

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate
Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 7,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu linie mediană de rupere pe o față și inscripționate cu „5” pe cealaltă față, cu diametrul de 6,5 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă cu diametrul 7,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile

Ivabradina este indicată pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală arterială coronariană și ritm sinusal normal și frecvență cardiacă ≥ 70 bătăi pe minut (bpm).

Ivabradina este indicată:

- la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante sau
- în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant.

Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Ivabradina este indicată în insuficiența cardiacă cronică clasa II-IV NYHA cu disfuncție sistolică, la pacienți adulți cu ritm sinusal și a căror frecvență cardiacă este ≥ 75 bpm, în asociere cu terapie standard incluzând beta-blocante sau atunci când tratamentul cu beta-blocante este contraindicat sau nu este tolerat (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile

Se recomandă ca decizia de a iniția sau de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurări în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore.

Doza inițială de ivabradină nu trebuie să depășească 5 mg de două ori pe zi la pacienții cu vârsta sub 75 ani.

După trei-patru săptămâni de tratament, dacă pacientul este încă simptomatic, în cazul în care doza inițială este bine tolerată și frecvența cardiacă în repaus se menține peste 60 bpm, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare, la pacienții tratați cu doza de 2,5 mg sau 5 mg de două ori pe zi.

Doza de întreținere nu trebuie să depășească 7,5 mg de două ori pe zi.

Dacă simptomele de angină pectorală nu se ameliorează în decurs de 3 luni după începerea tratamentului, tratamentul cu ivabradină trebuie întrerupt.

În plus, dacă există doar un răspuns limitat din punct de vedere al simptomelor și nu există o reducere relevantă clinic a frecvenței cardiace în repaus în decurs de trei luni, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Dacă în timpul tratamentului frecvența cardiacă scade sub 50 bpm în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, oboseală sau hipotensiune arterială, doza trebuie diminuată treptat, până la cea mai mică doză de 2,5 mg de două ori pe zi (o jumătate de comprimat de 5 mg de două ori pe zi). După reducerea dozei, frecvența cardiacă trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Tratamentul insuficienței cardiace cronice

Tratamentul trebuie inițiat numai la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă.

Este recomandat ca medicul curant să aibă experiență în tratarea insuficienței cardiace cronice.

Doza de inițiere recomandată este de 5 mg ivabradină de două ori pe zi. După două săptămâni de tratament, doza poate fi mărită la 7,5 mg de două ori pe zi, dacă frecvența cardiacă se menține peste 60 bpm în repaus, sau diminuată la 2,5 mg de două ori pe zi (o jumătate de comprimat de 5 mg de două ori pe zi), dacă frecvența cardiacă se menține sub 50 bpm în repaus sau în cazul simptomelor asociate bradicardiei, cum sunt amețeli, oboseală sau hipotensiune arterială. Dacă frecvența cardiacă este între 50 și 60 bpm, trebuie păstrată doza de 5 mg de două ori pe zi.

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade persistent sub 50 bpm în repaus sau dacă pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, doza trebuie diminuată treptat până la următoarea doză mai mică, la pacienții tratați cu doza de 7,5 mg de două ori pe zi sau cu doza de 5 mg de două ori pe zi. Dacă frecvența cardiacă este persistent crescută peste 60 bpm în repaus, doza poate fi crescută până la următoarea doză mai mare, la pacienții tratați cu doza de 2,5 mg de două ori pe zi sau cu doza de 5 mg de două ori pe zi.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă frecvența cardiacă se menține sub 50 bpm sau dacă persistă simptomele de bradicardie (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienți cu vârsta de 75 de ani și peste, dacă este necesar, trebuie avută în vedere o doză de inițiere mai mică (2,5 mg de două ori pe zi, adică o jumătate de comprimat de 5 mg, de două ori pe zi), înainte de a crește doza.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date despre pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. Prin urmare, ivabradina trebuie administrată cu precauție la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie luate precauții atunci când ivabradina se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Ivabradina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece în lipsa studiilor la această categorie de pacienți, se poate anticipa o expunere sistemică importantă (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivabradinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice sunt descrise la pct 5.1 și 5.2, dar nu pot fi făcute recomandări cu privire la schema terapeutică. Nu sunt disponibile date pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate oral, de două ori pe zi, adică dimineața și seara, în timpul meselor (vezi pct.5.2). Ivabradină Zentiva 5 mg comprimate filmate poate fi divizat în doze egale. Folosiți un tăietor de comprimate pentru a diviza comprimatul.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bătăi pe minut înaintea începerii tratamentului.
- Șoc cardiogen.
- Infarct miocardic acut.
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg).
- Insuficiență hepatică severă.
- Sindromul sinusului bolnav.
- Bloc sino-atrial.
- Insuficiență cardiacă acută sau instabilă.
- Dependență de pacemaker (frecvență cardiacă impusă exclusiv de pacemaker).
- Angină pectorală instabilă.
- Bloc AV gradul 3.
- Administrare concomitentă cu inhibitorii puternici ai citocromului P450 3A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină *per os*, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă (vezi pct. 4.5 și 5.2),
- Administrare concomitentă cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4, cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.5),
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri de contracepție adecvate (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă

Ivabradina este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile, deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare, de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară (vezi pct. 5.1).

Măsurarea frecvenței cardiace

Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și

pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Aritmii cardiace

Ivabradina nu este eficace în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferează cu funcția nodului sinusal.

La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut (vezi pct. 4.8).

Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice puternice de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat).

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar.

Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat.

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Utilizarea la pacienți cu bloc AV gradul 2

Ivabradina nu este recomandată la pacienți cu bloc AV gradul 2.

Utilizarea la pacienți cu frecvență cardiacă mică

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm (vezi pct. 4.3).

Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt amețeli, oboseală sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace este sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu blocante ale canalelor de calciu

Utilizarea concomitentă a ivabradinei cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu verapamil sau diltiazem, este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5). Nu există date de siguranță privind administrarea concomitentă de ivabradină cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în cazul administrării concomitente cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită (vezi pct. 5.1).

Insuficiență cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină.

Ivabradina trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Accident vascular cerebral

Nu este recomandată administrarea ivabradinei imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Funcția vizuală

Ivabradina influențează funcția retiniană. Nu există dovezi ale unui efect toxic al tratamentului de lungă durată cu ivabradină asupra retinei (vezi pct 5.1). Trebuie luată în considerare oprirea tratamentului dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Trebuie luate precauții speciale în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Pacienți cu hipotensiune arterială

Sunt disponibile date limitate cu privire la pacienții cu hipotensiune arterială ușoară până la moderată, prin urmare, ivabradina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți. Ivabradina este contraindicată la pacienții cu hipotensiune arterială severă (tensiunea arterială < 90/50 mmHg) (vezi pct. 4.3).

Fibrilație atrială – aritmii cardiace

Nu există dovezi de risc de bradicardie (excesivă) la revenirea la ritmul sinusal în momentul în care se inițiază cardioversia farmacologică la pacienții tratați cu ivabradină. Cu toate acestea, în absența unor date mai ample, cardioversia electrică în condiții de non-urgență trebuie efectuată la 24 de ore după ultima doză de ivabradină.

Utilizarea la pacienți cu sindrom QT prelungit congenital sau tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT

Utilizarea ivabradinei la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital sau la cei tratați cu medicamente care prelungesc intervalul QT trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă. Reducerea frecvenței cardiace produsă de ivabradină poate exacerba prelungirea intervalului QT, ceea ce poate duce la aritmii severe, în special *Torsada vârfurilor*.

Pacienți hipertensivi care necesită modificări ale tratamentului tensiunii arteriale

Când se fac modificări ale tratamentului la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu ivabradină, tensiunea arterială trebuie monitorizată la un interval adecvat (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Administrări concomitente nerecomandate

Medicamente care prelungesc intervalul QT

- Medicamente utilizate în tratamentul unor boli cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu chinidină, disopiramidă, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaronă).
- Medicamente utilizate în tratamentul altor boli decât cele cardiovasculare și care prelungesc intervalul QT (de exemplu pimozidă, ziprasidonă, sertindol, meflochină, halofantrină, pentamidină, cisapridă, eritromicină intravenos).

Administrarea concomitentă a ivabradinei cu medicamentele mai sus menționate, care prelungesc intervalul QT, trebuie evitată, deoarece prelungirea intervalului QT poate fi exacerbată prin reducerea frecvenței cardiace. Dacă administrarea concomitentă se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare cardiacă atentă (vezi pct. 4.4).

Administrări concomitente ce necesită prudență

Diuretice care elimină potasiul (diuretice tiazidice și diuretice de ansă)

Hipokaliemia poate crește riscul de aritmii. Deoarece ivabradina poate produce bradicardie, combinația rezultată de hipokaliemie cu bradicardie este un factor predispozant pentru apariția aritmiilor severe, în special la pacienții cu sindrom QT prelungit, fie congenital sau indus de substanță.

Interacțiuni farmacocinetice

Ivabradina este metabolizată doar de către CYP3A4 și este un inhibitor foarte slab al acestui citocrom. S-a demonstrat că ivabradina nu influențează metabolizarea și concentrațiile plasmatice ale altor substraturi de CYP3A4 (inhibitori ușori, moderați și puternici). Inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot interacționa cu ivabradina și, din punct de vedere clinic, îi pot influența semnificativ metabolizarea și farmacocinetica. Studiile cu privire la interacțiuni au stabilit că inhibitorii CYP3A4 măresc concentrațiile plasmatice ale ivabradinei, în timp ce inductorii le scad. Concentrațiile plasmatice mari de ivabradină se pot asocia cu risc de bradicardie excesivă (vezi pct. 4.4).

Administrări concomitente contraindicate

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Este contraindicată administrarea concomitentă a ivabradinei cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, cum sunt antifungicele de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibioticele macrolide (claritromicina, eritromicina *per os*, josamicina, telitromicina), inhibitorii de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă (vezi pct.4.3). Inhibitorii puternici ai CYP3A4, ketoconazol (200 mg o dată pe zi) și josamicină (1 g de două ori pe zi), au mărit expunerea plasmatică medie la ivabradină de 7 până la 8 ori.

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Studiile despre interacțiuni specifice efectuate la voluntari sănătoși și la pacienți au demonstrat că administrarea concomitentă a ivabradinei cu medicamente care reduc frecvența cardiacă, cum sunt diltiazem sau verapamil, a dus la o creștere a expunerii la ivabradină (o creștere de 2 până la 3 ori a ASC) și la o reducere suplimentară a frecvenței cardiace cu 5 bpm. Administrarea concomitentă a ivabradinei cu aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrări concomitente nerecomandate

Expunerea la ivabradină a fost de 2 ori mai mare în cazul administrării concomitente cu suc de grepfrut. Prin urmare, consumul de suc de grepfrut trebuie evitat în timpul tratamentului cu ivabradină.

Administrări concomitente care necesită prudență

Inhibitori moderați ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a ivabradinei cu alți inhibitori CYP3A4 moderați (de exemplu, fluconazol) se poate avea în vedere la o doză de inițiere de 2,5 mg de două ori pe zi și dacă frecvența cardiacă de repaus este de peste 70 bpm, cu monitorizarea frecvenței cardiace.

Inductori CYP3A4

Inductorii CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, barbiturice, fenitoină, *Hypericum perforatum* [sunătoare]) pot scădea expunerea la ivabradină și efectul acesteia. Administrarea concomitentă cu medicamentele care induc CYP3A4 poate necesita o ajustare a dozei de ivabradină. Administrarea concomitentă a dozei de ivabradină 10 mg de două ori pe zi cu sunătoare a demonstrat reducerea ASC a ivabradinei cu jumătate. Consumul de sunătoare trebuie restricționat în timpul tratamentului cu ivabradină.

Alte tipuri de administrări concomitente

Studiile asupra interacțiunilor specifice nu au demonstrat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamiei ivabradinei în cazul administrării concomitente cu următoarele medicamente: inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori de HMG CoA reductază (simvastatină), blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic (amlodipină, lacidipină), digoxină și warfarină. În plus, ivabradina nu a avut efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii simvastatinei, amlodipinei, lacidipinei, asupra farmacocineticii și farmacodinamiei digoxinei, warfarinei și asupra farmacodinamiei acidului acetilsalicilic.

În studiile clinice pivot de fază III, o serie de medicamente au fost administrate concomitent în mod curent cu ivabradina, fără a se dovedi afectarea siguranței tratamentului: inhibitori ai enzimei de

conversie a angiotensinei, antagoniști ai angiotensinei II, beta-blocante, diuretice, medicamente antialdosteronice, nitrați cu durată de acțiune scurtă și lungă, inhibitori de HMG CoA reductază, fibratori, inhibitori de pompă de protoni, antidiabetice orale, acid acetilsalicilic și alte medicamente antitrombotice.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ivabradinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Aceste studii au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Ca urmare, ivabradina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Studiile la animale au demonstrat că ivabradina se excretă în lapte. În consecință, ivabradina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Femeile care necesită tratament cu ivabradină trebuie să întrerupă alăptarea și să opteze pentru altă cale de alimentație a copilului.

Fertilitatea

Studiile la șobolan nu au evidențiat efecte asupra fertilității la ambele sexe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivabradina nu influențează sau are influență neglijabilă asupra capacității de a folosi utilaje.

Pentru evaluarea unei posibile influențe a ivabradinei asupra performanțelor legate de conducerea vehiculelor, s-a efectuat un studiu specific la voluntari sănătoși, în care nu s-a evidențiat nicio modificare a capacității de a conduce vehicule. Cu toate acestea, în urma experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare a capacității de a conduce vehicule, din cauza simptomelor vizuale. Ivabradina poate produce fenomene de luminozitate tranzitorie, constând în special în fosfene (vezi pct. 4.8). Posibilitatea producerii unor astfel de fenomene de luminozitate trebuie luată în considerare când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje în situații în care pot apărea variații bruște ale intensității luminii, în special în cazul conducerii vehiculelor pe timp de noapte.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente la ivabradină sunt fenomenele de luminozitate (fosfene) (14,5%) și bradicardia (3,3%). Acestea sunt dependente de doză și au legătură cu efectul farmacologic al medicamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe durata studiilor clinice au fost raportate următoarele reacții adverse și care sunt clasificate folosind următoarele grupe de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termenul preferat
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Eozinofilie
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Hiperuricemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, în general, în prima lună de tratament Amețeală, posibil legată de bradicardie
	Mai puțin frecvente *	Sincopă, posibil legată de bradicardie
Tulburări oculare	Foarte frecvente	Fenomene de luminozitate (fosfene)
	Frecvente	Vedere încețoșată
	Mai puțin frecvente *	Diplopie Afectare a vederii
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradicardie Bloc AV de gradul 1 (prelungire a intervalului PQ pe ECG) Extrasistole ventriculare Fibrilație atrială
	Mai puțin frecvente	Palpitații Extrasistole supraventriculare, prelungirea intervalului QT pe ECG
	Foarte rare	Bloc AV gradul 2, bloc AV gradul 3 Sindromul sinusului bolnav
Tulburări vasculare	Frecvente	Tensiune arterială necontrolată
	Mai puțin frecvente *	Hipotensiune arterială, posibil legată de bradicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Greață Constipație Diaree Durere abdominală*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente *	Angioedem Erupție cutanată tranzitorie
	Rare *	Eritem Prurit Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Spasme musculare

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termenul preferat
Tulburări renale și urinare	Mai puțin frecvente	Creștere a creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente*	Astenie, posibil legată de bradicardie Fatigabilitate, posibil legată de bradicardie
	Rare*	Stare generală de rău, posibil legată de bradicardie

*Frecvența calculată din studii clinice pentru evenimentele adverse semnalate în urma raportării spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Fenomene de luminozitate (fosfene)

Fenomenele de luminozitate (fosfene) au fost raportate de către 14,5% dintre pacienți și descrise ca o strălucire intensă, tranzitorie, percepută într-o zonă limitată a câmpului vizual. Acestea sunt declanșate, de regulă, de variații bruște ale intensității luminii. Fosfenelor pot fi descrise, de asemenea, ca o aură, o descompunere a imaginii (efecte stroboscopice sau caleidoscopice), lumini strălucitoare colorate sau imagine multiplă (persistență la nivelul retinei). Apariția fosfenelor are loc, în general, în primele două luni de tratament, după care acestea se pot produce în mod repetat. Fosfenelor au fost, în general, de intensitate ușoară până la moderată. Aceste fenomene s-au rezolvat în timpul tratamentului sau după tratament, cele mai multe dintre ele (77,5%) rezolvându-se în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienți și-au schimbat obiceiurile zilnice sau au întrerupt tratamentul din cauza fosfenelor.

Bradycardie

Bradycardia a fost raportată de către 3,3% dintre pacienți, în special în primele 2 până la 3 luni de la inițierea tratamentului. 0,5% dintre pacienți au avut un episod sever de bradicardie, cu valori ale frecvenței cardiace sub sau egale cu 40 bpm.

Fibrilație atrială

În studiul SIGNIFY, fibrilația atrială a fost observată la 5,3% dintre pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 3,8% dintre cei la care s-a administrat placebo. Într-o analiză combinată a tuturor studiilor clinice de fază II/III, dublu orb, controlate cu placebo, cu o durată de cel puțin 3 luni, care au inclus mai mult de 40000 pacienți, incidența apariției fibrilației atriale a fost de 4,86% la pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 4,08% în grupurile de control, ceea ce corespunde unei rate a riscului de 1,26, ÎI 95% [1,15-1,39].

Tensiune arterială crescută

În studiul SHIFT, mai mulți pacienți tratați cu ivabradină au avut episoade de creștere a tensiunii arteriale (7,1%), comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (6,1%). Aceste episoade au apărut mai frecvent la scurt timp după modificarea tratamentului pentru tensiune arterială, au fost tranzitorii și nu au influențat efectul tratamentului cu ivabradină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate determina bradicardie severă și prelungită (vezi pct. 4.8).

Abordare terapeutică

Bradicardia severă trebuie tratată simptomatic, în cadru specializat. În cazul unui episod de bradicardie cu toleranță hemodinamică redusă, se poate recurge la un tratament simptomatic care să includă administrarea intravenoasă de medicamente stimulante beta-adrenergice, de exemplu, izoprenalină. Dacă este necesar, se poate institui electrostimularea cardiacă temporară.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: terapie cardiacă, alte medicamente pentru afecțiuni cardiace; codul ATC: C01EB17.

Mecanism de acțiune

Ivabradina este un medicament care scade exclusiv frecvența cardiacă și care acționează prin inhibarea selectivă și specifică a curentului I_f de pacemaker cardiac ce controlează depolarizarea diastolică spontană în nodul sinusal și reglează frecvența cardiacă. Efectele cardiace sunt specifice nodului sinusal, fără efecte asupra timpului de conducere intra-atrială, atrioventriculară sau intraventriculară sau asupra contractilității miocardice sau a repolarizării ventriculare.

Ivabradina poate interacționa, de asemenea, cu curentul I_h de la nivelul retinei, care este foarte asemănător curentului I_f cardiac. Participă la rezoluția temporală la nivelul sistemului vizual prin diminuarea răspunsului retinei la stimuli luminoși puternici. În condiții declanșatoare (de exemplu, schimbarea rapidă a luminozității), inhibarea parțială a I_h de către ivabradină produce fenomenele de luminozitate, care pot fi ocazional percepute de pacient. Fenomenele de luminozitate (fosfene) sunt descrise ca o strălucire intensă, tranzitorie, într-o zonă limitată a câmpului vizual (vezi pct. 4.8).

Efecte farmacodinamice

Principala proprietate farmacodinamică a ivabradinei la om este scăderea specifică, dependentă de doză, a frecvenței cardiace. Analiza scăderii frecvenței cardiace în cazul administrării de doze de până la 20 mg de două ori pe zi indică o tendință de platou a efectului, care corespunde unui risc redus de bradicardie severă, cu valori sub 40 bpm (vezi pct. 4.8).

La dozele recomandate în mod uzual, reducerea frecvenței cardiace este de aproximativ 10 bpm în repaus și în timpul efortului. Aceasta conduce la o reducere a efortului cardiac și a consumului miocardic de oxigen. Ivabradina nu influențează conducerea intracardiacă, contractilitatea (nu are efect inotrop negativ) sau repolarizarea ventriculară:

- în studiile clinice de electrofiziologie, nu s-au evidențiat efecte ale ivabradinei asupra timpilor de conducere atrio-ventriculară sau intraventriculară sau asupra intervalelor QT corectate;
- la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă (fracție de ejeție ventriculară stângă (FEVS) între 30 și 45%), ivabradina nu a prezentat nicio influență nocivă asupra FEVS.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei a fost studiată în cinci studii randomizate, dublu orb (trei comparativ cu placebo și fiecare comparativ cu atenolol, respectiv cu amlodipină). Aceste studii au inclus un total de 4111 pacienți cu angină pectorală cronică stabilă, dintre care 2617 au fost tratați cu ivabradină.

Ivabradina administrată în doză de 5 mg de două ori pe zi și-a demonstrat eficacitatea asupra parametrilor probei de efort în 3 până la 4 săptămâni de tratament. Eficacitatea a fost confirmată pentru doza de 7,5 mg de două ori pe zi. În particular, beneficiul suplimentar la doze mai mari de 5 mg de două ori pe zi a fost stabilit într-un studiu controlat cu grup de referință, comparativ cu atenolol:

durata totală a efortului la sfârșitul intervalului de administrare a crescut cu aproximativ 1 minut după o lună de tratament cu doza de 5 mg de două ori pe zi și s-a mărit în continuare cu aproape 25 de secunde după o perioadă suplimentară de 3 luni, în cazul creșterii forțate a dozei la 7,5 mg de două ori pe zi. În acest studiu, beneficiile antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost confirmate la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Eficacitatea tratamentului cu dozele de 5 mg și 7,5 mg de două ori pe zi a fost constantă pe parcursul studiului pentru parametrii probei de efort (durata totală a efortului, timpul până la apariția episodului de angină limitant, timpul până la apariția episodului de angină și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST) și a fost însoțită de o scădere de aproximativ 70% a frecvenței crizelor anginoase. Administrarea unei doze de ivabradină de două ori pe zi a oferit o eficacitate uniformă pe durata a 24 de ore.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo efectuat la 889 pacienți, adăugarea de ivabradină la terapia cu atenolol 50 mg o dată pe zi a demonstrat eficacitate suplimentară asupra tuturor parametrilor probei de efort, înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală).

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo efectuat la 725 de pacienți, ivabradina nu a demonstrat un efect suplimentar față de tratamentul cu amlodipină 10 mg o dată pe zi, înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală), în timp ce la momentul atingerii concentrației plasmatice maxime (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat un efect suplimentar.

Într-un studiu randomizat controlat cu placebo efectuat la 1277 de pacienți, adăugarea de ivabradină la terapia cu amlodipină 5 mg o dată pe zi sau cu nifedipină administrată prin sistem gastrointestinal în doză de 30 mg o dată pe zi, a demonstrat eficacitate suplimentară, semnificativă statistic, în ceea ce privește răspunsul la tratament (definit ca scăderea cu cel puțin 3 crize anginoase pe săptămână și/sau creșterea timpului până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST cu cel puțin 60 de secunde în timpul testului de efort pe banda de alergare), înainte de administrarea dozei următoare (după 12 ore de la administrarea orală a ivabradinei) pe parcursul a 6 săptămâni de tratament (RC = 1,3, ÎI 95% [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina nu a demonstrat eficacitate suplimentară în ceea ce privește rezultatele secundare ale parametrilor testului de efort înainte de administrarea dozei următoare, în timp ce la momentul atingerii concentrației plasmatice maxime (după 3-4 ore de la administrarea orală) s-a manifestat eficacitate suplimentară.

Eficacitatea ivabradinei s-a menținut în totalitate pe durata perioadelor de tratament de 3 sau 4 luni în studiile de evaluare a eficacității. Nu au existat semne de toleranță farmacologică (pierderea eficacității) în timpul tratamentului sau de fenomene de rebound după întreruperea bruscă a tratamentului. Efectele antianginoase și antiischemice ale ivabradinei au fost însoțite de scăderea dependentă de doză a frecvenței cardiace și de scăderea semnificativă a produsului (frecvența cardiacă x tensiunea arterială sistolică), în repaus și în timpul efortului. Efectele asupra tensiunii arteriale și a rezistenței vasculare periferice au fost minore și nesemnificative clinic.

Scăderea de durată a frecvenței cardiace a fost demonstrată la pacienți tratați cu ivabradină timp de cel puțin un an (n = 713). Nu s-au observat influențe asupra metabolismului lipidic sau glucidic.

Eficacitatea antianginoasă și antiischemică a ivabradinei s-a păstrat la pacienții diabetici (n = 457), cu un profil de siguranță similar față de restul populației generale.

Un studiu cu rezultat complex, BEAUTIFUL, a fost efectuat la 10917 pacienți cu boală arterială coronariană și disfuncție ventriculară stângă (FEVS < 40%), ivabradina fiind adăugată la terapia de bază optimă, dintre care 86,9% dintre pacienți erau tratați cu beta-blocante. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces cardiovascular, spitalizare pentru IM acut sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă nou-apărută sau agravată. Studiul nu a arătat nicio diferență în ceea ce privește incidența rezultatului compus primar în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (riscul relativ ivabradină:placebo 1,00, p=0,945).

Într-un subgrup post-hoc de pacienți cu angină simptomatică la randomizare (n=1507), nu a fost identificat niciun semnal de siguranță în ceea ce privește decesul cardiovascular, spitalizarea pentru IM acut sau insuficiență cardiacă (12,0% pentru ivabradină, comparativ cu 15,5% pentru placebo, p=0,05).

Un studiu cu rezultat complex, SIGNIFY, a fost efectuat la 19102 pacienți cu boală arterială coronariană și fără insuficiență cardiacă cu manifestări clinice (FEVS > 40%), ivabradina fiind adăugată la terapia de bază optimă. A fost utilizată o schemă terapeutică cu doze mai mari decât cele aprobate (doza de inițiere 7,5 mg de două ori pe zi (5 mg de două ori pe zi, dacă vârsta ≥ 75 ani) și crescute până la 10 mg de două ori pe zi). Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din deces de cauză cardiovasculară și infarct miocardic non-letal. Studiul nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește incidența rezultatului compus primar (RCP) în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (risc relativ ivabradină/placebo 1,08, p=0,197). Bradicardia a fost raportată de 17,9% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină (2,1% la pacienții din grupul cu administrare de placebo). 7,1% dintre pacienți au utilizat verapamil, diltiazem și inhibitori puternici de CYP 3A4 pe perioada studiului.

O creștere ușoară semnificativă statistic a RCP a fost observată într-un subgrup prestabilit de pacienți cu angină pectorală clasa CCS II sau mai mare la includere (n=12049) (ratele anuale de 3,4% comparativ cu 2,9%, risc relativ ivabradină/placebo 1,18, p=0,018), dar nu și în subgrupul populației generale cu angină pectorală clasa CCS ≥ I (n=14286) (risc relativ ivabradină/placebo 1,11, p=0,110).

Doza utilizată în studiu, mai mare decât cea aprobată, nu a explicat pe deplin aceste rezultate.

Studiul SHIFT a fost un studiu extins, internațional, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la 6505 pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă (pentru ≥ 4 săptămâni), clasa NYHA II - IV, cu fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă (FEVS ≤ 35%) și frecvența cardiacă ≥ 70 bpm în repaus.

Pacienții utilizau tratament standard, incluzând beta-blocante (89%), inhibitori ai ECA și/sau antagoniști ai angiotensinei II (91%), diuretice (83%) și medicamente antialdosteronice (60%). În grupul de tratament cu ivabradină, 67% dintre pacienți au fost tratați cu doza de 7,5 mg de două ori pe zi. Durata medie de urmărire a fost de 22,9 luni. Tratamentul cu ivabradină a fost asociat cu o reducere medie a frecvenței cardiace cu 15 bpm, față de o valoare inițială de 80 bpm. Diferența între valorile frecvenței cardiace în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo a fost de 10,8 bpm după 28 zile, 9,1 bpm după 12 luni și 8,3 bpm după 24 luni.

Studiul a demonstrat o reducere a riscului relativ semnificativă statistic și clinic cu 18% în ceea ce privește rezultatul primar compozit alcătuit din mortalitate cardiovasculară și spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,82; 95%ÎI [0,75;0,90], p<0,0001), evident în 3 luni de la inițierea tratamentului. Reducerea riscului absolut a fost de 4,2%. Rezultatele în ceea ce privește obiectivul primar sunt reprezentate în principal de insuficiența cardiacă, spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (reducere a riscului absolut de 4,7%) și decesul determinat de insuficiența cardiacă (reducere a riscului absolut de 1,1%).

Efectul tratamentului asupra rezultatului primar compozit, asupra componentelor acestuia și asupra rezultatelor secundare

	Ivabradină (N = 3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Rata de risc [95% CI]	Valoarea p
Rezultatul primar compozit	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Componente:				
- deces CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- spitalizare pentru agravarea IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Alte rezultate secundare:				
- deces de orice cauză	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- deces determinat de IC	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- spitalizare de orice cauză	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- spitalizare din motive CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Reducerea în ceea ce privește rezultatul primar a fost observată consecvent indiferent de sex, clasa NYHA, etiologia ischemică sau non-ischemică a insuficienței cardiace și de antecedentele privind diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială.

În subgrupul pacienților cu $FC \geq 75$ bpm ($n=4150$) a fost observată o reducere mai mare în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus, de 24% (rata de risc: 0,76; ÎI 95% [0,68; 0,85], $p<0,0001$), precum și pentru alte criterii secundare finale de evaluare, inclusiv decesul de orice cauză (rata de risc: 0,83; ÎI 95% [0,72; 0,96], $p=0,0109$) și decesul CV (rata de risc: 0,83; ÎI 95% [0,71; 0,97], $p=0,0166$). În acest subgrup de pacienți, profilul de siguranță al ivabradinei este în concordanță cu cel din populația totală.

Un efect semnificativ a fost observat în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus în grupul total al pacienților care au utilizat tratament cu beta-blocante (rata de risc: 0,85; ÎI 95% [0,76; 0,94]). În subgrupul pacienților cu $FC \geq 75$ bpm și tratați cu doza țintă recomandată de beta-blocant, nu s-a observat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare compus (rata de risc: 0,97; ÎI 95% [0,74; 1,28]) și alte criterii secundare finale de evaluare, incluzând spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace (rata de risc: 0,79; ÎI 95% [0,56; 1,10]) sau decesul determinat de insuficiența cardiacă (rata de risc: 0,69; ÎI 95% [0,31; 1,53]).

S-a observat o îmbunătățire semnificativă a clasei NYHA la ultima valoare înregistrată, la 887 (28%) dintre pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 776 (24%) dintre pacienții la care s-a administrat placebo ($p=0,001$).

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 97 pacienți, informațiile colectate în timpul investigațiilor oftalmologice specifice (cum sunt electroretinograma, câmpurile vizuale statice și kinetice, vederea în culori, acuitatea vizuală), care au vizat documentarea funcției sistemelor de conuri și bastonașe și a căii vizuale ascendente la pacienții tratați cu ivabradină mai mult de 3 ani pentru angină pectorală stabilă, nu au arătat niciun fel de toxicitate retiniană.

Copii și adolescenți

Un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, a fost efectuat la 116 pacienți copii și adolescenți (17 cu vârsta cuprinsă între [6-12] luni, 36 cu vârsta între [1-3] ani și 63 cu vârsta între [3 - 18] ani) cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) și cardiomiopatie dilatativă (CMD), ivabradina fiind adăugată la terapia de bază optimă. 74 pacienți au utilizat ivabradină (raport 2:1). Doza de inițiere a fost de 0,02 mg/kg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă [6-12] luni, 0,05 mg/kg de două ori pe zi în subgrupele de vârstă [1-3] ani și [3-18] ani cu greutatea <40 kg și 2,5 mg de două ori pe zi în subgrupul de vârstă [3 - 18 ani] și greutate ≥ 40 kg. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul terapeutic la dozele maxime de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, 0,3 mg/kg de două ori pe zi și, respectiv, 15 mg de două ori pe zi. În acest studiu, ivabradina a fost administrată oral, sub forme farmaceutice lichide sau sub forma farmaceutică de comprimate, de două ori pe zi. Absența diferențelor farmacocinetice dintre cele 2 forme farmaceutice a fost demonstrată într-un studiu deschis, randomizat, cu două perioade, încrucișat, efectuat la 24 voluntari adulți sănătoși. O reducere a frecvenței cardiace cu 20%, fără bradicardie, a fost obținută la 69,9% dintre pacienții din grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu 12,2% în grupul cu administrare de placebo, pe durata perioadei de stabilire treptată a dozei de 2 până la 8 săptămâni (risc relativ: $E=17,24$, ÎI 95% [5,91; 50,30]).

Dozele medii de ivabradină care au permis reducerea cu 20% a frecvenței cardiace au fost de $0,13 \pm 0,04$ mg/kg de două ori pe zi, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg de două ori pe zi și $4,1 \pm 2,2$ mg de două ori pe zi pentru subgrupele de vârstă [1-3] ani, [3-18] ani și greutate <40 kg și respectiv [3-18] ani și greutate ≥ 40 kg.

Valoarea medie a FEVS a crescut de la 31,8% la 45,3% la L012 în grupul de tratament cu ivabradină, comparativ cu o creștere de la 35,4% la 42,3% în grupul cu administrare de placebo. S-a observat o îmbunătățire a clasei NYHA la 37,7% dintre pacienții tratați cu ivabradină, comparativ cu 25,0% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. Aceste îmbunătățiri nu au fost semnificative statistic. Profilul de siguranță, după un an, a fost similar cu cel descris la pacienții adulți cu ICC.

Nu au fost studiate efectele pe termen lung ale ivabradinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale, și nici eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ivabradină la copii pentru reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ivabradină la toate subgrupele de copii și adolescenți în angina pectorală (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți). Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ivabradină la copii cu vârsta cuprinsă între 0 până la 6 luni pentru insuficiența cardiacă cronică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În condiții fiziologice, ivabradina se eliberează rapid din comprimate și are o hidrosolubilitate foarte mare (>10 mg/ml). Ivabradina este enantiomerul S, fără bioconversie demonstrată *in vivo*. Derivatul N - emetilat al ivabradinei a fost identificat ca fiind principalul metabolit activ la om.

Absorbție și biodisponibilitate

Ivabradina se absoarbe rapid și aproape complet după administrarea orală, cu o concentrație plasmatică maximă atinsă în aproximativ 1 oră, în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor filmate este de aproximativ 40%, datorită efectului de primă trecere la nivel intestinal și hepatic.

Consumul de alimente a întârziat absorbția cu aproximativ 1 oră și a mărit expunerea plasmatică cu 20 până la 30%. Se recomandă administrarea comprimatului în timpul mesei pentru a scădea variabilitatea intraindividuală a expunerii (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Ivabradina este legată în proporție de 70% de proteinele plasmaticice iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproape 100 l la pacienți. Concentrația plasmatică maximă după administrarea repetată a dozei recomandate de 5 mg de două ori pe zi este 22 ng/ml (VC=29%). Concentrația plasmatică medie este de 10 ng/ml (VC=38%) la starea de echilibru.

Metabolizare

Ivabradina este metabolizată în proporție mare de către ficat și intestin prin oxidare numai prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Metabolitul activ principal este derivatul N-demetilat (S 18982), care determină o expunere de 40% din cea a substanței nemetabolizate. Metabolizarea ulterioară a acestui metabolit activ implică, de asemenea, CYP3A4. Deoarece ivabradina are o afinitate mică pentru CYP3A4, nu are activitate inductoare sau inhibitoare relevantă clinic asupra CYP3A4 și este puțin probabil să modifice metabolizarea substratului CYP3A4 sau concentrațiile plasmaticice. Invers, inhibitorii și inductorii potenți ai CYP3A4 pot afecta substanțial concentrațiile plasmaticice ale ivabradinei (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Ivabradina este eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică principal de 2 ore (70-75% din ASC) și cu un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 11 ore. Clearance-ul total este de aproximativ 400 ml/min și clearance-ul renal este de aproximativ 70 ml/min. Excreția metaboliților se realizează într-o măsură similară prin materii fecale și urină. Aproximativ 4% dintr-o doză administrată oral este excretată nemodificată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Cinetica ivabradinei este liniară în intervalul de doze de 0,5 – 24 mg, administrate oral.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe farmacocinetice (ASC și C_{max}) între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) sau foarte vârstnici (≥ 75 ani) și populația generală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Impactul insuficienței renale (clearance-ul creatininei de la 15 până la 60 ml/min) asupra farmacocineticii ivabradinei este minim, în relație cu contribuția mică a clearance-ului renal (aproximativ 20 %) la eliminarea totală, atât în cazul ivabradinei, cât și al principalului său metabolit S 18982 (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh de maxim 7) ASC a ivabradinei nelegată de proteine și a principalului metabolit activ au fost cu aproximativ 20% mai mari decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată. În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu există date disponibile (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ivabradinei la copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă cronică cu vârsta între 6 luni și mai puțin de 18 ani, este similar cu farmacocinetica descrisă la adulți, atunci când se utilizează o schemă terapeutică bazată pe vârstă și greutate.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Analiza relației FC/FD a indicat faptul că frecvența cardiacă scade aproape liniar cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale ivabradinei și ale S 18982, pentru doze de până la 15-20 mg de două ori pe zi. În cazul unor doze mai mari, scăderea frecvenței cardiace nu mai este proporțională cu concentrațiile plasmatice ale ivabradinei și tinde să atingă un platou. Expunerile mari la ivabradină, care pot apărea când ivabradina se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, pot duce la scăderea excesivă a frecvenței cardiace, deși acest risc este mai mic în cazul inhibitorilor moderați de CYP3A4 (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au indicat efecte ale ivabradinei asupra fertilității la șobolanii de ambele sexe. La administrarea de doze apropiate de cele terapeutice la animale gestante în perioada de organogeneză, s-a observat o incidență mai mare a defectelor cardiace la feteșii de șobolan și un număr mic de feteși de iepure cu ectrodactilie. La administrarea de ivabradină (în doză de 2,7 sau 24 mg/kg și zi) timp de un an la câine, s-au observat modificări reversibile ale funcției retiniene, care însă nu s-au asociat cu afectarea structurilor oculare. Aceste date sunt în concordanță cu efectul farmacologic al ivabradinei legat de interacțiunea acesteia cu I_h , curentul activat de hiperpolarizarea în retină, foarte asemănător curentului I_f de pacemaker cardiac. Alte studii de toxicitate după administrarea de doze repetate și de carcinogenitate nu au indicat modificări relevante clinic.

Evaluarea riscului asupra mediului (ERM)

Evaluarea riscului ivabradinei asupra mediului s-a desfășurat în conformitate cu ghidurile europene privind ERM.

Rezultatele acestor evaluări susțin lipsa riscului ivabradinei asupra mediului și ivabradina nu reprezintă o amenințare pentru mediu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol
Crospovidonă (tip A)
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză (6 mPa·s, tip 2910)
Dioxid de titan (E172)
Macrogol 400
Glicerol (E422)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 comprimate filmate

Ivabradine Zentiva 7,5mg comprimate filmate

Mărimi de ambalaj: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 Noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29 Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate
ivabradină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ivabradine Zentiva 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate
ivabradină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Lu [dimineață]	Lu [seară]
Ma [dimineață]	Ma [seară]
Mi [dimineață]	Mi [seară]
Jo [dimineață]	Jo [seară]
Vi [dimineață]	Vi [seară]
Sb [dimineață]	Sb [seară]
Du [dimineață]	Du [seară]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate
ivabradină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 7,5 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
100 comprimate filmate
112 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate
ivabradină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Logo Zentiva

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

Lu[dimineață]	Lu[seară]
Ma[dimineață]	Ma[seară]
Mi[dimineață]	Mi [seară]
Jo[dimineață]	Jo [seară]
Vi[dimineață]	Vi [seară]
Sb[dimineață]	Sb [seară]
Du[dimineață]	Du [seară]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate ivabradină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ivabradine Zentiva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ivabradine Zentiva
3. Cum să luați Ivabradine Zentiva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ivabradine Zentiva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ivabradine Zentiva și pentru ce se utilizează

Ivabradine Zentiva (ivabradina) este un medicament pentru inimă, utilizat în tratamentul:

- Anginei pectorale stabile simptomatice (afecțiune care determină durere în piept), la pacienți adulți a căror frecvență cardiacă este mai mare sau egală cu 70 bătăi pe minut. Este utilizat la pacienții adulți care nu tolerează sau care nu pot utiliza pentru afecțiuni cardiace medicamentele numite beta-blocante. Este utilizat, de asemenea, în asociere cu beta-blocantele la pacienții adulți a căror afecțiune nu este controlată în întregime cu un beta-blocant.
- Insuficienței cardiace cronice la pacienții adulți a căror frecvență cardiacă este mai mare sau egală cu 75 bătăi pe minut. Este utilizată în asociere cu terapia standard, inclusiv tratamentul cu beta-blocante, sau atunci când beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Informații despre angina pectorală stabilă (în mod curent numită „angină”)

Angina stabilă este o boală cardiacă care apare când inima nu primește suficient oxigen. Simptomul cel mai comun al anginei este durerea sau disconfortul în piept.

Informații despre insuficiența cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă cronică este o boală cardiacă care apare atunci când inima dumneavoastră nu poate pompa suficient sânge către restul corpului. Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt senzația de lipsă de aer, oboseala, epuizarea și umflarea gleznelor.

Cum acționează Ivabradine Zentiva?

Acțiunea specifică a ivabradinei de scădere a frecvenței bătăilor inimii ajută:

- la controlul și reducerea numărului de crize de angină prin scăderea nevoii de oxigen a inimii,
- la îmbunătățirea funcționării inimii și a speranței de viață la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ivabradine Zentiva

Nu luați Ivabradine Zentiva

- dacă sunteți alergic la ivabradină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă înainte de începerea tratamentului frecvența bătăilor inimii în repaus este prea mică (sub 70 de bătăi pe minut).
- dacă prezentați șoc cardiogen (o afecțiune a inimii care se tratează în spital).
- dacă aveți tulburări ale ritmului bătăilor inimii (sindromul sinusului bolnav, bloc sino-atrial, bloc atrio-ventricular de gradul 3).
- dacă aveți infarct miocardic.
- dacă aveți tensiune arterială foarte mică.
- dacă aveți angină instabilă (formă severă în care durerile în piept sunt foarte frecvente și apar atât în repaus cât și la efort).
- dacă aveți insuficiență cardiacă ce s-a agravat recent.
- dacă ritmul bătăilor inimii dumneavoastră este dat exclusiv de pacemaker.
- dacă aveți afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă urmați deja tratament cu medicamente pentru infecții fungice (de exemplu, cu ketoconazol, itraconazol), cu antibiotice macrolide (cum sunt: josamicină, claritromicină, telitromicină sau eritromicină, administrate oral), cu medicamente pentru infecția cu HIV (cum sunt: nelfinavir, ritonavir) sau cu nefazodonă (medicament pentru tratamentul depresiei) sau cu diltiazem, verapamil (utilizate pentru tensiune arterială mare sau angină pectorală).
- dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă și nu utilizați mijloace sigure de contracepție.
- dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă.
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ivabradine Zentiva, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți tulburări ale ritmului bătăilor inimii (cum sunt bătăi neregulate ale inimii, palpitații, creștere a durerilor în piept) sau fibrilație atrială persistentă (un tip de ritm neregulat al bătăilor inimii) sau o modificare vizibilă pe electrocardiogramă (ECG) numită „sindrom QT prelungit”.
- dacă aveți simptome cum sunt oboseală, amețeli sau respirație îngreunată (aceasta poate însemna că inima își încetinește activitatea prea mult).
- dacă aveți simptome ale fibrilației atriale (frecvența bătăilor inimii în repaus neobișnuit de mare (peste 110 bătăi pe minut) sau neregulată, fără niciun motiv aparent, fiind dificil de măsurat).
- dacă ați avut recent un accident vascular cerebral (atac cerebral).
- dacă aveți tensiune arterială mică sau moderat scăzută.
- Dacă aveți tensiune arterială necontrolată medicamentos, în special după o modificare a tratamentului dumneavoastră antihipertensiv.
- dacă aveți insuficiență cardiacă severă sau insuficiență cardiacă cu modificări pe ECG numită „bloc de ramură”.
- dacă aveți o afecțiune retiniană oculară cronică.
- dacă aveți afecțiuni moderate ale ficatului.
- dacă aveți afecțiuni severe ale rinichilor.

Dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, discutați imediat cu medicul dumneavoastră înainte de a lua sau în timp ce luați Ivabradine Zentiva.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile sunt insuficiente la această grupă de vârstă.

Ivabradine Zentiva împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Asigurați-vă că l-ați anunțat pe medicul dumneavoastră dacă luați unul dintre următoarele medicamente, deoarece se poate impune ajustarea dozei de Ivabradine Zentiva sau supravegherea:

- fluconazol (un medicament antifungic).
- rifampicină (un antibiotic).
- barbiturice (pentru dificultăți de somn sau epilepsie).
- fenitoină (pentru epilepsie).
- *Hypericum perforatum* sau sunătoare (tratament pe bază de plante pentru depresie).
- medicamente care prelungesc intervalul QT utilizate pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac sau a altor afecțiuni:
 - chinidină, disopiramidă, ibutilidă, sotalol, amiodaronă (pentru tratamentul tulburărilor de ritm ale băților inimii).
 - bepridil (pentru tratamentul anginei pectorale).
 - unele tipuri de medicamente pentru tratarea anxietății, schizofreniei sau a altor psihoze (cum sunt: pimozidă, ziprasidonă, sertindol).
 - medicamente împotriva malariei (cum sunt meflochina sau halofantrina).
 - eritromicină administrată intravenos (un antibiotic).
 - pentamidină (un medicament antiparazitar).
 - cisapridă (împotriva refluxului gastro-esofagian).
- unele tipuri de medicamente diuretice care pot determina scăderea concentrațiilor de potasiu în sânge, cum sunt furosemid, hidroclorotiazidă, indapamidă (utilizate pentru tratamentul edemelor, tensiunii arteriale mari).

Ivabradine Zentiva împreună cu alimente și băuturi

Evitați sucul de grepfrut în timpul tratamentului cu Ivabradine Zentiva.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Ivabradine Zentiva dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi pct. “Nu luați Ivabradine Zentiva”).

Dacă sunteți gravidă și ați luat Ivabradine Zentiva, discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu luați Ivabradine Zentiva dacă puteți rămâne gravidă și nu utilizați mijloace sigure de contracepție (vezi pct. “Nu luați Ivabradine Zentiva”).

Nu luați Ivabradine Zentiva dacă alăptați (vezi pct. “Nu luați Ivabradine Zentiva”). Discutați cu medicul dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați, deoarece alăptarea trebuie întreruptă dacă luați Ivabradine Zentiva.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ivabradine Zentiva poate determina fenomene vizuale de luminozitate temporară (o strălucire temporară în câmpul vizual, vezi pct. “Reacții adverse posibile”). Dacă acest lucru vi se întâmplă, fiți precauți în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor în situațiile în care pot să apară schimbări bruște ale intensității luminii, în special când se conduce pe timp de noapte.

3. Cum să luați Ivabradine Zentiva

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă urmați tratament pentru angină pectorală stabilă

Doza de început nu trebuie să depășească un comprimat de Ivabradine Zentiva 5 mg de două ori pe zi. Dacă aveți în continuare simptome de angină și ați tolerat bine doza de 5 mg de două ori pe zi, doza poate fi crescută. Doza de întreținere nu trebuie să depășească 7,5 mg de două ori pe zi. Medicul dumneavoastră va decide doza corectă pentru dumneavoastră. Doza uzuală este de un comprimat dimineața și un comprimat seara. În unele cazuri (dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste), medicul

dumneavoastră vă poate prescrie jumătate de doză, adică o jumătate de comprimat Ivabradine Zentiva 5 mg (corespunzător la 2,5 mg ivabradină) dimineața și o jumătate de comprimat de 5 mg seara.

Dacă urmați tratament pentru insuficiență cardiacă cronică

Doza uzuală de început recomandată este de un comprimat Ivabradine Zentiva 5 mg, de două ori pe zi, cu posibilitatea creșterii ei, dacă este necesar, la un comprimat Ivabradine Zentiva 7,5 mg, de două ori pe zi. Medicul va decide doza corectă pentru dumneavoastră. Doza uzuală este de un comprimat dimineața și un comprimat seara. În unele cazuri (de exemplu, dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste), medicul vă poate prescrie o jumătate de doză, adică o jumătate de comprimat Ivabradine Zentiva 5 mg (corespunzător la 2,5 mg ivabradină) dimineața și o jumătate de comprimat de 5 mg seara.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală de două ori pe zi, adică o dată dimineața și o dată seară, în timpul meselor. Comprimatele filmate Ivabradine Zentiva 5 mg pot fi divizate în doze egale. Folosiți un tăietor de comprimate pentru a diviza comprimatul.

Dacă luați mai mult Ivabradine Zentiva decât trebuie

O doză mare de Ivabradine Zentiva vă poate face să aveți senzație de lipsă de aer sau de oboseală, deoarece bătăile inimii dumneavoastră devin prea lente. În astfel de cazuri, trebuie să îl contactați de urgență pe medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Ivabradine Zentiva

Dacă uitați să luați o doză de Ivabradine Zentiva, luați doza următoare la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Ivabradine Zentiva

Deoarece tratamentul anginei pectorale sau a insuficienței cardiace cronice este de obicei pe toată durata vieții, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înaintea opririi administrării medicamentului.

Dacă aveți impresia că efectul Ivabradine Zentiva este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse provocate de acest medicament sunt dependente de doză și sunt legate de modul de acțiune:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Fenomene vizuale de luminozitate (momente scurte de strălucire intensă, cel mai adesea determinate de schimbări bruște ale intensității luminii). Acestea pot fi descrise și ca o aură, scânteieri colorate, descompunere a imaginii sau imagini multiple. Acestea apar în general în primele două luni de tratament, după care pot apărea în mod repetat, și dispar în timpul sau după întreruperea tratamentului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Modificarea activității normale a inimii (simptome de încetinire a bătăilor inimii). Acestea apar în special în primele 2 până la 3 luni de la începerea tratamentului.

Alte reacții adverse au fost, de asemenea, raportate:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Contracții rapide, neregulate ale inimii (fibrilație atrială), perceperea anormală a bătăilor inimii (bradicardie, extrasistole ventriculare, bloc atrio-ventricular de gradul 1 (interval PQ prelungit pe ECG)), tensiune arterială necontrolată medicamentos, durere de cap, amețeli și vedere încețoșată (vedere tulbure).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Palpitații și extrasistole, greață (senzație de rău), constipație, diaree, dureri abdominale, senzație de rotire (vertij), dificultăți la respirație (dispnee), spasme musculare, valori mari ale acidului uric din sânge, număr crescut de eozinofile (un tip de celule albe din sânge) și valori mari ale creatininei din sânge (un produs de descompunere al mușchilor), erupție trecătoare pe piele, angioedem (simptome cum sunt umflare a feței, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație sau la înghițire), tensiune arterială mică, leșin, senzație de oboseală, senzație de slăbiciune, aspect anormal al bătăilor inimii pe ECG, vedere dublă, afectare a vederii.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Urticarie, mâncărime, înroșire a pielii, stare de rău.

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrio-ventricular de gradul 2 și 3, sindromul sinusului bolnav).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ivabradine Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra sub 25 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ivabradine Zentiva

- Substanța activă este ivabradină (sub formă de clorhidrat). Fiecare comprimat filmat conține ivabradină 5 mg (sub formă de clorhidrat) sau ivabradină 7,5 mg (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte ingrediente sunt:
 - *nucleul comprimatului*: manitol, crospovidonă (tip A), stearat de magneziu
 - *învelișul filmat*: hipromeloză (6 mPa s, tip 2910), dioxid de titan (E172), macrogol 400, glicerol (E422).

Cum arată Ivabradine Zentiva și conținutul ambalajului

Ivabradine Zentiva 5 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu linie mediană de rupere pe o față și inscripționate cu „5” pe cealaltă față, cu diametrul de 6,5 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde de culoare albă până la aproape albă cu diametrul 7,1 mm.

Ivabradine Zentiva este ambalat în blistere din OPA-Al-PVC/Al și în cutii de carton.

Comprimatele sunt disponibile în ambalaje cu 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Republica Cehă

Fabricantul

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Republica Cehă

sau

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd,

District 3,

032266 Bucharest

România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: + 35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2778 0890

PV-Malta@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

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: +353 818 882 243
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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.