom bilo je povezano s prosječnim smanjenjem srčane frekvencije za 15 otkucaja u minuti od početnih 80 otkucaja u minuti. Razlika u srčanom frekvenciji između skupine liječene ivabradinom i one koja je primala placebo iznosila je 10,8 otkucaja u minuti nakon 28 dana, 9,1 otkucaja u minuti nakon 12 mjeseci i 8,3 otkucaja u minuti nakon 24 mjeseca.

Ovo ispitivanje pokazalo je klinički i statistički značajno smanjenje relativnog rizika od 18% za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnih uzorka i

hospitalizaciju zbog pogoršanja zatajivanja srca (omjer hazarda: 0,82; 95% CI [0,75; 0,90]; $p < 0,0001$), što je postalo primjetno unutar 3 mjeseca od početka liječenja. Smanjenje apsolutnog rizika iznosilo je 4,2%. Rezultati vezani za primarnu mjeru ishoda uglavnom su posljedica ishoda zatajivanja srca, hospitalizacije zbog pogoršanja zatajivanja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 4,7%) i smrti zbog zatajivanja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 1,1%).

Učinak liječenja na primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine pojedinačne sastavnice i sekundarne mjere ishoda

	Ivabradin (N = 3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Omjer hazarda [95% CI]	p- vrijednost
Primarna kompozitna mjera ishoda	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Sastavnice kompozitne mjere ishoda:				
– smrt zbog kardiovaskularnih uzroka	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
– hospitalizacija zbog pogoršanja zatajivanja srca	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Ostale sekundarne mjere ishoda				
– smrt zbog bilo kojeg uzroka	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
– smrt zbog zatajivanja srca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
– hospitalizacija zbog bilo kojeg 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

Smanjenje primarne mjere ishoda zabilježeno je dosljedno bez obzira na spol, NYHA stupanj, zatajivanje srca ishemijske ili neishemijske etiologije te šećernu bolest ili hipertenziju u anamnezi.

U podskupini bolesnika sa srčanom frekvencijom ≥ 75 /min ($n = 4150$) zabilježeno je izraženije smanjenje primarne kompozitne mjere ishoda od 24% (omjer hazarda: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85]; $p < 0,0001$) i ostalih sekundarnih mjera ishoda, uključujući smrt zbog bilo kojeg uzroka (omjer hazarda: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96]; $p = 0,0109$) i smrt zbog kardiovaskularnih uzroka (omjer hazarda: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97]; $p = 0,0166$). U toj je podskupini bolesnika sigurnosni profil ivabradina jednak profilu u cjelokupnoj populaciji.

Primijećen je značajan učinak na primarnu kompozitnu mjeru ishoda u cjelokupnoj skupini bolesnika koji su primali beta-blokatore (omjer hazarda: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). U podskupini bolesnika kojima je srčana frekvencija bila ≥ 75 /min i koji su primali preporučenu ciljnu dozu beta blokatora nije primijećena statistički značajna korist za primarnu kompozitnu mjeru ishoda (omjer hazarda: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) niti ostale sekundarne mjere ishoda, uključujući hospitalizaciju zbog pogoršanja zatajivanja srca (omjer hazarda: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) ili smrt zbog zatajenja srca (omjer hazarda: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]).

Zabilježeno je značajno poboljšanje NYHA stupnja kod posljednje zabilježene vrijednosti: poboljšanje je zabilježeno u 887 (28%) bolesnika liječenih ivabradinom naspram 776 (24%) bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,001$).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 97 bolesnika, podaci prikupljeni tijekom specifičnih oftalmoloških pretraga s ciljem utvrđivanja funkcije sustava čunjića i štapića te ascendentnog vidnog puta (npr. elektoretinogram, statička i kinetička perimetrija, opažanje

boja, oštrina vida), nisu ukazali na toksično djelovanje ivabradina na mrežnicu u bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pectoris liječenih ivabradinom tijekom 3 godine.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 116 pedijatrijskih bolesnika (17 bolesnika u dobi od 6 – 12 mjeseci, 36 bolesnika u dobi od 1 – 3 godine i 63 bolesnika u dobi od 3 – 18 godina) s kroničnim zatajivanjem srca i dilatativnom kardiomiopatijom (DKM) koji su primali optimalnu osnovnu terapiju. Ivabradin su primala 74 bolesnika (omjer 2:1). Početna doza bila je 0,02 mg/kg dvaput na dan u dobnoj podskupini od 6 - 12 mjeseci; 0,05 mg/kg dvaput na dan u dobnim podskupinama starosti 1 – 3 godine i 3 – 18 godina s tjelesnom težinom < 40 kg te 2,5 mg/kg dvaput na dan u podskupini starosti 3 – 18 godina s tjelesnom težinom ≥ 40 kg. Doza se prilagođavala ovisno o terapijskom odgovoru do maksimalne doze do 0,2 mg/kg dvaput na dan, 0,3 mg/kg dvaput na dan odnosno 15 mg/kg dvaput na dan. U ovom se ispitivanju ivabradin primjenjivao u obliku oralne otopine ili tablete dvaput na dan. Nepostojanje razlike u farmakokinetici tih dviju formulacija dokazano je u otvorenom, randomiziranom, ukriženom ispitivanju provedenom s 24 zdrava dobrovoljca.

Sniženje srčane frekvencije za 20%, bez bradikardije, postignuto je tijekom razdoblja titracije doze od 2 do 8 tjedana u 69,9% bolesnika koji su primali ivabradin u usporedbi s 12,2% bolesnika u skupini koja je primala placebo (omjer izgleda: E = 17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).

Srednja vrijednost doze ivabradina koja je omogućila sniženje srčane frekvencije za 20% iznosila je 0,13 ± 0,04 mg/kg dvaput na dan u podskupini [1 – 3] godine, 0,10 ± 0,04 mg/kg dvaput na dan u dobnoj podskupini starosti 3 – 18 godina s tjelesnom težinom < 40 kg te 4,1 ± 2,2 mg dvaput na dan u podskupini starosti 3 – 18 s tjelesnom težinom ≥ 40 kg.

Nakon 12 mjeseci, srednja vrijednosti LVEF-a u skupini liječenoj ivabradinom povećala se s 31,8% na 45,3%, dok se u skupini koja je primala placebo povećala s 35,4% na 42,3%. Zabilježeno je poboljšanje NYHA stupnja u 37,7% bolesnika koji su uzimali ivabradin, u usporedbi s 25,0% bolesnika u skupini koja je primala placebo. To poboljšanje nije bilo statistički značajno.

Sigurnosni profil tijekom jedne godine bio je sličan onom opisanom u odraslih bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca.

Nisu ispitani dugoročni učinci ivabradina na rast, pubertet i opći razvoj, kao ni dugoročna djelotvornost liječenja ivabradinom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola i smrtnosti.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži ivabradin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju angine pectoris (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjenu u pedijatrijskoj populaciji).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ivabradina u djece u dobi od 0 do manje od 6 mjeseci u liječenju kroničnog zatajivanja srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U fiziološkim se uvjetima ivabradin brzo oslobađa iz tableta te je vrlo topljiv u vodi (> 10 mg/ml).

Ivabradin je S-enantiomer koji ne pokazuje biokonverziju *in vivo*. Kao glavni aktivni metabolit u ljudi identificiran je N-desmetilirani derivat ivabradina.

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon peroralne primjene, ivabradin se brzo i gotovo potpuno apsorbira, pri čemu se vršna koncentracija u plazmi postiže nakon približno 1 sata uz primjenu natašte. Apsolutna bioraspoloživost filmom obloženih tableta iznosi približno 40%, zbog učinka prvog prolaza kroz crijeva i jetru.

Hrana je usporila apsorpciju za približno 1 sat te povećala izloženost u plazmi za 20 – 30%.

Preporučuje se tablete uzimati tijekom obroka kako bi se smanjila intraindividualna varijabilnost izloženosti (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Približno 70% ivabradina veže se za proteine plazme, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi blizu 100 litara u bolesnika. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon kronične primjene preporučene doze od 5 mg dvaput na dan iznosi 22 ng/ml (CV = 29%). Prosječna koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 10 ng/ml (CV = 38%).

Biotransformacija

Ivabradin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri i crijevima oksidacijom samo putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni aktivni metabolit je N-desmetilirani derivat (S 18982), a izloženost ovom derivatu iznosi približno 40% izloženosti ishodišnom spoju. Metabolizam tog aktivnog metabolita također uključuje CYP3A4. Ivabradin ima nizak afinitet za CYP3A4 i ne pokazuje klinički značajnu indukciju ni inhibiciju CYP3A4, pa vjerojatno neće promijeniti metabolizam ni plazmatske koncentracije supstrata CYP3A4. Nasuprot tome, snažni inhibitori i induktori mogu značajno utjecati na koncentracije ivabradina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ivabradin se eliminira uz glavni poluvijek od 2 sata (70 – 75% AUC-a) u plazmi i efektivni poluvijek od 11 sati. Ukupni klirens iznosi oko 400 ml/min, a bubrežni klirens oko 70 ml/min. Metaboliti se u sličnoj mjeri izlučuju i putem fecesa i putem mokraće. Približno 4% peroralno primijenjene doze izlučuje se u nepromijenjenom obliku kroz mokraću.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna u rasponu peroralnih doza od 0,5 do 24 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nisu primijećene razlike u farmakokinetici (AUC i C_{max}) između starijih (≥ 65 godina) ili znatno starijih bolesnika (≥ 75 godina) i ukupne populacije (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Utjecaj oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradina je minimalan s obzirom na mali doprinos bubrežnog klirensa (oko 20%) ukupnoj eliminaciji i ivabradina i njegova glavnog metabolita S 18982 (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh skor do 7) vrijednosti AUC-a nevezanog ivabradina i njegova glavnog aktivnog metabolita bile su približno 20% više nego u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Nema dovoljno podataka da bi se donijeli zaključci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil ivabradina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina koji boluju od kroničnog zatajivanja srca sličan je farmakokinetičkom profilu opisanom u odraslih kada se primjenjuje titracijska shema utemeljena na dobi i tjelesnoj težini.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Analiza PK/PD odnosa pokazala je da se srčana frekvencija smanjuje gotovo linearno s povećanjem plazmatskih koncentracija ivabradina i metabolita S 18982 kada se primjenjuju doze do 15 – 20 mg dvaput na dan. Kod viših doza, usporenje srčane frekvencije više nije proporcionalno plazmatskim koncentracijama ivabradina i obično doseže plato. Visoke razine izloženosti ivabradinu, do kojih može

doći kada se ivabradin primjenjuje u kombinaciji s jakim inhibitorima CYP3A4, mogu rezultirati prekomjernim usporjenjem srčane frekvencije, ali je taj rizik manji kod umjerenih inhibitora CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

PK/PD odnos ivabradina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina koji boluju od kroničnog zatajivanja srca sličan je PK/PD odnosu opisanom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala učinak ivabradina na plodnost mužjaka i ženki štakora. Kada su skotne životinje tijekom organogeneze primale doze kojima se postiže razina izloženosti približna onoj koja se postiže terapijskim dozama, u štakora je zabilježena veća incidencija fetusa sa srčanim manama, a u kunića mali broj fetusa sa ektrrodaktilijom.

U pasa koji su primali ivabradin (doze od 2, 7 ili 24 mg/kg/dan) tijekom godine dana primijećene su reverzibilne promjene funkcije mrežnice, ali one nisu bile povezane s oštećenjem očnih struktura. Ti su podaci u skladu s farmakološkim učinkom ivabradina koji se odnosi na njegovu interakciju s I_h strujama aktiviranim hiperpolarizacijom u mrežnici, koje se u velikoj mjeri podudaraju s I_f strujom predvodnika srčanog ritma.

U drugim dugoročnim ispitivanjima ponovljenih doza i kancerogenosti nisu otkrivene klinički značajne promjene.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Procjena rizika koji ivabradin može predstavljati za okoliš provedena je u skladu s europskim smjernicama za procjenu rizika za okoliš.

Rezultati tih procjena govore u prilog nepostojanju rizika za okoliš kod ivabradina te stoga ivabradin ne predstavlja opasnost za okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
krospovidon (tip A)
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza (6 mPa·s, tip 2910)
titanijev dioksid (E172)
makrogol 400
glicerol (E422)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC-Al blisteri

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete:

Veličine pakiranja: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 filmom obloženih tableta

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

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

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete:

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete:

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29 rujna 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
District 3,
032266 Bukurešt
Rumunjska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

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

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ivabradine Zentiva 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon [sunce]	Pon [mjesec]
Uto [sunce]	Uto [mjesec]
Sri [sunce]	Sri [mjesec]
Čet [sunce]	Čet [mjesec]
Pet [sunce]	Pet [mjesec]
Sub [sunce]	Sub [mjesec]
Ned [sunce]	Ned [mjesec]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
112 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

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

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva logotip

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon [sunce]	Pon [mjesec]
Uto [sunce]	Uto [mjesec]
Sri [sunce]	SriI [mjesec]
Čet [sunce]	Čet [mjesec]
Pet [sunce]	Pet [mjesec]
Sub [sunce]	Sub [mjesec]
Ned [sunce]	Ned [mjesec]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete **Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete** ivabradin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ivabradine Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ivabradine Zentiva
3. Kako uzimati Ivabradine Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ivabradine Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ivabradine Zentiva i za što se koristi

Ivabradine Zentiva (ivabradin) je lijek za srce koji se primjenjuje u liječenju:

- simptomatske stabilne angine pektoris (koja uzrokuje bolove u prsnoj koži) u odraslih bolesnika koji imaju puls od 70 ili više otkucaja u minuti. Lijek se koristi u odraslih bolesnika koji ne podnose ili ne smiju uzimati lijekove za srce koji se zovu beta-blokatori. Lijek se koristi i u kombinaciji s beta-blokatorima u odraslih bolesnika čije se stanje ne može u potpunosti kontrolirati beta-blokatorima.
- kroničnog zatajivanja srca u odraslih bolesnika koji imaju puls od 75 ili više otkucaja u minuti. Lijek se koristi u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući beta-blokatore, ili kada su beta-blokatori kontraindicirani ili ih bolesnik ne podnosi.

O stabilnoj angini pektoris (koja se obično naziva „anginom“):

Stabilna angina pektoris jest bolest srca koja nastaje kada srce ne prima dovoljno kisika. Najčešći simptom angine pektoris je bol ili nelagoda u prsima.

O kroničnom zatajivanju srca:

Kronično zatajivanje srca je srčana bolest koja nastaje kada srce svojim radom ne može opskrbiti ostatak tijela dostatnom količinom krvi. Najčešći simptomi zatajivanja srca su nedostatak zraka, iscrpljenost, umor i oticanje gležnjeva.

Kako djeluje Ivabradine Zentiva?

Učinak ivabradina smanjivanjem srčane frekvencije pomaže:

- za kontrolu i smanjenje broja napada angine smanjenjem potrebe srca za kisikom,
- poboljšanjem rada srca i vitalne prognoze bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ivabradine Zentiva

Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva

- ako ste alergični na ivabradin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vam je puls u mirovanju prije liječenja prespor (manje od 70 otkucaja u minuti)
- ako bolujete od kardiogenog šoka (stanja koje se liječi u bolnici)

- ako bolujete od poremećaja srčanog ritma (sindrom bolesnog sinusa, sinoatrijalni blok, AV-blok 3. stupnja)
- ako imate srčani udar
- ako imate vrlo nizak krvni tlak
- ako imate nestabilnu anginu pektoris (težak oblik angine pektoris kod kojega se bolovi u prsnom košu javljaju vrlo često, kako uz napor tako i bez njega)
- ako imate zatajivanje srca koje se nedavno pogoršalo
- ako Vam kucanje srca isključivo potiče elektrostimulator (*pacemaker*)
- ako imate teških jetrenih tegoba
- ako već uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol, itrakonazol), makrolidne antibiotike (kao što su jozamicin, klaritromicin, telitromicin ili eritromicin koji se uzima kroz usta), lijekove za liječenje infekcije HIV-om (kao što su nelfinavir, ritonavir), nefazodon (lijek za liječenje depresije) ili diltiazem, verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka ili angine pektoris)
- ako ste žena koja može zatrudnjati a ne koristite pouzdanu kontracepciju
- ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjati
- ako dojite

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ivabradine Zentiva

- ako bolujete od poremećaja srčanog ritma (kao što su nepravilni otkucaji srca, osjećaj lupanja srca [palpitacija], pojačana bol u prsnom košu), postojane fibrilacije atrijske (jedne vrste nepravilnih otkucaja srca) ili odstupanja u elektrokardiogramu (EKG) koje se naziva „sindrom dugog QT-interval“
- ako imate simptome kao što su umor, omaglica ili nedostatak zraka (to bi moglo značiti da Vam srce radi presporo)
- ako imate simptome fibrilacije atrijske (neobičajeno visok puls u mirovanju [iznad 110 otkucaja u minuti] ili nepravilan puls bez vidljivog uzroka, što otežava njegovo mjerenje)
- ako ste nedavno imali moždani udar
- ako imate blago ili umjereno snižen krvni tlak
- ako Vam je krvni tlak nekontroliran, osobito nakon promjene terapije za snižavanje tlaka
- ako bolujete od teškog zatajivanja srca ili zatajivanja srca praćenog odstupanjem na EKG-u koje se naziva „blokom grane“
- ako imate kroničnu bolest očne mrežnice
- ako imate umjereno teške jetrene tegobe
- ako imate teške bubrežne tegobe

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, odmah se obratite svom liječniku prije nego što počnete uzimati Ivabradine Zentiva ili tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Dostupni podaci za ovu dobnu skupinu su nedostatni.

Drugi lijekovi i Ivabradine Zentiva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda trebati prilagoditi dozu lijeka Ivabradine Zentiva ili uvesti praćenje:

- flukonazol (lijek za gljivične infekcije)
- rifampicin (antibiotik)
- barbiturate (za poteškoće sa spavanjem ili epilepsiju)
- fenitoin (za epilepsiju)
- *Hypericum perforatum* ili gospina trava (biljni lijek za depresiju)

- lijekove koji produljuju QT-interval, a primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma ili drugih bolesti:
 - kinidin, dizopiramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (za liječenje poremećaja srčanog ritma)
 - bepridil (za liječenje angine pektoris)
 - određene vrste lijekova za liječenje anksioznosti, shizofrenije ili drugih psihoza (kao što su pimozid, ziprasidon, sertindol)
 - lijekove za malariju (kao što su meflokin ili halofantrin)
 - eritromicin koji se primjenjuje u venu (antibiotik)
 - pentamidin (lijek za parazitske infekcije)
 - cisaprid (lijek za gastroezofagealni refluks)
- neke vrste diuretika koji mogu sniziti razinu kalija u krvi, poput furosevida, hidroklorotiazida, indapamida (koriste se za liječenje edema, visokog krvnog tlaka)

Ivabradine Zentiva s hranom i pićem

Izbjegavajte piti sok od grejpa tijekom liječenja lijekom Ivabradine Zentiva.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva ako ste trudni ili planirate imati dijete (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva“).

Ako ste trudni a uzeli ste Ivabradine Zentiva, obratite se svom liječniku.

Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva ako ste žena koja može zatrudnjati, osim u slučaju da koristite pouzdanu kontracepciju (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva“).

Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva ako dojite (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ivabradine Zentiva“).

Obratite se svom liječniku ako dojite ili planirate dojit jer se dojenje mora prekinuti ako počnete uzimati Ivabradine Zentiva.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ivabradine Zentiva može uzrokovati privremene svjetlosne vidne fenomene (privremeno pojačanu svjetlost u vidnom polju (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave“). Ako se to dogodi Vama, budite pažljivi kada upravljate vozilom ili radite sa strojevima u vrijeme kada bi moglo doći do iznenadnih promjena intenziteta svjetlosti, osobito tijekom vožnje noću.

3. Kako uzimati Ivabradine Zentiva

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako se liječite zbog stabilne angine pektoris

Početna doza ne smije prelaziti jednu tabletu lijeka Ivabradine Zentiva od 5 mg dvaput na dan. Ako i dalje imate simptome angine i dobro podnosite dozu od 5 mg dvaput na dan, ona se može povećati. Doza održavanja ne smije prelaziti 7,5 mg dvaput na dan. Liječnik će odrediti koja je prava doza za Vas. Uobičajena doza je jedna tableta ujutro i jedna tableta navečer. U nekim slučajevima (npr. ako imate 75 ili više godina) postoji mogućnost da Vam liječnik propiše pola doze, tj. jednu polovicu tablete lijeka Ivabradine Zentiva od 5 mg (što odgovara količini od 2,5 mg ivabradina) ujutro i jednu polovicu tablete od 5 mg navečer.

Ako se liječite zbog kroničnog zatajivanja srca

Uobičajena preporučena početna doza je jedna tableta lijeka Ivabradine Zentiva od 5 mg dvaput na dan, koja se, ako je potrebno, može povećati na jednu tabletu lijeka Ivabradine Zentiva od 7,5 mg dvaput na dan. Liječnik će odrediti koja je prava doza za Vas. Uobičajena doza je jedna tableta ujutro i jedna tableta navečer. U nekim slučajevima (npr. ako imate 75 ili više godina) postoji mogućnost da Vam liječnik propiše pola doze, tj. jednu polovicu tablete lijeka Ivabradine Zentiva od 5 mg (što odgovara količini od 2,5 mg ivabradina) ujutro i jednu polovicu tablete od 5 mg navečer.

Način primjene

Tablete se moraju uzimati kroz usta dva puta dnevno, tj. jednom ujutro i jednom navečer za vrijeme obroka. Ivabradin Zentiva 5 mg filmom obložene tablete mogu se podijeliti u jednake doze.

Ako uzmete više lijeka Ivabradine Zentiva nego što ste trebali

Zbog velike doze lijeka Ivabradine Zentiva možete osjećati nedostatak zraka ili umor jer dolazi do prekomjernog usporavanja rada srca. Ako se to dogodi, odmah se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ivabradine Zentiva

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Ivabradine Zentiva, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ivabradine Zentiva

Budući da je liječenje angine ili kroničnog zatajivanja srca obično doživotno, nemojte prestati uzimati lijek ako prethodno o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Ako mislite da je učinak lijeka Ivabradine Zentiva prejak ili preslab, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Najčešće nuspojave zabilježene kod primjene ovog lijeka ovisne su o dozi i povezane s načinom njegova djelovanja:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Svjetlosni vidni fenomeni (kratkotrajni trenuci pojačane svjetlosti, najčešće uzrokovani iznenadnim promjenama intenziteta svjetlosti). Mogu se opisati i kao aureola, raznobojni bljeskovi, rastavljanje slike ili višestruke slike. Obično se javljaju unutar prva dva mjeseca liječenja, nakon čega se mogu ponavljati i nestati tijekom ili nakon liječenja.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Promjene u radu srca (simptomi su usporavanje otkucaja srca). Osobito se javljaju unutar prva 2 ili 3 mjeseca od početka liječenja.

Prijavljene su i **druge nuspojave**:

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Nepravilne i brze kontrakcije (stezanje) srca (fibrilacija atrijska), neuobičajena svijest o kucanju srca (bradikardija, ventrikulske ekstrasistole, AV blok prvog stupnja (produljeni PQ interval na EKG-u), nekontroliran krvni tlak, glavobolja, omaglica i zamagljen vid.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- osjećaj lupanja srca i dodatni otkucaji srca, mučnina, zatvor, proljev, bol u trbuhu, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), otežano disanje (zaduha), mišićni spazmi, visoka razina mokraćne kiseline u krvi, prekomjerna broj eozinofila (jedne vrste bijelih krvnih stanica) i povišena razina kreatinina u krvi (nastaje zbog razgradnje mišića), kožni osip, angioedem (npr. oticanje lica, jezika ili grla, otežano disanje ili gutanje), nizak krvni tlak, nesvjestica, osjećaj umora, osjećaj slabosti, odstupanja u nalazima EKG-a, dvoslike, poremećaj vida

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- koprivnjača, svrbež, crvenilo kože, loše osjećanje

Vrlo rijetke (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- nepravilni otkucaji srca (AV drugog i trećeg stupnja, sindrom bolesnog sinusa)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ivabradine Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako bacati lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ivabradine Zentiva sadrži

- Djelatna tvar je ivabradin (u obliku ivabradinklorida). Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida) ili 7,5 mg ivabradina (u obliku ivabradinklorida).
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete* : manitol, krosповidon (tip A), magnezijev stearat;
 - film ovojnica*: hipromeloza (6 mPa·s, tip 2910), titanijev dioksid (E172), makrogol 400, glicerol (E422).

Kako Ivabradine Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obložene tablete su duguljaste bijele tablete dimenzija 4,8 x 8,8 mm, koje imaju razdjelni urez s jedne strane i na oba ruba. Tableta se može razdijeliti na jednake doze. Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obložene tablete su okrugle bijele do bjelkaste tablete promjera 7,1 mm.

Ivabradine Zentiva dolazi u OPA/Al/PVC-Al blisterima zapakiranim u kartonsku kutiju.

Tablete su dostupne u pakiranjima od 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka Republika

Proizvođač
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka Republika

ili

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bukurešt
Rumunjska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.