

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės
Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės:
Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu) (*Ivabradinum*).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės:
Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu) (*Ivabradinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės:
Pailgos 4,8 x 8,8 mm dydžio baltos tabletės su vagele vienoje pusėje ir abiejuose kraštuose. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės:
Baltos arba beveik baltos, apvalios, 7,1 mm skersmens tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis lėtinės stabiliosios krūtinės anginos gydymas

Ivabradinas yra skirtas simptominiam stabiliosios krūtinės anginos gydymui išemine (koronarine) širdies liga sergantiems suaugusiems pacientams, kurių sinusinis ritmas yra normalus ir širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 70 susitraukimų per minutę (spm). Ivabradinas skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja beta adrenoblokatorių arba kuriems juos vartoti draudžiama;

arba

- kartu su beta adrenoblokatoriais tiems pacientams, kuriems beta adrenoblokatoriai optimaliomis dozėmis nepakankamai veiksmingi.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Ivabradinas yra skirtas lėtiniam širdies nepakankamumui nuo NYHA II iki NYHA IV klasės su sistoline disfunkcija gydyti pacientus, kuriems yra sinusinis ritmas ir, kurių širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 75 susitraukimai per minutę (spm), kartu skiriant standartinį gydymą, įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, arba kai gydymas beta adrenoblokatoriais yra kontraindikuotinas arba netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kad būtų patogu dozuoti, tiekiamos dviejų skirtingų dozių, t. y. 5 mg ir 7,5 mg, ivabradino plėvele dengtos tabletės.

Simptominis lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymas

Rekomenduojama, kad sprendimas pradėti gydymą arba keisti vaistinio preparato dozę būtų priimtas esant keletui paeiliui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinei 24 valandų trukmės stebėsenai.

Jaunesniems kaip 75 metų pacientams pradinė ivabradino dozė neturėtų viršyti 5 mg du kartus per parą. Po trijų ar keturių gydymo savaitių, jeigu pacientui vis dar išlieka simptomų, o pradinė vaistinio preparato dozė yra gerai toleruojama ir širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje išlieka didesnis kaip 60 kartų per minutę, pacientams, vartojantiems 2,5 mg vaistinio preparato du kartus per parą arba 5 mg vaistinio preparato du kartus per parą, dozę galima padidinti iki kitos didesnės dozės. Palaikomoji dozė neturėtų viršyti 7,5 mg du kartus per parą.

Jeigu krūtinės anginos simptomai nesusilpnėja per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, gydymą ivabradinu būtina nutraukti.

Be to, apie gydymo nutraukimo galimybę reikėtų pagalvoti ir tada, kai per 3 mėnesius simptomai palengvėja tik iš dalies ir kai nėra kliniškai reikšmingo širdies susitraukimų dažnio ramybės būsenoje sumažėjimo.

Jeigu gydymo metu širdies ritmas ramybės būsenoje yra retesnis negu 50 susitraukimų per minutę (spm) arba pasireiškia bradikardijos simptomų, pvz., svaigulys, nuovargis arba hipotenzija, 2 kartus per parą vartojamą dozę būtina palaipsniui sumažinti iki mažiausios 2,5 mg (pusės 5 mg tabletės) dozės. Sumažinus dozę reikia stebėti širdies susitraukimų dažnį (žr. 4.4 skyrių). Jeigu ir sumažinus dozę išsilaiko retesnis negu 50 spm širdies ritmas arba bradikardijos simptomai, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Gydymą galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems širdies nepakankamumas yra stabilus.

Rekomenduojama, kad gydantysis gydytojas turėtų lėtinio širdies nepakankamumo gydymo patirties. Įprastinė rekomenduojama pradinė ivabradino dozė yra 5 mg du kartus per parą. Po dviejų gydymo savaitių dozę galima padidinti iki 7,5 mg du kartus per parą, jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra didesnis negu 60 spm, arba dozę sumažinti iki 2,5 mg du kartus per parą (pusės 5 mg tabletės du kartus per parą), jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra retesnis negu 50 susitraukimų per minutę (spm), arba tuo atveju, jeigu simptomai yra susiję su bradikardijos simptomais, tokiais kaip svaigulys, nuovargis arba hipotenzija.

Jeigu širdies susitraukimų dažnis yra tarp 50 ir 60 spm, turi būti palaikoma 5 mg du kartus per parą dozė.

Jeigu gydymo metu pastovus širdies susitraukimų dažnis yra retesnis negu 50 susitraukimų per minutę (spm) ramybės būsenoje arba pacientui pasireiškia simptomų, susijusių su bradikardija, dozę būtina mažinti iki kitos mažesnės dozės pacientams, kurie vartoja 7,5 mg dozę du kartus per parą arba 5 mg dozę du kartus per parą. Jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis yra didesnis kaip 60 susitraukimų per minutę (spm) ramybės būsenoje, dozę galima didinti iki kitos didesnės dozės pacientams, kurie vartoja 2,5 mg dozę du kartus per parą arba 5 mg dozę du kartus per parą.

Gydymą reikia nutraukti, jeigu širdies susitraukimų dažnis išlieka retesnis negu 50 spm arba išlieka bradikardijos simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

75 metų ir vyresniems pacientams pradžioje reikia vartoti mažesnę dozę (vartoti po 2,5 mg, t. y. pusę 5 mg tabletės, 2 kartus per parą). Prireikus dozę galima didinti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis negu 15 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Kaip vaistinio preparato dozuoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 15 ml/min., duomenų nėra. Todėl tokius žmones ivabradinu reikia gydyti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Jeigu yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Jeigu vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ivabradinu būtina gydyti atsargiai. Sunki kepenų nepakankamumu sergančius pacientus ivabradinu gydyti draudžiama, kadangi poveikis tokiems žmonėms netirtas ir tikėtina, kad jų organizme sisteminė vaistinio preparato ekspozicija būna daug didesnė (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti vartojamo ivabradino saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti.

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Tabletes reikia vartoti per burną 2 kartus per parą, t. y. ryte ir vakare, valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).
- Prieš gydymą širdies ritmas ramybės būsenoje yra retesnis negu 70 susitraukimų per minutę (spm).
- Kardiogeninis šokas.
- Ūminis miokardo infarktas.
- Sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).
- Sunkus kepenų nepakankamumas.
- Sinusinio mazgo silpnumo sindromas.
- Sinoatrialinė blokada.
- Nestabilus arba ūminis širdies nepakankamumas.
- Priklausomumas nuo širdies stimulatoriaus (širdies plakimo dažnį išskirtinai palaiko širdies stimulatorius).
- Nestabilioji krūtinės angina.
- III laipsnio atrioventrikulinė blokada.
- Stipraus poveikio citochromo P 450 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itrakonazolo), makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, josamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) arba nefazodono vartojimas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).
- Vartojimas derinyje su verapamilium arba diltiazemu, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A4 izofermentų inhibitoriai, pasižymintys širdies susitraukimų dažnį mažinančiomis savybėmis (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Specialūs įspėjimai

Naudos pacientų, sergančių simptomine lėtine stabiliąja krūtinės angina, klinikinėms išėjimams trūkumas
Ivabradinas yra skirtas tik simptominiam lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymui, kadangi ivabradinas nepasižymi palankiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išėjimams (tokioms kaip miokardo infarktas arba mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos) (žr. 5.1 skyrių).

Širdies susitraukimų dažnio matavimas

Atsižvelgiant į tai, kad širdies susitraukimų dažnis laikui bėgant gali reikšmingai svyruoti, prieš skiriant gydymą ivabradinu bei pacientams, kurie jau gydomi ivabradinu, tačiau reikalingas dozės titravimas, nustatant širdies susitraukimų dažnį ramybės būsenoje, reikėtų apsvarstyti keleto paeiliui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinės 24 valandų trukmės stebėsenos galimybę. Tas pats taikoma ir pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra mažas, ypač kai širdies susitraukimų dažnis tampa retesnis negu 50 spm arba sumažinus vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Širdies aritmija

Širdies aritmijai gydyti ir jos profilaktikai ivabradinas yra neveiksmingas. Tikėtina, kad pasireiškus aritmijai (pvz., skilvelinei arba supraventrikulinei tachikardijai), vaistinis preparatas tampa neveiksmingas. Todėl ivabradino nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra prieširdžių virpėjimas arba kitokia aritmija, trikdanči sinusinio mazgo funkciją.

Pacientams, gydomiems ivabradinu, yra padidėjusi prieširdžių virpėjimo pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas dažniau pasireiškia pacientams, tuo pat metu vartojantiems amiodarono arba stipriai veikiančių I klasės antiaritminių vaistinių preparatų. Rekomenduojama reguliariai sekti, ar ivabradino vartojančiam pacientui nepasireiškia prieširdžių virpėjimas (nuolatinis ar paroksizminis). Jeigu klinikiniu požiūriu būtina (pvz., pasunkėjus krūtinės anginai, pasireiškus palpitacijai arba pulsui tapus nereguliariam), reikia daryti EKG.

Pacientus būtina informuoti apie prieširdžių virpėjimo požymius bei simptomus ir patarti jiems kreiptis į savo gydytoją, jeigu šių požymių ir simptomų pasireiškė.

Jeigu prieširdžių virpėjimas pasireiškia gydymo metu, reikėtų pakartotinai atidžiai įvertinti tęsiamą gydymą ivabradinu naudą ir riziką.

Pacientus, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas su intraskilvelinio laidumo sutrikimu (kairiosios Hiso pluošto kojų blokada, dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada) ir skilvelių disinchronizacija, reikia atidžiai stebėti.

Vartojimas pacientams, kuriems yra II laipsnio atrioventrikulinė blokada

Pacientų, kuriems yra II laipsnio atrioventrikulinė blokada, ivabradinu gydyti nerekomenduojama.

Vartojimas pacientams, kurių retas širdies ritmas

Jeigu prieš pradėdant gydyti širdies ritmas ramybės būsenoje yra retesnis negu 70 susitraukimų per minutę (spm), pradėti gydyti ivabradinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jeigu gydymo metu širdies ritmas ramybės būsenoje suretėja ir nuolat būna retesnis negu 50 spm arba pasireiškia bradikardijos simptomų pvz., svaigulys, nuovargis arba hipotenzija, būtina palaipsniui mažinti dozę. O jeigu širdies ritmas būna retesnis negu 50 spm arba bradikardijos simptomai išsilaiko, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su kalcio kanalų blokatoriais

Gydyti ivabradinu ir kartu širdies ritmą lėtinančiais kalcio kanalų blokatoriais, pvz., verapamilium arba diltiazemu, draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Ivabradino vartojant kartu su nitratais ir dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais (pvz., amlodipinu), saugumo pokyčių nepastebėta. Ar vartojamas kartu su dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais ivabradinas yra veiksmingesnis, netirta (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinis širdies nepakankamumas

Prieš priimant sprendimą gydyti ivabradinu, paciento širdies nepakankamumas turi būti stabilus. Ivabradino reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatyta IV klasė pagal NYHA funkcinę klasifikaciją dėl ribotų duomenų gydant tokios grupės pacientus.

Insultas

Ištikus insultui, tuoj pat pradėti gydyti ivabradinu nerekomenduojama, kadangi duomenų apie vaistinio preparato vartojimą tokiu atveju nėra.

Rega

Ivabradinas veikia tinklainės funkciją. Kad ilgalaikis gydymas ivabradinu tinklainei darytų toksinį poveikį, duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Regos funkcijai netikėtai pablogėjus, svarstyti vaistinio preparato vartojimo nutraukimas. Pacientus, kuriems yra pigmentinis retinitas, šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.

Atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems yra hipotenzija

Apie vaistinio preparato poveikį pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo hipotenzija, duomenų yra mažai, todėl juos ivabradinu reikia gydyti atsargiai. Jeigu yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mmHg), šiuo vaistiniu preparatu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas, širdies aritmija

Kad vaistiniaus preparatais gaivinant ivabradino vartojančių pacientų širdies ritmą kiltų didelės bradikardijos rizika, atsinaujinant sinusiniam ritmui, įrodymų nėra. Vis dėlto praėjus 24 valandoms po paskutinės ivabradino dozės vartojimo, neskubios DC kardioversijos atlikimas svarstyti.

Vartojimas pacientams, kuriems yra įgimto ilgojo QT intervalo sindromas arba gydymas QT intervalą ilginančiais vaistiniaus preparatais

Pacientų, kuriems yra įgimtas ilgojo QT intervalo sindromas arba kurie vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų, ivabradinu gydyti nepatariama (žr. 4.5 skyrių). Jeigu gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją.

Ivabradino sukeltas širdies susitraukimo dažnio retėjimas gali prailginti QT intervalą, kuris gali sukelti sunkias aritmijas, o ypač *Torsade de pointes*.

Hipertenzija segantys pacientai, kuriems reikalingas kraujo spaudimo gydymo keitimas.

SHIFT tyrimo metu kraujo spaudimas labiau padidėjo pacientams, kurie buvo gydomi ivabradinu (7,1 %), palyginti su pacientais, kurie gavo placebo (6,1 %). Šie epizodai iš karto pasireiškė daug dažniau, kai kraujo spaudimo gydymas buvo keičiamas, buvo praeinantys ir neturėjo įtakos gydymui ivabradinu. Kai gydymo keitimas atliekamas pacientams, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas ir kurie gydomi ivabradinu, kraujo spaudimą reikia sekti atitinkamais intervalais (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaus preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti nerekomenduojama

QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

- QT intervalą ilginantys širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios vaistiniai preparatai (pvz., chinidinas, dizopiramidas, bepridilis, sotalolis, ibutilidas, amjodaronas).
- QT intervalą ilginantys ne širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios vaistiniai preparatai (pvz., pimozidas, ziprazidonas, sertindolas, meflokvinas, halofantrinas, pentamidinas, cisapridas, į veną leidžiami eritromicino preparatai).

QT intervalą ilginančių tiek širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių, tiek ne širdies bei kraujagyslių sistemą veikiančių preparatų kartu su ivabradinu vartoti nepatariama, kadangi suretėjus širdies ritmui QT intervalo pailgėjimas gali pasunkėti. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Atsargumo priemonės vartojant vaistinius preparatus kartu su ivabradinu

Kalį tausojantys diuretikai (tiazido diuretikai ir kilpiniai diuretikai)

Hipokalemija gali padidinti aritmijos riziką. Kadangi ivabradinas gali sukelti bradikardiją, dėl to pasireiškęs hipokalemijos ir bradikardijos derinys, tai yra predisponuojantis sunkių aritmijų pasireiškimo faktorius, ypač pacientams, turintiems ilgo QT intervalo sindromą (įgimtą ar sukeltą vaistinių preparatų).

Farmakokinetinė sąveika

Citochromo P 450 3A4 (CYP 3A4) izofermentai

Ivabradiną metabolizuoja CYP 3A4 izofermentai. Citochromo aktyvumą vaistinis preparatas slopina labai silpnai. Įrodyta, kad kitų CYP 3A4 izofermentų substratų (silpno, vidutinio stiprumo ar stipraus poveikio inhibitorių) metabolizmui ir koncentracijos dydžiui kraujyje ivabradinas įtakos nedaro. CYP 3A4 inhibitoriai ir induktoriai gali sąveikauti su ivabradinu ir dėl to daryti kliniškai reikšmingą įtaką jo metabolizmui bei farmakokinetikai. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu CYP 3A4 izofermentų inhibitoriai ivabradino koncentraciją kraujo plazmoje didino, o induktoriai mažino. Vaistinio preparato koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas gali būti susijęs su didelės bradikardijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti draudžiama

Kartu su ivabradinu draudžiama vartoti stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itrakonazolo) makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, jozamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ir nefazodono (žr. 4.3 skyrių). Stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitorius ketokonazolas (vartojamas po 200 mg kartą per parą) ir jozamicinas (vartojamas po 1 g du kartus per parą) vidutinę kartu vartojamo ivabradino ekspoziciją kraujo plazmoje padidino 7-8 kartus.

Vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriai: specifinės sąveikos tarp vaistinių preparatų sveikų savanorių ir pacientų tarpe tyrimai parodė, kad vartojant kartu su ivabradinu širdies susitraukimų dažnį mažinančius preparatus diltiazemą arba verapamilį, ivabradino ekspozicija padidėja (AUC padidėja 2-3 kartus), o širdies susitraukimų dažnis papildomai sumažėja 5 spm. Ivabradino kartu vartoti su šiais vaistiniais preparatais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti nerekomenduojama

Greipfrutų sultys. Kartu su greipfrutų sultimis vartojamo ivabradino ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Vadinasi, ivabradinu gydomiems pacientams reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su ivabradinu reikia vartoti atsargiai

- Vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriai. Kartu su vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriais, pvz., flukonazolu, ivabradino po 2,5 mg 2 kartus per parą vartoti galima, jeigu ramybės būsenoje širdis susitraukinėja dažniau negu 70 spm, tačiau reikia sekti širdies ritmą.
- CYP 3A4 izofermentų induktoriai. CYP 3A4 izofermentus indukuojantys vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas, barbitūratai, fenitoinas, paprastųjų jonažolių preparatai (*Hypericum perforatum*)) gali mažinti ivabradino ekspoziciją ir aktyvumą. Kartu su vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP 3A4 izofermentus, vartojamo ivabradino dozė gali tapti keisti. Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais geriant 10 mg ivabradino dozė 2 kartus per parą, pastarojo vaistinio preparato AUC buvo perpus mažesnis. Ivabradinu gydomiems pacientams vartoti paprastųjų jonažolių preparatų nerekomenduojama.

Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai

Specifinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu protono pompos inhibitoriai (omeprazolas, lansoprazolas), sildenafilis, HMG CoA reduktazės inhibitoriai (simvastatinas), dihidropiridino grupės kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, lacidipinas), digoksinas bei varfarinas kliniškai reikšmingo poveikio ivabradino farmakodinamikai ir farmakokinetikai nedarė. Ivabradinas kliniškai reikšmingo poveikio simvastatino, amlodipino ir lacidipino farmakokinetikai, digoksino ir varfarino farmakokinetikai bei farmakodinamikai ir aspirino farmakodinamikai nedarė.

Pagrindžiamųjų III fazės tyrimų metu kartu su ivabradinu vartoti AKF inhibitoriai, angiotenzinui II jautrių receptorių adrenoblokatoriai, beta adrenoblokatoriai, diuretikai, aldosterono sistemą slopinantys vaistai, ilgai ar trumpai veikiantys HMG CoA reduktazės inhibitoriai, fibratai, protono pompos inhibitoriai, geriamieji preparatai nuo cukrinio diabeto, aspirinas bei kiti trombocitų funkciją slopinantys vaistiniai preparatai. Gydant jais ir ivabradinu, pastarojo vaistinio preparato saugumas nekito.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiais žmonėmis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie nėščių moterų gydymą ivabradinu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai. Šių tyrimų metu buvo nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Kokia galima žala žmogui, nežinoma, todėl nėštumo metu ivabradino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad ivabradino išsiskiria į motinos pieną, todėl kūdikį krūtimi maitinančioms moterims šio vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Moterys, kurioms būtinas gydymas ivabradinu, turi nutraukti kūdikio žindymą ir pasirinkti kitokį kūdikio maitinimo būdą.

Vaisingumas

Tyrimų su žiurkėmis metu poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ar ivabradinas gali daryti įtaką gebėjimui vairuoti, nustatinėta specifiniais tyrimais su sveikais savanoriais. Jiems vairavimo gebos pokyčių vaistinis preparatas nesukėlė. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie sutrikusio gebėjimo vairuoti atvejus, susijusius su regėjimo sutrikimais. Ivabradinas gali sukelti trumpalaikį regimajį šviesos fenomeną, daugiausiai fosfenus (žr. 4.8 skyrių). To negalima pamiršti vairuojant ir valdant mechanizmus tokiu metu, koku gali staiga pakisti šviesos intensyvumas, ypač vairuojant naktį.

Ivabradinas gebėjimo valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamas ivabradino poveikis tirtas klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo apie 45 000 pacientų, metu.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) ir bradikardija priklausė nuo dozės ir buvo susiję su farmakologiniu vaistinio preparato poveikiu.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Eozinofilija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hiperurikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas (dažniausiai pirmąjį gydymo mėnesį) Svaigulys, galimai susijęs su bradikardija
	Nedažni*	Apalpimas, galimai susijęs su bradikardija

Organų sistemų klasės	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Akių sutrikimai	Labai dažni	Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai)
	Dažni	Neryškus matymas
	Nedažni*	Dvejinimasis (diplopija) Regėjimo sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	Dažni	Bradikardija I laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG pailgėjęs PQ intervalas) Skilvelinė ekstrasistolija Prieširdžių virpėjimas
	Nedažni	Palpitacija Supraventrikulinės ekstrasistolės
	Labai reti	II ir III laipsnio atrioventrikulinė blokada Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Nekontroliuojamas kraujo spaudimas
	Nedažni*	Kraujo spaudimo sumažėjimas, galimai susijęs su bradikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas Vidurių užkietėjimas Viduriavimas Skausmas pilve*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni*	Angioneurozinė edema Bėrimas
	Reti*	Odos raudonis Niežulys Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų mėšlungis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni*	Astenija, galimai susijusi su bradikardija Nuovargis, galimai susijęs su bradikardija
	Reti*	Negalavimas, galimai susijęs su bradikardija
Tyrimai	Nedažni	Kreatino kiekio padidėjimas kraujyje EKG pailgėjęs QT intervalas

* Dažnis apskaičiuotas pagal gautus spontaninius pranešimus apie nepageidaujamus reiškinius klinikinių tyrimų metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) pasireiškė 14,5 % tiriamųjų ir pasireiškė laikinu ryškumo padidėjimu ribotoje regos lauko dalyje. Paprastai jis prasideda dėl staigaus šviesos intensyvumo pokyčio. Fosfenai taip pat gali būti apibūdinami kaip aureolių matymas, vaizdo suskaidymas (stroboskopinis arba kaleidoskopinis efektas), spalvotų ryškių šviesų matymas arba daugybiniai vaizdai (vaizdo užsitęsimas tinklainėje). Fotopsija dažniausiai pasireiškia per pirmus 2 gydymo mėnesius ir gali kartotis. Paprastai ji būna silpna arba vidutinio stiprumo. Gydymo metu arba po jo fotopsija išnyksta, daugiausiai (77,5 %) ji išnyksta gydymo metu. Mažiau negu 1 % pacientų dėl tokio poveikio pakeitė įprastinį dienos režimą arba nutraukė preparato vartojimą.

Apie bradikardiją pranešė 3,3 % pacientų, daugiausiai per pirmuosius 2-3 gydymo mėnesius. 0,5 % tiriamųjų bradikardija buvo sunki, t. y. širdis susitraukinėjo 40 kartų per minutę arba rečiau.

SIGNIFY tyrime prieširdžių virpėjimas buvo stebimas 5,3 % ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su 3,8 % placebo grupėje. Apibendrintoje visų II/III fazės dvigubai koduotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai, įtraukiant daugiau kaip 40 000 pacientų, analizėje prieširdžių virpėjimo dažnis buvo 4,86 % ivabradinu gydytų pacientų, palyginti su 4,08 % kontrolinių pacientų; tai atitiko rizikos santykį lygų 1,26; 95 % PI [1,15–1,39].

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Vaistinio preparato perdozavus, gali pasireikšti sunki, ilgalaikė bradikardija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Sunkią bradikardiją reikia gydyti specializuotame skyriuje simptominėmis priemonėmis. Jeigu pasireiškia bradikardija, kurios metu blogai toleruojama hemodinamika, būtinas simptominis gydymas, įskaitant į veną leidžiamų beta adrenoreceptorius stimuliuojančių vaistinių preparatų, pvz., izoprenalino, vartojimą. Prireikus, laikinai gali būti naudojamas elektrinis širdies stimulatorius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – širdį veikiantys vaistai, kiti širdį veikiantys vaistai, ATC kodas – C01EB17.

Veikimo mechanizmas

Ivabradinas yra grynas širdies ritmą lėtinantis vaistinis preparatas, selektyviai ir specifiskai slopinantis sinusinio širdies mazgo joninei I_f srovę, reguliuojančią spontaniinę diastolinę depoliarizaciją sinusiniame mazge ir širdies susitraukimų dažnį. Vaistinis preparatas specifiskai veikia sinusinį mazgą, poveikio impulso sklidimo prieširdžiais, per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais greičiui, miokardo kontraktumui bei skilvelių repoliarizacijai nedaro.

Ivabradinas gali daryti poveikį ir tinklainės joninei I_h srovei, kuri yra labai panaši į širdies I_f srovę. Srovė I_h yra svarbi laikinam regos sistemos persitvarkymui, kadangi trumpina tinklainės reakciją į ryškios šviesos dirgiklius. Postūmio (pvz., staigiai keičiantis šviesos ryškumui) sąlygomis ivabradino sukiamas dalinis I_h srovės slopinimas yra regimojo šviesos fenomeno, kuris kartais atsiranda kai kuriems pacientams, pagrindas. Šviesos fenomenas (fosfenai) apibūdinamas kaip trumpalaikis ryškumo padidėjimas ribotoje regos lauko dalyje (žr. 4.8 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Svarbiausias ivabradino sukiamas poveikis žmogui yra specifinis nuo dozės dydžio priklausomas širdies ritmo lėtinimas. 2 kartus per parą vartojamų ne didesnių kaip 20 mg dozių sukiamo širdies ritmo sulėtėjimo analizė rodo tendenciją į plato efektą, kuris dera su sunkios bradikardijos, t. y. retesnio nei 40 spm, rizikos mažėjimu (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant įprastinę rekomenduojamą dozę, širdies ritmas ramybės ir fizinių pratimų metu sulėtėja maždaug 10 spm. Dėl to sumažėja širdies atliekamo darbo kiekis ir deguonies sunaudojimas miokarde. Įtakos intrakardialiniam laidumui, širdies kontraktumui (neigiamo inotropinio poveikio nesukelia) ir skilvelių repoliarizacijai ivabradinas nedaro.

- Klinikinių elektrofiziologinių tyrimų metu ivabradinas nedarė poveikio impulso sklidimo per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais laikui arba koreguotam QT intervalui.
- Vaistinis preparatas nedarė neigiamos įtakos kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijai (KŠSIF) pacientams, kuriems buvo kairiojo širdies skilvelio disfunkcija (KŠSIF: 30-45 %).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Antiangininis ir antiišeminis ivabradino veiksmingumas nustatinėtas penkiais atsitiktinių imčių tyrimais, atliktais dvigubai aklu būdu (trijų tyrimų metu vaistinio preparato poveikis lygintas su sukeliamu placebo, vieno tyrimo metu – su atenololio ir vieno – su amlodipino). Minėtuose tyrimuose dalyvavo 4111 stabiliaja krūtinės angina sergantys pacientai, 2617 jų buvo gydomi ivabradinu.

Įrodyta, kad vartojant po 5 mg ivabradino 2 kartus per parą, per 3-4 savaites pasireiškia veiksmingas poveikis fizinių pratimų testo parametrams. Veiksmingumas patvirtintas vartojant 7,5 mg dozę 2 kartus per parą. Papildoma 2 kartus per parą vartojamos didesnės nei 5 mg dozės nauda nustatyta daugiausiai tyrimu, kurio metu poveikis lygintas su atenololio sukeliamu: po mėnesio gydymo 2 kartus per parą geriama 5 mg doze bendras pratimų toleravimo laikas tuo metu, kai vaistinio preparato koncentracija mažiausia, pailgėjo 1 minute, o po tolesnių trijų gydymo mėnesių, kurių metu 2 kartus per parą geriama dozė greitai buvo padidinta iki 7,5 mg, minėtas laikas pailgėjo dar 25 sekundėmis.

Šiuo tyrimu naudingas antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis patvirtintas 65 metų ir vyresniems žmonėms. Tyrimų metu 2 kartus per parą vartojama 5 mg arba 7,5 mg dozė visą laiką darė poveikį fizinių pratimų parametrams (bendrai pratimų toleravimo trukmei, krūtinės anginos pasireiškimo ribojimo laikui ir laikui iki krūtinės anginos priepuolio bei ST segmento depresijos 1 mm) ir maždaug 70 % suretino krūtinės anginos priepuolius. 2 kartus per parą vartojamo ivabradino veiksmingumas vienodas būna 24 valandas.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu 889 pacientams, vartojantiems 50 mg atenololio vieną kartą per parą, buvo skiriama vartoti ivabradino, kuris papildomai paveikė visus krūvio toleravimo testo parametrus mažiausio vaistinio preparato poveikio metu (praėjus 12 valandų po vaistinio preparato pavartojimo per burną).

Atsitiktinės imties kontrolinio (poveikis lygintas su placebo sukeliamu) tyrimo, kuriame dalyvavo 725 pacientai, metu ivabradino, pavartoto tuo metu, kai amlodipino, vartojamo po 10 mg vieną kartą per parą, kiekis kraujyje buvo mažiausias (t. y. praėjus 12 valandų po jo pavartojimo), veiksmingumas nebuvo didesnis, tačiau pavartoto tuo metu, kai amlodipino koncentracija kraujo plazmoje buvo didžiausia (t. y. praėjus 3-4 valandoms po jo pavartojimo), veiksmingumas buvo didesnis.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuoto tyrimo, kuriame dalyvavo 1 277 pacientai, metu nustatytas statistiškai reikšmingas papildomas ivabradino (juo papildžius gydymą kartą per parą vartojama 5 mg amlodipino doze arba kartą per parą vartojama nifedipino GITS 30 mg doze) veiksmingumas vertinant reakciją į gydymą (apibūdinta kaip krūtinės anginos pasireiškimo dažnio sumažėjimas mažiausiai 3 priepuoliais per savaitę ir (arba) laiko iki ST segmento nusileidimo 1 mm pailgėjimas mažiausiai 60 sekundžių bėgimo takelio krūvio toleravimo testo (KTT) metu), kai vaistinio preparato poveikis yra silpniausias (praėjus 12 valandų po geriamojo ivabradino pavartojimo), 6 savaičių gydymo laikotarpiu (ŠS = 1,3, 95% PI [1,0-1,7]; p = 0,012). Papildomo ivabradino veiksmingumo vertinant antrinę veiksmingumo baigtį KTT rodmenis, kai vaistinio preparato poveikis yra silpniausias, nenustatyta, tačiau nustatytas papildomas veiksmingumas esant stipriausiam poveikiui (praėjus 3-4 valandoms po geriamojo ivabradino pavartojimo).

Veiksmingumo tyrimų metu 3-4 mėn. vartojamo ivabradino veiksmingumas nekito. Kad sumažėtų vaistinio preparato veiksmingumas (atsirastų tolerancija) ar staigiai nutraukus jo vartojimą pasireiškėtų atoveiksmio fenomenas, duomenų nėra. Antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis buvo susijęs su nuo dozės dydžio priklausomu širdies susitraukimų retėjimu ir ženkliai nuo širdies susitraukimų dažnio priklausomu spaudimu (širdies dažnis x sistolinis kraujospūdis) mažėjimu. Poveikis kraujospūdžiui ir periferiniam kraujagyslių pasipriešinimui buvo silpnas ir kliniškai nereikšmingas.

Pacientams, kurie ivabradino vartojo mažiausiai vienerius metus (n = 713), vaistinis preparatas širdies ritmą lėtino visada. Poveikio gliukozės ar lipidų metabolizmui nepastebėta.

Antiangininį ir antiišeminį poveikį ivabradinas sukėlė ir cukriniu diabetu sergantiems pacientams (n = 457). Jiems vaistinio preparato poveikis buvo saugus tiek pat kaip kitiems tiriamiesiems.

Buvo atliktas didelis pasekmių tyrimas BEAUTIFUL, kuriame dalyvavo 10917 pacientų, sergančių išemine širdies liga ir kairiojo skilvelio disfunkcija (KSIF < 40 %), nepaisant tinkamo gydymo (86,9 % pacientų vartojo beta adrenoblokatorius). Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo kardiovaskulinė mirtis, hospitalizacija dėl ūminio miokardo infarkto arba dėl prasidėjusio ar pasunkėjusio širdies nepakankamumo. Tyrimo duomenimis, anksčiau minėtų kriterijų dažnis ivabradino ir placebo grupėse buvo vienodas (santykinė rizika lyginant ivabradiną su placebo – 1, p = 0,945). Tiriant post hoc pogrupio pacientus, sergančius simptomine krūtinės angina ir suskirstytus atsitiktinių imčių būdu (n = 1507), nebuvo nustatyta jokio saugumo požymio, susijusio su kardiovaskuline mirtimi ir hospitalizacija dėl ūminio MI ar širdies nepakankamumo (ivabradinas – 12 %, palyginti su 15,5 % placebo, p = 0,05).

Buvo atliktas didelės apimties išeičių tyrimas SIGNIFY, kuriame dalyvavo 19102 pacientai, sergantys vainikinių arterijų liga, be širdies nepakankamumo su klinikiniais požymiais (kairiojo skilvelio išstūmimo funkcija > 40 %), kuriems taikomas optimaliai suderintas pagrindinis gydymas. Buvo taikyta gydymo schema, kai vaistinio preparato skirta daugiau, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose (pradinė dozė 7,5 mg du kartus per parą (5 mg du kartus per parą, jeigu ≥ 75 metų), titruojant iki 10 mg du kartus per parą). Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo sudėtinis: mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų arba nemirtinas MI. Tyrime nebuvo nustatytas skirtumo tarp pagrindinio sudėtinio vertinimo kriterijaus (PSVK) dažnio ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,08, p = 0,197). 17,9 % pacientų iš ivabradino grupės buvo pranešta apie bradikardiją (2,1 % pacientų iš placebo grupės). Tyrimo metu verapamilio, diltiazemo arba stipraus CYP3A4 izofermentų inhibitoriaus gavo 7,1 % pacientų.

Nedidelis, bet statistiškai patikimas PSVK padidėjimas buvo stebimas iš anksto nustatytame pacientų pogrupyje, kurį sudarė II arba aukštesnės klasės pagal Kanados kardiologų draugijos klasifikaciją (KKDK), nustatytos pradinio vertinimo metu, pacientai, kuriems diagnozuota krūtinės angina (n = 12 049) (dažnis per metus 3,4 %, palyginti su 2,9 %, santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,18, p = 0,018), bet ne visos pacientų, kuriems diagnozuota krūtinės angina, populiacijos pogrupyje, kai KKDK klasė \geq I (n = 14 286) (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,11, p = 0,110).

Tyrime skirta didesnė, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose, dozė negalėjo visiškai paaiškinti šių rezultatų.

SHIFT tyrimas buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklu būdu, rezultatus kontroliuojant placebo. Tyrime dalyvavo 6505 suaugę pacientai, kuriems buvo stabilus lėtinis stazinis širdies nepakankamumas (LSŠN) (≥ 4 savaites), nuo II iki IV klasės pagal NYHA funkcinę klasifikaciją, su sumažėjusia kairiojo skilvelio kraujo išstūmimo frakcija (LVEF ≤ 35 %) ir ≥ 70 spm širdies susitraukimų dažniu ramybės būsenoje.

Pacientams buvo skiriamas standartinis gydymas, įskaitant beta adrenoblokatorius (89 %), AKF inhibitorius ir (arba) angiotenzino II antagonistus (91 %), diuretikus (83 %) ir aldosterono sistemą slopinančius vaistinius preparatus (60 %). Ivabradinu gydomoje grupėje 67 % pacientų buvo gydomi 7,5 mg doze du kartus per parą. Vidutinė gydymo trukmė buvo 22,9 mėnesio.

Gydymas ivabradinu buvo susijęs su 15 spm širdies susitraukimų dažnio sumažėjimu nuo pagrindinės vertės 80 spm. Širdies susitraukimų dažnio skirtumas ivabradino ir placebo grupėse buvo 10,8 spm 28 dieną, 9,1 spm 12 mėnesį ir 8,3 spm 24 mėnesį.

Tyrimas parodė kliniškai ir statistiškai reikšmingą 18 % santykinės rizikos sumažėjimą pagal mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligos ir hospitalizacijos dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo pirminės vertinamosios baigties rezultatus (rizikos santykis: 0,82, 95 % PI [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), gautus per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios.

Absoliutus rizikos sumažėjimas buvo 4,2 %. Pirminius vertinamosios baigties rezultatus pirmiausiai sudarė širdies nepakankamumo galutinė baigtis, hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo (absoliutus rizikos sumažėjimas 4,7 %) ir mirtys dėl širdies nepakankamumo (absoliutus rizikos sumažėjimas 1,1 %).

Gydymo poveikis pirminės vertinamosios baigties rezultatams, jų komponentams ir antriniam baigties rezultatams

	Ivabradinas (N = 3241), n (%)	Placebas (N = 3264), n (%)	Rizikos santykis [95 % PI]	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Sudėtiniai komponentai:				
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Kiti antrinės baigties rezultatai:				
Visos mirties priežastys	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
Mirtis dėl širdies nepakankamumo	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Visos hospitalizacijos priežastys	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizacija dėl širdies ir kraujagyslių ligos	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Pirminės baigties rezultatų mažėjimas buvo nuolat stebimas nepriklausomai nuo lyties, NYHA klasės, išeminio arba neišeminio širdies nepakankamumo etiologijos bei nuo diabeto ar hipertenzinės ligos istorijos.

Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 spm ($n = 4150$), pogrupyje buvo stebimas 24 % didesnis pirminės vertinamosios baigties sumažėjimas (rizikos santykis: 0,76, 95 % PI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) ir kitos antrinės baigties, įskaitant mirtis dėl visų priežasčių (rizikos santykis: 0,83, 95 % PI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$), bei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligos (rizikos santykis: 0,83, 95 % PI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). Šiame pacientų pogrupyje ivabradino saugumo duomenys atitinka visos gydytų pacientų grupės saugumo duomenis.

Reikšmingas poveikis pirminei vertinamajai baigčiai buvo stebimas visoje beta adrenoblokatoriais gydytų pacientų grupėje (rizikos santykis: 0,85, 95 % PI [0,76; 0,94]). Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 smp, pogrupyje, skiriant rekomenduojamas tikslines beta adrenoblokatorių dozes, statistiškai reikšmingos naudos pirminei vertinamajai baigčiai (rizikos santykis: 0,97, 95 % PI [0,74; 1,28]), antrinei baigčiai, įskaitant hospitalizaciją dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo (rizikos santykis: 0,79, 95 % PI [0,56; 1,10]) ir mirties dėl širdies nepakankamumo (rizikos

santykis: 0,69, 95 % PI [0,31; 1,53]) pastebėta nebuvo.

Pagal NYHA klasę, buvo stebimas žymus pagerėjimas pagal paskutinę užfiksuotą vertę. Pagerėjimas užfiksuotas 887 (28 %) ivabradinu gydytiems pacientams, palyginti su 776 (24 %) pacientais, gavusiais placebo ($p = 0,001$).

Remiantis 97 pacientų, dalyvavusių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamajame tyrime, duomenimis, kurie buvo renkami atliekant specialius oftalmologijos tyrimus, kuriais siekiama įvertinti kolbelių ir lazdelių sistemos funkciją bei kylantį regos kelią (t. y. elektroretinografija, statinė ir kinetinė perimetrija, spalvų jutimo ir regėjimo aštrumo ištyrimas), lėtine stabilią krūtinės angina sergančius pacientus 3 metus gydant ivabradinu, jokio toksinio poveikio tinklainei nepastebėta.

Vaikų populiacija

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas tyrimas, kuriame dalyvavo 116 vaikų ir paauglių (17 buvo 6-12 metų, 36 – 1-3 metų ir 63 – 3-18 metų), sergančių LŠN ir dilatacine kardiomiopatija (DKM), ir kuriame ivabradinu buvo papildomas optimalus bazinis gydymas. 74 pacientai vartojo ivabradiną (santykis 2:1). Pradinė du kartus per parą vartojama dozė buvo 0,02 mg/kg 6-12 mėnesių vaikams, 0,05 mg/kg 1-3 metų ir mažiau kaip 40 kg sveriantiems 3-18 metų pacientams bei 2,5 mg 3-18 metų ir 40 kg ar daugiau sveriantiems pacientams. Dozė buvo koreguojama atsižvelgiant į gydomąją reakciją, maksimali du kartus per parą vartojama dozė buvo atitinkamai 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg ir 15 mg. Šio tyrimo metu ivabradino buvo vartojama du kartus per parą geriamąja skysta forma ar tabletėmis. Farmakokinetikos savybių skirtumų nebuvimas vartojant šias 2 formas buvo nustatytas atviro, atsitiktinių imčių, dviejų periodų kryžminio tyrimo, kuriame dalyvavo 24 sveiki suaugę savanoriai, metu.

2-8 savaitių dozės parinkimo laikotarpiu širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 20 % nepasireiškiant bradikardijai nustatytas 69,9 % pacientų ivabradino grupėje, palyginti su 12,2 % pacientų placebo grupėje (Šansų santykis: $E=17,24$, 95% PI [5,91; 50,30]).

Vidutinės du kartus per parą vartojamos ivabradino dozės, kurias vartojant ŠSD sumažėjo 20%, buvo $0,13 \pm 0,04$ mg/kg, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg ir $4,1 \pm 2,2$ mg atitinkamai 1-3 metų, 3-18 metų ir sveriančių mažiau kaip 40 kg bei 3-18 metų ir 40 kg ar daugiau sveriančių pacientų grupėse.

12 mėnesių KSIF padidėjo vidutiniškai nuo 31,8% iki 45,3% ivabradino grupėje ir nuo 35,4% iki 42,3% placebo grupėje. NYHA klasės įvertinimas pagerėjo 37,7% ivabradino vartojusių pacientų, palyginti su 25,0% placebo grupėje. Toks pagerėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Vienerių metų laikotarpiu nustatytos saugumo savybės buvo panašios į aprašytas gydant suaugusius LŠN sergančius pacientus.

Ilgalaikis ivabradino poveikis augimui, brendimui ir bendrajam vystymuisi bei ilgalaikis gydymo ivabradinu vaikystėje veiksmingumas mažinant sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirštamumą nuo jų netirti.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ivabradino tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūtinės anginos gydymo indikacijai.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ivabradino tyrimų su vaikais nuo 0 iki mažiau kaip 6 mėnesių amžiaus duomenis lėtinio širdies nepakankamumo gydymo indikacijai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėmis sąlygomis ivabradinas iš tablečių išsiskiria greitai ir labai gerai tirpsta vandenyje (> 10 mg/ml). Jis yra S-enantiomeras, biokonversija *in vivo* neįrodyta. Svarbiausias aktyvus metabolitas, identifikuotas žmogaus organizme, yra N-demetilintas ivabradino darinys.

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Išgertas ivabradinas absorbuojamas greitai ir beveik visas. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po 1 valandos. Absoliutus ivabradino plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas yra maždaug 40 %, kadangi dalis jo, prieš patekdamą į sisteminę kraujotaką, metabolizuojama žarnyne ir kepenyse.

Maistas maždaug 1 valanda uždelšia absorbciją ir 20-30 % padidina ekspoziciją kraujo plazmoje. Kad

ekspozicija svyruotų mažiau, ivabradino tablečių rekomenduojama gerti valgio metu (žr. 4.2 skyrių)

Pasiskirstymas

Maždaug 70 % ivabradino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, pacientų organizme pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra beveik 100 l. Nuolat vartojant rekomenduojamą 5 mg dozę 2 kartus per parą, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje būna 22 ng/ml (PI = 29%). Vidutinė koncentracija kraujo plazmoje, tuo metu, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, yra 10 ng/ml (PI = 38 %).

Biotransformacija

Kepenyse ir žarnose daug ivabradino metabolizuojama oksidacijos būdu dalyvaujant vien citochromo P 450 3A4 (CYP 3A4) izofermentams. Svarbiausias veiklus metabolitas yra N-demetilintas darinys (S 18982), kurio ekspozicija yra maždaug 40 % ivabradino ekspozicijos. Šį veiklų metabolitą metabolizuoja irgi CYP 3A4 izofermentai. Ivabradino afinitetas CYP 3A4 izofermentams yra mažas, kliniškai reikšmingai jų neindukuoja ir neslopina, todėl CYP 3A4 substratų metabolizmo ir koncentracijos kraujyje jis neturėtų keisti. Ir, priešingai, stiprūs šių fermentų inhibitoriai ir induktoriai ivabradino koncentraciją kraujyje gali gerokai pakeisti (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Pusinės ivabradino eliminacijos laikas kraujo plazmoje (AUC sumažėjimas 70-75 %) yra 2 valandos, efektyvios – 11 valandų. Bendras klirensas yra maždaug 400 ml/min., klirensas inkstuose – maždaug 70 ml/min. Tiek pat metabolitų išskiria ir su šlapimu, ir su išmatomis. Apie 4 % išgertos dozės išsiskiria nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

0,5-24 mg geriamų ivabradino dozių kinetika yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyvų (≥65 metų), labai senų (≥75 metų) ir kitų žmonių organizme ivabradino farmakokinetikos (AUC ir C_{max}) skirtumo nepastebėta (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15-60 ml/min.) ivabradino farmakokinetiką veikia mažai, kadangi klirensas inkstuose sudaro mažą (apie 20 %) bendros ivabradino ir svarbiausio jo metabolito S 18982 eliminacijos dalį (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh reikšmė yra ne didesnė kaip 7), organizme neprisijungusio ivabradino ir veiklaus jo metabolito AUC apie buvo 20 % didesnis, negu tų žmonių, kurių kepenų funkcija normali. Duomenų, kuriais remiantis būtų galima padaryti išvadą apie ivabradino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, yra labai mažai, o pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas – visai nėra (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivabradino farmakokinetikos savybės lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių vaikų nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus organizme buvo panašios į farmakokinetikos savybes, aprašytas suaugusiesiems, jeigu naudota pagal amžių ir kūno svorį pritaikyta dozės parinkimo schema.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD)

FK/FD santykio analizės duomenys rodo, kad padidinus 2 kartus per parą vartojamą dozę ne daugiau kaip iki 15-20 mg, širdies ritmo lėtėjimo priklausomumas nuo ivabradino ir S 18982 koncentracijos kraujo plazmoje yra beveik tiesinis. Vartojant didesnę dozę, širdies ritmo retėjimas tampa neproporcingas ivabradino koncentracijos kraujo plazmoje dydžiui ir turi tendenciją būti pastoviai sumažėjęs (plato būseną). Jeigu ivabradino ekspozicija didelė (taip gali atsitikti vaistinio preparato vartojant kartu su stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitoriais), širdies ritmas gali labai

suretėti. Ivabradino vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriais, tokio suretėjimo rizika yra mažesnė (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ivabradino FK/FD santykis lėtiniu širdies nepakankamumu sergančių vaikų nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus organizme buvo panašus į FK/FD santykį, aprašytą suaugusiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancegoriškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimai rodo, kad žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ivabradinas poveikio nedaro. Organogenezės laikotarpiu vartojant tokias dozes, nuo kurių ekspozicija organizme buvo artima atsirandančiai terapine doze gydomų žmonių organizme, žiurkių vaisiui dažniau atsirado širdies defektų, nedaugeliui triušių vaisių – ekto daktilija.

Šunims, vienerius metus vartojusiems 2,7 mg/kg kūno svorio arba 24 mg/kg kūno svorio ivabradino paros dozę, pasireiškė laikinas tinklainės funkcijos pokytis, tačiau su akies struktūros pažeidimu jis nebuvo susijęs. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį ivabradino poveikį tinklainei, t. y. sąveiką su hiperpolarizacija ir aktyvuota I_h srove, kuri yra labai panaši į sinusinio širdies mazgo I_f srovę. Kitų ilgalaikių kartotinių dozių ir kancerogeninio poveikio tyrimų metu kliniškai reikšmingų pokyčių nepastebėta.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Ivabradino pavojaus aplinkai vertinimas buvo atliktas vadovaujantis Europos ERA rekomendacijomis. Šių vertinimų rezultatai papildė trūkstamus ivabradino pavojaus aplinkai duomenis ir parodo, kad ivabradinas pavojaus aplinkai nekelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Šerdis:

Manitolis

Krospovidonas

Magnio stearatas

Plėvelė:

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Makrogolis 400

Glicerolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA/Alu/PVC-Alu lizdinės plokštelės kartono dėžutėje.

Pakuotės dydis:

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 plėvele dengtų tablečių.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės:

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 plėvele dengtos tabletės:

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Rumunija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės
Ivabradinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ivabradine Zentiva 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės
Ivabradinum

2. VARTOJIMO METODAS

Zentiva logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Pr [saulė]	Pr [mėnulis]
A [saulė]	A [mėnulis]
T [saulė]	T [mėnulis]
K [saulė]	K [mėnulis]
Pn [saulė]	Pn [mėnulis]
Š [saulė]	Š [mėnulis]
S [saulė]	S [mėnulis]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ivabradinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
100 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha10
Čekija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės
Ivabradinum

2. VARTOJIMO METODAS

Zentiva logotipas

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Pr [saulė]	Pr [mėnulis]
A [saulė]	A [mėnulis]
T [saulė]	T [mėnulis]
K [saulė]	K [mėnulis]
Pn [saulė]	Pn [mėnulis]
Š [saulė]	Š [mėnulis]
S [saulė]	S [mėnulis]

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės Ivabradinas (*Ivabradinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ivabradine Zentiva ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ivabradine Zentiva
3. Kaip vartoti Ivabradine Zentiva
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ivabradine Zentiva
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ivabradine Zentiva ir kam jis vartojamas

Ivabradine Zentiva (ivabradinas) yra vaistas nuo širdies ligų skirtas gydyti:

- Simptominę krūtinės skausmą sukeliančią stabiliąją krūtinės anginą suaugusiems pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra lygus 70 kartų per minutę arba didesnis. Jis skirtas vartoti suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja arba negali vartoti širdies ligų gydymui skirtų vaistų, vadinamų betablokatoriais. Šį vaistą, kartu su betablokatoriais, taip pat gali vartoti suaugusieji pacientai, kurių būklė nėra pilnai kontroliuojama betablokatoriais.
- Lėtinį širdies nepakankamumą suaugusiems pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra lygus 75 kartams per minutę arba didesnis. Vaistas derinamas kartu su standartiniu gydymu, įskaitant betablokatorius, arba kai betablokatoriai yra kontraindikuotini arba netoleruojami.

Stabilioji krūtinės angina (paprastai ji vadinama angina)

Stabilioji krūtinės angina yra širdies liga, pasireiškianti tuo atveju, kai širdis gauna nepakankamą deguonies kiekį. Paprastai ji pasireiškia sulaukus 40-50 metų. Dažniausias simptomas yra krūtinės skausmas ir nemalonus pojūtis joje. Anginos priepuolio pasireiškimas labiau tikėtinas kai padažnėja širdies susitraukimai, pvz., mankštinantis, susijaudinus, sušalus arba pavalgius. Toks širdies susitraukimų padažnėjimas krūtinės angina sergantiems žmonėms gali sukelti krūtinės skausmą.

Lėtinis širdies nepakankamumas

Lėtinis širdies nepakankamumas yra širdies liga, kuri pasireiškia tada, kai širdis nebegali išstumti pakankamai kraujo į visą likusį kūną. Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, nuovargis, pavargimas ir kulkšnių tinimas.

Kaip Ivabradine Zentiva veikia?

Ivabradine Zentiva veikia daugiausiai suretindamas širdies ritmą keliais susitraukimais per minutę. Dėl to sumažėja širdies poreikis deguoniui, ypač būkliu, kurių metu krūtinės anginos priepuolis tikėtinas labiau, metu. Tokiu būdu Ivabradine Zentiva padeda reguliuoti ir retinti krūtinės anginos priepuolius. Kadangi padidėjęs širdies susitraukimų dažnis neigiamai veikia pacientų, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas, širdies funkciją ir gyvybines prognozes, specifinis ivabradino širdies susitraukimų dažnį retinantis poveikis padeda pagerinti tokių pacientų širdies veiklą ir gyvybines prognozes.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ivabradine Zentiva

Ivabradine Zentiva vartoti negalima

- jeigu yra alergija ivabradinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6.1 skyriuje);
- jeigu prieš pradėdant gydyti širdies ritmas ramybės būsenoje yra per retas (širdis susitraukinėja rečiau negu 70 kartų per minutę);
- jeigu ištiko kardiogeninis šokas (ligoninėje gydomas širdies sutrikimas);
- jeigu sutrikęs širdies ritmas;
- jeigu ištiko miokardo infarktas;
- jeigu kraujospūdis labai mažas;
- jeigu sergate nestabiliąja krūtinės angina (sunkia liga, kurios metu labai dažnai kartojasi krūtinės skausmo priepuoliai ir fizinių pratimų ir kitu metu);
- jeigu yra širdies nepakankamumas, kuris neseniai pasunkėjo;
- jeigu Jūsų širdies plakimą išskirtinai palaiko širdies stimulatorius;
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- jeigu vartojate vaistų grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti (pvz., ketokonazolo, itraconazolo), makrolidinių antibiotikų (pvz., jozamicino, klaritromicino, telitromicino ar geriamųjų eritromicino preparatų), vaistų žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligai gydyti (pvz., nelfinaviro, ritonaviro) arba nefazodono (vaisto nuo depresijos) arba diltiazemo, verapamilio (vaistai vartojami didelio kraujospūdžio ligai arba krūtinės anginai gydyti);
- jeigu Jūs esate moteris, galinti susilaukti vaikų ir nenaudojanti veiksmingos kontracepcijos;
- jeigu esate nėščia arba ketinanti pastoti moteris;
- jeigu žindote.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ivabradine Zentiva:

- jeigu yra širdies ritmo sutrikimų (tokių kaip nereguliarus širdies plakimas, dažnas juntamas širdies plakimas, krūtinės skausmo sustiprėjimas) arba ilgalaikis prieširdžių virpėjimas (nereguliarus širdies plakimas), arba elektrokardiogramos (EKG) pokytis, vadinamasis ilgojo QT sindromas;
- jeigu pasireiškia nuovargis, svaigulys arba dusulys (tokie simptomai gali būti per didelio širdies ritmo sulėtėjimo požymis);
- jeigu pasireiškia prieširdžių virpėjimo simptomai (pulso dažnis ramybės būsenoje be jokių akivaizdžių priežasčių neįprastai didelis (daugiau kaip 110 susitraukimų per minutę) arba nereguliarus, dėl ko jį sunku išmatuoti);
- jeigu neseniai ištiko insultas (smegenų priepuolis);
- jeigu yra lengva arba vidutinio sunkumo hipotenzija (mažas kraujospūdis);
- jeigu yra nekontroliuojamas kraujo spaudimas, ypač pakeitus antihipertenzinį gydymą;
- jeigu yra sunkus širdies nepakankamumas arba širdies nepakankamumas su pokyčiu elektrokardiogramoje, vadinamas Hiso pluošto kojų blokada;
- jeigu sergama lėtine akių tinklainės liga;
- jeigu yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.
- jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Jeigu Jums yra kuri nors iš anksčiau paminėtų būklių, prieš gydymą Ivabradine Zentiva arba jo metu reikia iš karto pasikalbėti su gydytoju.

Vaikams

Ivabradine Zentiva nėra skirtas gydyti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Ivabradine Zentiva

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate toliau išvardytų vaistų, būtinai informuokite gydytoją, kadangi gali reikėti keisti Ivabradine Zentiva dozę arba gydymo metu Jus prižiūrėti.

- Flukonazolo (priešgrybelinio vaisto).
- Rifampicino (antibiotiko).

- Barbitūratų (vaistų nemigai ir epilepsijai gydyti).
- Fenitoino (vaisto epilepsijai gydyti).
- Paprastųjų jonažolių preparatų (*Hypericum perforatum*) (vaistažolių preparatų depresijai gydyti).
- QT intervalą ilginančių vaistų, vartojamų širdies ritmo sutrikimui arba kitokioms ligoms gydyti:
 - chinidino, dizopiramido, ibutilido, sotalolio, amjodarono (vaistų širdies ritmo sutrikimui gydyti);
 - bepridilio (vaisto krūtinės anginai gydyti);
 - kai kurių vaistų nerimui, šizofrenijai arba kitokios psichozėms gydyti (pvz., pimozido, ziprazidono, sertindolo);
 - vaistų maliarijai gydyti (pvz., meflokvino arba halofantrino);
 - į veną leidžiamo eritromicino (antibiotiko);
 - pentamido (vaisto parazitų sukeliams ligoms gydyti);
 - cisaprido (vaisto gastroezofaginio reflukso gydyti).
- Kai kurių rūšių diuretikai, kurie gali sumažinti kalio koncentraciją kraujyje, tokie kaip furozemidas, hidrochlortiazidas, indapamidas (vartojami edemai, aukštam kraujospūdžiui gydyti).

Ivabradine Zentiva vartojimas su maistu ir gėrimais

Ivabradine Zentiva vartojimo metu reikia vengti vartoti greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, Ivabradine Zentiva vartoti negalite (žr. poskyrį „Ivabradine Zentiva vartoti negalima“).

Jeigu pastosite gydymo Ivabradine Zentiva metu, kreipkitės į gydytoją.

Nevartokite Ivabradine Zentiva, jeigu galite pastoti, nebent naudojatės patikimais kontracepcijos metodais (žr. poskyrį „Ivabradine Zentiva vartoti negalima“).

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, Ivabradine Zentiva vartoti negalite (žr. poskyrį „Ivabradine Zentiva vartoti negalima“). Pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį, nes gydymo Ivabradine Zentiva metu žindymą reikia nutraukti.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ivabradine Zentiva gali trumpam sukelti regimuosius šviesos fenomenus (laikinas ryškumo padidėjimas regos lauko dalyje, žr. skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu Jums taip nutinka, vairuoti arba valdyti mechanizmus tokiu laiku, kai gali staiga pakisti šviesos intensyvumas, reikia atsargiai, ypač vairuoti naktį.

3. Kaip vartoti Ivabradine Zentiva

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ivabradine Zentiva reikia vartoti valgio metu.

Jeigu Jums gydoma stabilioji krūtinės angina

Pradinė dozė neturėtų viršyti vienos Ivabradine Zentiva 5 mg tabletės du kartus per parą. Jeigu Jums vis dar išlieka krūtinės anginos simptomai ir Jūs gerai toleruojate 5 mg du kartus per parą vartojamą dozę, dozė gali būti padidinta. Palaikomoji dozė neturėtų viršyti 7,5 mg du kartus per parą. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Įprasta dozė yra viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare. Kai kuriais atvejais (pavyzdžiui, jeigu Jūs esate vyresnio amžiaus), gydytojas gali Jums paskirti pusę vaisto dozės, t. y. po pusę Ivabradine Zentiva 5 mg tabletės (ši dozė atitinka 2,5 mg ivabradino) rytais ir pusę 5 mg tabletės vakarais.

Jeigu Jums gydomas lėtinis širdies nepakankamumas

Įprastinė rekomenduojama pradinė dozė yra viena Ivabradine Zentiva 5 mg tabletės du kartus per parą. Prireikus dozę galima didinti ir vartoti po 7,5 mg 2 kartus per parą. Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę. Įprasta dozė yra viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare. Kai kuriais atvejais (pavyzdžiui, jeigu Jūs esate vyresnio amžiaus), gydytojas gali Jums paskirti pusę vaisto dozės, t. y. po pusę Ivabradine Zentiva 5 mg tabletės (ši dozė atitinka 2,5 mg ivabradino) rytais ir pusę 5 mg tabletės vakarais.

Ką daryti pavartojus per didelę Ivabradine Zentiva dozę?

Išgėrus didelę Ivabradine Zentiva dozę, gali pasireikšti dusulys arba nuovargis, kadangi per daug suretėja širdies susitraukimai. Jeigu taip atsitinka, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Ivabradine Zentiva

Jeigu pamiršote išgerti Ivabradine Zentiva, kitą dozę vartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Ant lizdinės plokštelės išspausdintas kalendorius turėtų Jums padėti prisiminti, kada paskutinį kartą išgėrėte Ivabradine Zentiva tabletę.

Nustojus vartoti Ivabradine Zentiva

Kadangi krūtinės anginos arba lėtinio širdies nepakankamumo gydymas paprastai tęsiasi visą gyvenimą, prieš nutraukdami šio vaisto vartojimą kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Jeigu manote, kad Ivabradine Zentiva veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai pasireiškiančios šio vaisto nepageidaujamos reakcijos yra priklausomos nuo dozės ir susijusios su vaisto veikimo mechanizmu.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Regimieji šviesos fenomenai (trumpalaikis ryškumo padidėjimas, dažniausiai pasireiškiantis dėl staigaus šviesos intensyvumo pokyčio). Jie gali būti apibūdinami kaip aureolių matymas, spalvoti blyksniai, vaizdo suskaidymas arba daugybiniai vaizdai. Jie daugiausiai pasireiškia pirmų dviejų mėnesių gydymo laikotarpiu, po to gali pasireikšti pakartotinai ir pranyksta gydymo metu arba pabaigus gydymą.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Širdies darbo pokytis (simptomai – širdies ritmo sulėtėjimas). Dažniausiai pasireiškia per pirmuosius 2-3 mėnesius nuo gydymo pradžios.

Taip pat gauta pranešimų apie kitokius šalutinius poveikius.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Nereguliarus greitas širdies susitraukinėjimas, nenormalus širdies plakimo pojūtis, nekontroliuojamas kraujo spaudimas, galvos skausmas, svaigulys ir neryškus matymas (miglotas matymas).

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Juntamas dažnas širdies plakimas ir papildomi širdies susitraukimai, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, skausmas pilve, svaigimas (*vertigo*), apsunkintas kvėpavimas (dusulys), raumenų mėšlungis, laboratorinių tyrimų pokyčiai: per didelis šlapimo rūgšties kraujyje kiekis, padidėjęs eozinofilų (baltųjų kraujo kūnelių) kiekis ir padidėjusi kreatinino (raumenyse skylanti medžiaga) koncentracija kraujyje, odos bėrimas, angioneurozinė edema (tokia kaip veido, liežuvio arba gerklės tinimas, sunkumas kvėpuoti arba nuryti), žemas kraujospūdis, alpimas, nuovargio, silpnumo pojūtis, stebimi širdies EKG pakitimai, susidvejinęs vaizdas, sutrikęs vaizdas.

Retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių)

- Dilgėlinė, niežėjimas, odos paraudimas, bloga savijauta.

Labai retas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10000 žmonių)

- Nereguliarus širdies plakimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ivabradine Zentiva

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ivabradine Zentiva sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ivabradinas (hidrochlorido pavidalu). Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu) arba 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos tabletės šerdyje yra manitolis, krospovidonas, magnio stearatas, o plėvelėje – hipromeliozė, titano dioksidas, makrogolis 400, glicerolis.

Ivabradine Zentiva išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ivabradine Zentiva 5 mg plėvele dengtos tabletės yra pailgos 4,8 x 8,8 mm dydžio baltos tabletės su vagele vienoje pusėje ir abiejuose kraštuose. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos, apvalios, 7,1 mm skersmens tabletės.

Ivabradine Zentiva tiekiamas OPA/Alu/PVC-Alu lizdinėmis plokštelėmis kartono dėžutėje.

Tabletės tiekiamos pakuotėse po 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

Gamintojas

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Čekija

arba

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Rumunija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>