

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Apredonav 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Apredonav 7.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Apredonav 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ιβαμπραδίνη (που ισοδυναμούν με 5,390 mg ιβαμπραδίνη ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 62.61 mg άνυδρη λακτόζη

Apredonav 7.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ιβαμπραδίνη (που ισοδυναμούν με 8,085mg ιβαμπραδίνη ως υδροχλωρική).

Έκδοχο με γνωστή δράση: 93.915 mg άνυδρη λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Apredonav 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σομόν-πορτοκαλί χρώματος, ωοειδές, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διχοτομούμενο και από τις δύο πλευρές, με διαστάσεις πυρήνα 8.5 mm x 4 mm.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Apredonav 7.5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σομόν-πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, απλό και στις δύο πλευρές, με διάμετρο πυρήνα 7 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης

Η ιβαμπραδίνη ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης στη στεφανιαία νόσο σε ενήλικες με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα ≥ 70 παλμούς ανά λεπτό (bpm). Η ιβαμπραδίνη ενδείκνυται:

- σε ενήλικες οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη στη χρήση των β-αποκλειστών
- ή σε συνδυασμό με β-αποκλειστές σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη βέλτιστη δόση β-αποκλειστή.

Θεραπευτική αγωγή της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η ιβαμπραδίνη ενδείκνυται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV κατά NYHA, με συστολική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα ≥ 75 bpm, σε συνδυασμό με τυπική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της αγωγής με β-αποκλειστή ή όταν η αγωγή με β-αποκλειστή αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή (βλ παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για τις διαφορετικές δοσολογίες, διατίθενται επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που περιέχουν 5 mg και 7,5 mg ιβαμπραδίνη.

Συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης

Συνιστάται να λαμβάνεται η απόφαση για έναρξη ή τιτλοποίηση της αγωγής όταν υπάρχουν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση.

Η δόση έναρξης της ιβαμπραδίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών. Μετά από τρεις έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, εάν ο ασθενής εξακολουθεί να είναι συμπτωματικός, εάν η αρχική δόση γίνεται καλά ανεκτή και εάν η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας παραμένει πάνω από 60 bpm, η δόση μπορεί να αυξηθεί στην επόμενη υψηλότερη δόση, σε ασθενείς που λαμβάνουν 2,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα. Η δόση συντήρησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν δεν σημειωθεί βελτίωση των στηθαγικών συμπτωμάτων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της αγωγής, η αγωγή με ιβαμπραδίνη πρέπει να διακόπτεται.

Επιπλέον, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της αγωγής, εάν η συμπτωματική ανταπόκριση είναι μόνο περιορισμένη και όταν δεν σημειώνεται κλινικά σχετική μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας μέσα σε τρεις μήνες.

Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής μειωθεί η καρδιακή συχνότητα κάτω από 50 παλμούς ανά λεπτό (bpm) σε ηρεμία ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, η δόση πρέπει να τιτλοποιηθεί σε χαμηλότερα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης και της ελάχιστης δόσης των 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα). Μετά τη μείωση της δόσης, πρέπει να παρακολουθείται η καρδιακή

συχνότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν η καρδιακή συχνότητα παραμένει κάτω από 50 bpm ή εάν επιμένουν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας, παρά τη μείωση της δόσης.

Θεραπευτική αγωγή της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η αγωγή πρέπει να ξεκινάει μόνο σε ασθενή με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται, ο θεράπων ιατρός να είναι έμπειρος στην αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης της ιβαμπραδίνης είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από δύο εβδομάδες αγωγής, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα, εάν η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία παραμένει σταθερά πάνω από 60 bpm ή να μειωθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα), εάν η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία είναι σταθερά κάτω από 50 bpm ή σε περίπτωση συμπτωμάτων που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση. Εάν η καρδιακή συχνότητα είναι μεταξύ 50 και 60 bpm, πρέπει να διατηρείται η δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής, η καρδιακή συχνότητα μειώνεται σταθερά κάτω από 50 παλμούς το λεπτό (bpm) σε ηρεμία ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, η δόση πρέπει να μειώνεται στην επόμενη χαμηλότερη δόση στους ασθενείς που λαμβάνουν 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται σταθερά πάνω από 60 παλμούς το λεπτό σε ηρεμία, η δόση μπορεί να αυξάνεται στην επόμενη υψηλότερη δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν 2,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν η καρδιακή συχνότητα παραμένει κάτω από 50 bpm ή εάν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης (2,5 mg δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα) πριν την αύξηση της δόσης με τιτλοποίηση, εάν χρειαστεί.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 15 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 15 ml/min. Η ιβαμπραδίνη πρέπει, επομένως, να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη χορήγηση ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η ιβαμπραδίνη

αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αφού δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό και αναμένεται μεγάλη αύξηση της συστηματικής έκθεσης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης ως αγωγή για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μία φορά το πρωί και μία το βράδυ, κατά τη διάρκεια των γευμάτων (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία χαμηλότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό πριν την αγωγή
- Καρδιογενής καταπληξία
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Σοβαρή υπόταση (<90/50 mmHg)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός
- Ασταθής ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
- Εξάρτηση από βηματοδότη (καρδιακή συχνότητα που επιβάλλεται αποκλειστικά από το βηματοδότη)
- Ασταθής στηθάγχη
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3ου βαθμού
- Συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 όπως αζολικά αντιμυκητησιακά (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη χορηγούμενη από του στόματος, ζοσαμυκίνη, τελιθρομυκίνη), αναστολείς HIV πρωτεάσης (νελφίναβιρη, ριτοναβίρη) και νεφαζοδόνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2)
- Συνδυασμός με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 με ιδιότητες μείωσης της καρδιακής συχνότητας (βλ. παράγραφο 4.5)
- Κύηση, γαλουχία και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απουσία οφέλους στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με συμπτωματική χρόνια σταθερή στηθάγχη

Η ιβαμπραδίνη ενδείκνυται μόνο για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης, γιατί η ιβαμπραδίνη δεν έχει οφέλη για τις καρδιαγγειακές εκβάσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακός θάνατος) (βλ. παράγραφο 5.1).

Μέτρηση της καρδιακής συχνότητας

Δεδομένου ότι η καρδιακή συχνότητα μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις με τον χρόνο, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση, όταν καθορίζεται η καρδιακή συχνότητα, πριν την έναρξη αγωγής με ιβαμπραδίνη και σε ασθενείς υπό αγωγή με ιβαμπραδίνη όταν εξετάζεται η περίπτωση της τιτλοποίησης. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα, ιδιαίτερα όταν η καρδιακή συχνότητα μειώνεται κάτω από 50 bpm ή μετά από μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακές αρρυθμίες

Η ιβαμπραδίνη δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπευτική αγωγή ή πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών και πιθανώς χάνει την αποτελεσματικότητά της όταν εκδηλώνεται ταχυαρρυθμία (π.χ. κοιλιακή ή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία). Συνεπώς, η ιβαμπραδίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες καρδιακές αρρυθμίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του φλεβοκόμβου.

Σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ιβαμπραδίνη, είναι αυξημένος ο κίνδυνος εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής (βλ. παράγραφο 4.8). Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αμιοδαρόνη ή ισχυρά αντιαρρυθμικά κατηγορίας I. Συνιστάται να παρακολουθούνται κλινικά σε τακτική βάση οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ιβαμπραδίνη για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (εμμένουσας ή παροξυσμικής), ενώ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και ΗΚΓ παρακολούθηση εφόσον υπάρχει κλινική ένδειξη (π.χ. σε περίπτωση επιδεινωθείσας στηθάγχης, αισθήματος παλμών, άτακτου σφυγμού).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής και να τους δίνεται η συμβουλή να επικοινωνούν με τον γιατρό τους, εάν αυτά εκδηλωθούν.

Εάν εκδηλωθεί κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους – κινδύνου της συνέχισης της αγωγής με ιβαμπραδίνη.

Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται από διαταραχές της ενδοκοιλιακής επαγωγής (αποκλεισμός αριστερού σκέλους, αποκλεισμός δεξιού σκέλους) και κοιλιακό δυσσυγχρονισμό πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Χρήση σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^ο βαθμού

Η ιβαμπραδίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^{ου} βαθμού.

Χρήση σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα

Η ιβαμπραδίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πριν την έναρξη της αγωγής έχουν καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό σε ηρεμία (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία μειωθεί σταθερά κάτω από 50 bpm ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, πρέπει να μειωθεί σταδιακά η δόση ή να διακοπεί η αγωγή, εάν η καρδιακή συχνότητα παραμείνει κάτω από 50 bpm ή τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνδυασμός με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιβαμπραδίνης με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα όπως η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Δεν έχει τεθεί θέμα ασφάλειας αναφορικά με το συνδυασμό της ιβαμπραδίνης με νιτρούδη και διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η αμιλοδιπίνη. Η επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης σε συνδυασμό με διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι σταθερή, πριν εξεταστεί η χορήγηση της ιβαμπραδίνης. Η ιβαμπραδίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατάταξης IV κατά NYHA, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Η χρήση της ιβαμπραδίνης δεν συνιστάται αμέσως μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία γι' αυτές τις περιπτώσεις.

Οπτική λειτουργία

Η ιβαμπραδίνη επηρεάζει τη λειτουργία του αμφιβληστροειδή. Δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικής επίδρασης από τη μακροχρόνια αγωγή της ιβαμπραδίνης στον αμφιβληστροειδή (βλ. παράγραφο 5.1). Αν εμφανιστεί μη αναμενόμενη επιδείνωση της οπτικής λειτουργίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να ασκείται σε ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Προφυλάξεις για τη χρήση

Ασθενείς με υπόταση

Τα στοιχεία που υπάρχουν για ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπόταση είναι περιορισμένα και συνεπώς η ιβαμπραδίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ιβαμπραδίνη

αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) (βλ. παράγραφο 4.3).

Κολπική μαρμαρυγή – Καρδιακές αρρυθμίες

Δεν υπάρχουν στοιχεία κινδύνου εμφάνισης (υπερβολικής) βραδυκαρδίας κατά την επαναφορά του φλεβοκομβικού ρυθμού, όταν ξεκινά η φαρμακολογική καρδιοανάταξη σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ιβαμπραδίνη. Ωστόσο, λόγω απουσίας εκτεταμένων στοιχείων, το ενδεχόμενο μη επείγουσας καρδιοανάταξης με συνεχόμενο ρεύμα θα πρέπει να εξετάζεται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ιβαμπραδίνης.

Χρήση σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

Η χρήση ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση.

Η μείωση της καρδιακής συχνότητας που προκαλείται από την ιβαμπραδίνη, μπορεί να επιδεινώσει την επιμήκυνση του διαστήματος QT το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αρρυθμίες, ειδικότερα την κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*).

Υπερτασικοί ασθενείς που χρειάζονται αλλαγές στην αντιυπερτασική αγωγή τους

Στη μελέτη SHIFT, περισσότεροι ασθενείς εκδήλωσαν επεισόδια αυξημένης αρτηριακής πίεσης ενώ ακολουθούσαν αγωγή με ιβαμπραδίνη (7,1%), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (6,1%). Τα επεισόδια αυτά ήταν πιο συχνά αμέσως μετά την αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής, ήταν παροδικά και δεν επηρέασαν τη θεραπευτική δράση της ιβαμπραδίνης. Όταν πραγματοποιούνται αλλαγές στη θεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με ιβαμπραδίνη, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται ανά τακτά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Έκδοχα:

Επειδή τα δισκία περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

- Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, μπεπριδΐλη, σοταλόλη, ιβουτιλίδη, αμιοδαρόνη)
- Μη καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα, που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. πιμοζΐδη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη, μεφλοκΐνη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη, σιζαπρίδη, ερυθρομυκΐνη με ενδοφλέβια χορήγηση)

Η ταυτόχρονη χορήγηση καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QT με την ιβαμπραδίνη πρέπει να αποφεύγεται, γιατί μπορεί η επιμήκυνση του QT να επιδεινωθεί από τη μείωση της καρδιακής συχνότητας.

Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση με προσοχή

Διουρητικά που μειώνουν το κάλιο (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης): η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμιών. Καθώς η ιβαμπραδίνη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, το αποτέλεσμα του συνδυασμού υποκαλιαιμίας και βραδυκαρδίας αποτελεί παράγοντα προδιάθεσης για την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είτε λόγω συγγενής ανωμαλίας είτε προκαλούμενο από κάποια ουσία εμφανίζουν παρατεταμένο το διάστημα QT.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4)

Η ιβαμπραδίνη μεταβολίζεται μόνο από το CYP3A4 και είναι πολύ ασθενής αναστολέας αυτού του κυτοχρώματος.

Έχει αποδειχτεί ότι η ιβαμπραδίνη δεν επηρεάζει το μεταβολισμό και τις συγκεντρώσεις των άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 (ήπιων, μέτριων και ισχυρών αναστολέων) στο πλάσμα. Οι αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 τείνουν να αλληλεπιδρούν με την ιβαμπραδίνη και να επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη φαρμακοκινητική της σε βαθμό κλινικά σημαντικό. Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν αποδείξει ότι οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ιβαμπραδίνης στο πλάσμα, ενώ οι επαγωγείς τις μειώνουν. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ιβαμπραδίνης στο πλάσμα μπορεί να συνδέονται με κίνδυνο υπερβολικής βραδυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως αζολικά αντιμυκητησιακά (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκΐνη, ερυθρομυκΐνη από του στόματος, ζοσαμυκΐνη, τελιθρομυκΐνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (νελφίναβιρη, ριτοναβΐρη) και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

κετοκοναζόλη (200 mg μία φορά την ημέρα) και ζοσαμυκίνη (1 g δύο φορές την ημέρα) αύξησαν τη μέση έκθεση της ιβαμπραδίνης στο πλάσμα κατά 7 έως 8 φορές.

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς έδειξαν ότι ο συνδυασμός της ιβαμπραδίνης με τους παράγοντες διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης της ιβαμπραδίνης (αύξηση της AUC κατά 2 έως 3 φορές) και επιπλέον τη μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 5 bpm. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ιβαμπραδίνης με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση

Χυμός γκρέιπφρουτ: η έκθεση στην ιβαμπραδίνη διπλασιάστηκε μετά από συγχορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ. Επομένως, πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ.

Ταυτόχρονη χορήγηση με προφυλάξεις

- Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: η ταυτόχρονη χορήγηση ivabradine με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη) μπορεί να επιτραπεί με δόση έναρξης τα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και εφόσον η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας είναι μεγαλύτερη από 70 bpm, με παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας.

- Επαγωγείς του CYP3A4: οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, φαινοτοΐνη, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) μπορεί να μειώσουν την έκθεση και τη δραστικότητα της ιβαμπραδίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 μπορεί να απαιτεί προσαρμογή της δόσης της ιβαμπραδίνης. Έχει αποδειχτεί ότι ο συνδυασμός ιβαμπραδίνης 10 mg δύο φορές την ημέρα με St John's Wort υποδιπλασιάζει την AUC της ivabradine. Η λήψη St John's Wort πρέπει να περιορίζεται κατά την αγωγή με ιβαμπραδίνη.

Άλλες συγχορηγήσεις

Ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν έχουν αποδείξει κλινικά σημαντική επίδραση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ιβαμπραδίνης: αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη), σιλденаφίλη, αναστολείς της HMG CoA ρεδουκτάσης (σιμβαστατίνη), διϋδροτυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη, λασιδιπίνη), διγοξίνη και βαρφαρίνη. Επιπλέον, δεν σημειώθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ιβαμπραδίνης στη φαρμακοκινητική της σιμβαστατίνης, αμλοδιπίνης, λασιδιπίνης, στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διγοξίνης, βαρφαρίνης και στη φαρμακοδυναμική της ασπιρίνης.

Σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης III, τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα συνδυάστηκαν κανονικά με ιβαμπραδίνη, χωρίς να παρατηρηθούν ανησυχητικές ενδείξεις: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, β-αποκλειστές, διουρητικά, παράγοντες

αντι-αλδοστερόνης, νιτρικά μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης, αναστολείς HMG CoA ρεδοουκτάσης, φιμπράτες, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιδιαβητικά από του στόματος, ασπιρίνη και άλλα αντι-αιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει κατά τη διάρκεια της αγωγής, να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.3)

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία για τη χρήση της ιβαμπραδίνης σε εγκύους.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα και τερατογενετικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Επομένως, η ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ιβαμπραδίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, η ιβαμπραδίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες που χρήζουν θεραπείας με ιβαμπραδίνη, θα πρέπει να διακόψουν τη γαλουχία και να επιλέξουν εναλλακτικό τρόπο διατροφής του παιδιού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μία ειδική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της ιβαμπραδίνης στην ικανότητα οδήγησης πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους δεν διαπιστώθηκε μεταβολή της απόδοσης στην οδήγηση. Εντούτοις, αναφέρθηκαν, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περιστατικά διαταραγμένης ικανότητας οδήγησης λόγω οφθαλμικών συμπτωμάτων. Η ιβαμπραδίνη μπορεί να προκαλέσει παροδικά φωτεινά φαινόμενα, που συνίστανται κυρίως σε φωτοψίες (βλ. παράγραφο 4.8). Η πιθανή εκδήλωση τέτοιων φωτεινών φαινομένων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά την οδήγηση

ή το χειρισμό μηχανημάτων, σε συνθήκες όπου μπορεί να συμβούν αιφνίδιες μεταβολές της έντασης του φωτός, ιδιαίτερα κατά τη νυχτερινή οδήγηση.

Η ιβαμπραδίνη δεν επηρεάζει την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ιβαμπραδίνη έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες οι οποίες περιέλαβαν σχεδόν 45.000 συμμετέχοντες.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες με την ιβαμπραδίνη, τα φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) και η βραδυκαρδία, είναι δόσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και κατατάσσονται με βάση την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, συνήθως τον πρώτο μήνα αγωγής Ζάλη πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
	Όχι συχνές*	Συγκοπή, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες)
	Συχνές	Θαμπή όραση
	Όχι συχνές*	Διπλωπία Οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία
		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού

Κατηγορία / Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
		(ΗΚΓ παρατεταμένο διάστημα QT)
		Κοιλιακές έκτακτες συστολές
		Κολπική μαρμαρυγή
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
	Πολύ σπάνιες	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2 ^{ου} βαθμού. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3 ^{ου} βαθμού Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή πίεση
	Όχι συχνές*	Υπόταση, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ναυτία
		Δυσκοιλιότητα
		Διάρροια
		Κοιλιακό άλγος*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές*	Αγγειοοίδημα
		Εξάνθημα
	Σπάνιες*	Ερύθημα
		Κνησμός
		Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές*	Αίσθημα αδυναμίας, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
		Αίσθημα κόπωσης, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
	Σπάνιες*	Αίσθημα κακουχίας, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
		Παρατεταμένο διάστημα QT στο

Κατηγορία / Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
		ηλεκτροκαρδιογράφημα

* Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες, για ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) αναφέρθηκαν από το 14,5% των ασθενών και περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου. Πυροδοτούνται συνήθως από αιφνίδιες διακυμάνσεις της έντασης του φωτός. Οι φωτοψίες μπορεί επίσης να περιγράφονται ως άλω, διάσπαση εικόνας (φαινόμενο στροβοσκοπίου ή καλειδοσκοπίου), λαμπρό χρωματιστό φως ή πολλαπλά είδωλα (διατήρηση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή). Οι φωτοψίες ξεκινούν συνήθως μέσα στους πρώτους δύο μήνες της αγωγής και, μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να επαναλαμβάνονται. Οι φωτοψίες αναφέρθηκαν ως ήπιες έως μέτριας έντασης. Όλες οι φωτοψίες υποχώρησαν κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή, με την πλειονότητα (77,5%) να έχει υποχωρήσει κατά τη διάρκεια της αγωγής. Λιγότερο από το 1% των ασθενών άλλαξε τις καθημερινές του συνήθειες ή διέκοψε την αγωγή για τις φωτοψίες.

Βραδυκαρδία αναφέρθηκε από το 3,3% των ασθενών, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 2 με 3 μήνες αγωγής. Το 0,5% των ασθενών εκδήλωσε σοβαρή βραδυκαρδία κάτω από ή ίση με 40 bpm.

Στη μελέτη SIGNIFY παρατηρήθηκε κολπική μαρμαρυγή στο 5,3% των ασθενών που λάμβαναν ιβαμπραδίνη σε σύγκριση με 3,8% της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Σε μετα-ανάλυση όλων των Φάσης II/III διπλά τυφλών ελεγχόμενων κλινικών μελετών, διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, όπου συμπεριλήφθηκαν πάνω από 40.000 ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν 4,86% στους ασθενείς που έλαβαν ιβαμπραδίνη, συγκριτικά με 4,08% στους μάρτυρες ελέγχου, που αντιστοιχεί σε αναλογία κινδύνου 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 302132040380/337, Φαξ: + 302106549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή και παρατεταμένη βραδυκαρδία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αντιμετώπιση

Η σοβαρή βραδυκαρδία πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά σε εξειδικευμένο περιβάλλον. Σε περίπτωση βραδυκαρδίας με ασθενή αιμοδυναμική ανοχή, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση συμπτωματικής αγωγής που θα περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα β-διέγερσης, όπως η ισοπρεναλίνη. Μπορεί να εφαρμοστεί προσωρινή καρδιακή ηλεκτρική βηματοδότηση, εάν απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: καρδιακή θεραπεία, άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB17.

Μηχανισμός δράσης

Η ιβαμπραδίνη είναι αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος I_f του καρδιακού βηματοδότη, το οποίο ελέγχει την αυτόματη διαστολική εκπόλωση στο φλεβόκομβο και ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα. Οι καρδιακές επιδράσεις είναι ειδικές για το φλεβόκομβο, χωρίς επίδραση στους χρόνους ενδοκοιλιακής, κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής, ούτε στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή την κοιλιακή επαναπόλωση.

Η ιβαμπραδίνη μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με το αμφιβληστροειδικό ρεύμα I_h που μοιάζει πολύ με το καρδιακό I_f . Συμμετέχει στη χρονική διακριτική ικανότητα του οπτικού συστήματος, περιορίζοντας την αμφιβληστροειδική απόκριση σε ερεθίσματα έντονου φωτός. Κάτω από συνθήκες πυροδότησης (π.χ. ταχείες μεταβολές της φωτεινότητας), η μερική αναστολή του I_h από την ιβαμπραδίνη προκαλεί τα φωτεινά φαινόμενα που μπορεί να εμφανίζουν περιστασιακά οι ασθενείς. Τα φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κύρια φαρμακοδυναμική ιδιότητα της ιβαμπραδίνης στους ανθρώπους είναι η ειδική δοσοεξαρτώμενη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η ανάλυση της μείωσης της καρδιακής συχνότητας με δόσεις έως 20 mg δύο φορές την ημέρα υποδεικνύει μία τάση προς εμφάνιση επιπέδου κόρου (πλατώ), η οποία συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής βραδυκαρδίας κάτω από 40 bpm (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις συνήθεις συνιστώμενες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας είναι περίπου 10 bpm σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού φορτίου έργου και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο.

Η ιβαμπραδίνη δεν επηρεάζει την ενδοκαρδιακή αγωγή, τη συσταλτικότητα (απουσία αρνητικής ινοτρόπου δράσης) ή την κοιλιακή επαναπόλωση:

- σε κλινικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, η ivabradine δεν είχε καμιά επίδραση στους χρόνους κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής ή στα διορθωμένα διαστήματα QT
- σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] μεταξύ 30 και 45%), η ivabradine δεν είχε καμιά βλαβερή επίδραση στο LVEF.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης μελετήθηκε σε πέντε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (τρεις έναντι εικονικού φαρμάκου και από μία έναντι ατενολόλης και αμλοδιπίνης). Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν συνολικά 4.111 ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, εκ των οποίων οι 2.617 έλαβαν ιβαμπραδίνη.

Η ιβαμπραδίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως αποδείχτηκε αποτελεσματική στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης μέσα σε 3 έως 4 εβδομάδες αγωγής. Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε με τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Συγκεκριμένα, το επιπρόσθετο όφελος πάνω από τα 5 mg δύο φορές την ημέρα τεκμηριώθηκε σε ελεγχόμενη μελέτη αναφοράς έναντι ατενολόλης: η συνολική διάρκεια άσκησης κατά την ύφεση αυξήθηκε περίπου κατά 1 λεπτό μετά από ένα μήνα αγωγής με 5 mg δύο φορές την ημέρα και βελτιώθηκε περαιτέρω κατά σχεδόν 25 δευτερόλεπτα μετά από επιπλέον διάστημα 3 μηνών με υποχρεωτική τιτλοποίηση στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Στη μελέτη αυτή, τα αντιστηθαγχικά και αντι-ισχαιμικά οφέλη της ιβαμπραδίνης επιβεβαιώθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα των 5 και των 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ήταν σταθερή σε όλες τις μελέτες, όσον αφορά στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης (συνολική διάρκεια άσκησης, χρόνος έως την εκδήλωση περιοριστικής στηθάγχης, χρόνος έως την εκδήλωση στηθάγχης και χρόνος έως την κατάσπαση του διαστήματος ST κατά 1 mm) και συνδέθηκε με μείωση κατά 70% περίπου του ποσοστού στηθαγχικών κρίσεων. Η χορήγηση ιβαμπραδίνης δύο φορές την ημέρα παρείχε ομοίμορφη αποτελεσματικότητα καθ' όλο το 24ωρο.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 889 ασθενείς, η ιβαμπραδίνη που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ατενολόλη 50 mg μία φορά ημερησίως (o.d) έδειξε επιπλέον αποτελεσματικότητα σε όλες τις παραμέτρους ΔΚ στο κατώτερο σημείο της δραστηριότητας του φαρμάκου (12 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση).

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 725 ασθενείς, η ιβαμπραδίνη δεν έδειξε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάστηκε με αμλοδιπίνη 10mg μία φορά ημερησίως (o.d) στη φάση ύφεσης της δραστηριότητας του φαρμάκου (12 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος), ενώ αντίθετα καταδείχθηκε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα στη φάση αιχμής (3-4 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος).

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 1277 ασθενείς, η ιβαμπραδίνη κατέδειξε στατιστικά σημαντική επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία (οριζόμενη ως μείωση κατά τουλάχιστον 3 κρίσεων στηθάγχης την εβδομάδα ή / και αύξησης του χρόνου έως 1 mm του τμήματος ST κατάπτωσης τουλάχιστον κατά 60 δευτερόλεπτα κατά τη διάρκεια ενός ηλεκτρικού σήματος ETT) σε συνδυασμό με αμλοδιπίνη 5 mg μία φορά ημερησίως (o.d.) ή νιφεδιπίνη GITS 30 mg o.d. (12 ώρες μετά την από του στόματος λήψη ιβαμπραδίνης) για περίοδο θεραπείας 6 εβδομάδων (OR = 1,3, 95% CI [1,0-1,7], p = 0,012). Η ιβαμπραδίνη δεν παρουσίασε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα σε δευτερεύοντα τελικά σημεία των παραμέτρων της ETT στο ελάχιστο της δραστηριότητας του φαρμάκου, ενώ επιδείχθηκε πρόσθετη αποτελεσματικότητα στην κορυφή (3-4 ώρες μετά την πρόσληψη της ιβαμπραδίνης από το στόμα).

Η αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης διατηρήθηκε πλήρως καθ' όλο το τρίμηνο ή τετράμηνο διάστημα αγωγής μεταξύ των μελετών αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις φαρμακολογικής ανοχής (απώλεια αποτελεσματικότητας) κατά τη διάρκεια της αγωγής ούτε φαινόμενα αναζωπύρωσης (rebound) κατά την αιφνίδια διακοπή της αγωγής. Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική δράση της ιβαμπραδίνης συνδέθηκε με δόσοεξαρτώμενες μειώσεις της καρδιακής συχνότητας και σημαντική μείωση του γινομένου συχνότητας-πίεσης (καρδιακή συχνότητα x συστολική αρτηριακή πίεση) σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και την περιφερική αγγειακή αντίσταση ήταν πολύ μικρές και όχι κλινικά σημαντικές.

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ιβαμπραδίνη για τουλάχιστον ένα έτος (n=713) διαπιστώθηκε ότι διατηρείται η μείωση της καρδιακής συχνότητας. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης ή των λιπιδίων.

Η αντιστηθαγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης διατηρήθηκε στους διαβητικούς ασθενείς (n=457), με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό.

Μια μεγάλη μελέτη έκβασης, η BEAUTIFUL, πραγματοποιήθηκε σε 10.917 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF <40%) σε συνδυασμό με τη βέλτιστη θεραπεία υποβάθρου και με το 86,9% των ασθενών να λαμβάνουν β-αποκλειστές. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νοσηλεία για νέα εμφάνιση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου στην ομάδα της ιβαμπραδίνης σε σύγκριση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος ivabradine: εικονικό φάρμακο 1,00, $p=0,945$). Σε μία post-hoc υποομάδα ασθενών με συμπτωματική στηθάγχη κατά την τυχαιοποίηση ($n=1507$), δεν εξακριβώθηκε κάποιο σήμα που αφορούσε την ασφάλεια όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο, τη νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή την καρδιακή ανεπάρκεια (ιβαμπραδίνη 12.0% έναντι εικονικού φαρμάκου 15.5%, $p=0.05$).

Μία μεγάλη μελέτη έκβασης, η SIGNIFY, πραγματοποιήθηκε σε 19.102 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χωρίς κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας (KEAK > 40%), επιπρόσθετα της βέλτιστης τυπικής αγωγής. Χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικό σχήμα υψηλότερο της εγκεκριμένης δοσολογίας για τη νόσο [εναρκτήρια δόση 7,5 mg b.i.d. (5 mg b.i.d, εάν ηλικία ≥ 75 ετών) και τιτλοποίηση έως 10 mg b.i.d]. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν καρδιαγγειακός θάνατος ή μη μοιραίο ΕΜ. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη συχνότητα του πρωτεύοντος τελικού σημείου μεταξύ των ομάδων ivabradine και εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,08, $p=0,197$). Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 17,9 % των ασθενών της ομάδας ivabradine (2,1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ισχυρούς αναστολείς του CYP 3A4 έλαβε το 7,1% των ασθενών, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Παρατηρήθηκε μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου σε προκαθορισμένη υπο-ομάδα ασθενών με στηθάγχη κατηγορίας II κατά CCS ή υψηλότερης κατά την έναρξη ($n=12049$) (ετήσια ποσοστά 3,4% έναντι 2,9%, σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,18, $p=0,018$), αλλά όχι στην υπο-ομάδα του συνολικού πληθυσμού με στηθάγχη κατηγορίας $\geq I$ κατά CCS ($n=14286$) (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,11, $p=0,110$). Η υψηλότερη της εγκεκριμένης δόσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη δεν ερμηνεύει πλήρως αυτά τα ευρήματα.

Η μελέτη SHIFT ήταν μία μεγάλη πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη έκβασης που πραγματοποιήθηκε σε 6505 ενήλικες ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (για ≥ 4 εβδομάδες), κατηγορίας II έως IV κατά NYHA, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (KEAK $\leq 35\%$) και καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία ≥ 70 bpm.

Οι ασθενείς λάμβαναν τυπική αγωγή που περιελάμβανε β-αποκλειστές (89%), αναστολείς του ΜΕΑ ή/και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II (91%), διουρητικά (83%) και παράγοντες αντι-αλδοστερόνης (60%). Στην ομάδα ivabradine, το 67% των ασθενών λάμβανε 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέση

διάρκεια παρακολούθησης ήταν 22,9 μήνες. Η αγωγή με ιβαμπραδίνη συνδέθηκε με μέση μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 15 bpm σε σχέση με την αρχική τιμή των 80 bpm. Η διαφορά της καρδιακής συχνότητας μεταξύ των δυο ομάδων ιβαμπραδίνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 10.8 bpm στις 28 ημέρες, 9.1 bpm στους 12 μήνες και 8.3 bpm στους 24 μήνες

Η μελέτη απέδειξε κλινικά και στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 18% στο ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηλείας λόγω επιδεινωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος: 0.82, 95%CI [0.75; 0.90] – $p < 0.0001$) εμφανή μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,2%. Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου καθοδηγούνται κυρίως από τα τελικά σημεία που αφορούν την καρδιακή ανεπάρκεια, νοσηλεία λόγω επιδεινωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας, (απόλυτος κίνδυνος μειωμένος κατά 4,7%) και θάνατοι λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (απόλυτος κίνδυνος μειωμένος κατά 1,1%).

Θεραπευτική δράση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο, τα επιμέρους σημεία του και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	p-value
Πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Επιμέρους σημεία του σύνθετου τελικού σημείου:				
- Καρδιαγγειακός θάνατος	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- Νοσηλεία λόγω επιδεινωθείσας ΚΑ	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
Άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία:				
- Θάνατος κάθε αιτιολογίας	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- Θάνατος λόγω ΚΑ	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Θάνατος λόγω ΚΑ	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
- Νοσηλεία κάθε αιτιολογίας	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002
- Νοσηλεία κ/α αιτιολογίας				

Η μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου παρατηρούνταν σταθερά ανεξάρτητα από φύλο, κατηγορία NYHA, καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας και προηγούμενο ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης.

Στην υπο-ομάδα ασθενών με ΚΣ ≥ 75 bpm (n=4150), παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο της τάξης του 24 % (σχετικός κίνδυνος: 0.76, 95%CI [0.68;0.85] –

$p < 0.0001$) και για τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου κάθε αιτιολογίας (σχετικός κίνδυνος: 0.83, 95%CI [0.72;0.96] – $p=0.0109$) και του καρδιαγγειακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος: 0.83, 95%CI [0.71;0.97] – $p=0.0166$). Σε αυτή την υπο-ομάδα ασθενών, το προφίλ ασφάλειας της ιβαμπραδίνης είναι σύμφωνο με το αντίστοιχο στο συνολικό πληθυσμό.

Μία σημαντική επίδραση παρατηρήθηκε στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο στο σύνολο της ομάδας των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με β-αποκλειστή (σχετικός κίνδυνος: 0.85, 95%CI [0.76;0.94]). Στην υπο-ομάδα των ασθενών με $KΣ \geq 75$ bpm και με συνιστώμενη δόση-στόχο του β-αποκλειστή, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο (σχετικός κίνδυνος: 0.97, 95%CI [0.74;1.28]) και σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων της νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος: 0.79, 95% CI [0.56;1.10]) ή θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια (σχετικός κίνδυνος: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

Σημειώθηκε σημαντική βελτίωση της κατηγορίας NYHA στην τελευταία καταγραφόμενη τιμή, βελτιώθηκαν 887 (28%) ασθενείς με την ιβαμπραδίνη έναντι 776 (24%) ασθενών με εικονικό φάρμακο ($p=0.001$).

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη 97 ασθενών, τα στοιχεία που συλλέχθηκαν κατά τις ειδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις, με στόχο την τεκμηρίωση της λειτουργίας των συστημάτων κωνίων και ραβδίων και της ανιούσας οπτικής οδού (δηλ. ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, στατικά και κινητικά οπτικά πεδία, έγχρωμη όραση, οπτική οξύτητα), σε ασθενείς που λάμβαναν, για 3 χρόνια, ιβαμπραδίνη, λόγω χρόνιας σταθερής στηθάγχης, δεν έδειξαν τοξικότητα του αμφιβληστροειδούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 116 παιδιατρικούς ασθενείς (17 ηλικίας 6-12 μηνών, 36 ηλικίας 1-3 ετών και 63 ηλικίας 3-18 ετών) με ΧΚΑ και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Δ.Μ.) επιπλέον της βέλτιστης βασικής αγωγής. 74 έλαβαν ivabradine (σχέση 2:1). Η αρχική δόση ήταν 0,02 mg/kg bid στην ηλικιακή υποομάδα 6-12 μηνών, 0,05 mg/kg bid στην ηλικιακή υποομάδα 1-3 ετών και στην ηλικιακή υποομάδα 3-18 ετών εφόσον < 40 kg, και 2,5 mg bid στην ηλικιακή υποομάδα 3-18 ετών και εφόσον ≥ 40 kg. Η δόση προσαρμοζόταν ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και οι μέγιστες δόσεις ήταν 0,2 mg/kg bid, 0,3 mg/kg bid και 15 mg bid αντίστοιχα. Στη μελέτη αυτή, η ιβαμπραδίνη χορηγήθηκε από του στόματος σε υγρή μορφή ή σε δισκίο, δύο φορές την ημέρα. Η απουσία φαρμακοκινητικής διαφοράς μεταξύ των δύο φαρμοκοτεχνικών μορφών είχε αποδειχτεί σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη δύο περιόδων διασταυρούμενη μελέτη, σε 24 ενήλικες υγιείς εθελοντές.

Μια μείωση 20% της καρδιακής συχνότητας, χωρίς βραδυκαρδία, επετεύχθη στο 69,9% των ασθενών στην ομάδα της ιβαμπραδίνης έναντι 12,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην περίοδο της τιτλοποίησης από 2 έως 8 εβδομάδες (Λόγος πιθανοτήτων: E = 17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Οι μέσες δοσολογίες της ιβαμπραδίνης που επέτρεψαν μια μείωση του ΣΚ 20%, ήταν $0,13 \pm 0,04$ mg/kg bid, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg bid και $4,1 \pm 2,2$ mg bid στις ηλικιακές υποομάδες 1-3 ετών, 3-18 ετών και <40 kg και 3-18 ετών και ≥ 40 kg, αντίστοιχα.

Η μέση τιμή του ΚΕΑΚ αυξήθηκε από 31,8% έως 45,3% στο μήνα 12 στην ομάδα της ιβαμπραδίνης, έναντι 35,4% έως 42,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Υπήρξε μια βελτίωση στην κατάταξη κατά ΝΥΗΑ στο 37,7% των ασθενών με ιβαμπραδίνη έναντι 25,0% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Το προφίλ ασφάλειας στη διάρκεια ενός έτους, ήταν παρόμοιο με αυτό που περιγράφεται για ενήλικες ασθενείς με ΧΚΑ.

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ιβαμπραδίνης στην ανάπτυξη, εφηβεία και γενικά στην εξέλιξη καθώς και η μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με ιβαμπραδίνη στην παιδική ηλικία για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν έχουν μελετηθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ιβαμπραδίνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στηθάγχης και της στεφανιαίας νόσου.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ιβαμπραδίνη σε παιδιά ηλικίας από 0 έως κάτω από 6 μηνών για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ιβαμπραδίνη αποδεσμεύεται ταχέως από τα δισκία και είναι ιδιαίτερα υδατοδιαλυτή (>10 mg/ml). Η ιβαμπραδίνη είναι S-εναντιομερές χωρίς να έχει αποδειχθεί βιομετατροπή in vivo. Το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο της ιβαμπραδίνης έχει ταυτοποιηθεί ως ο κύριος ενεργός μεταβολίτης σε ανθρώπους.

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η ιβαμπραδίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν εξ ολοκλήρου μετά την από του στόματος χορήγηση, με τα ανώτερα επίπεδα στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μέσα σε 1 ώρα, κάτω από συνθήκες νηστείας.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι περίπου 40%, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου στα έντερα και το ήπαρ.

Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση κατά 1 ώρα περίπου και αυξάνει την έκθεση στο πλάσμα κατά 20 έως 30%. Συνιστάται η λήψη του δισκίου κατά τη διάρκεια των γευμάτων για να μειώνεται η ατομική διακύμανση ως προς την έκθεση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ιβαμπραδίνη συνδέεται κατά 70% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι σχεδόν 100 l σε ασθενείς. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χρόνια χορήγηση της συνιστώμενης δόσης των 5 mg δύο φορές την ημέρα είναι 22 ng/ml (CV=29%). Η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 10 ng/ml (CV=38%) στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Βιομετατροπή

Η ιβαμπραδίνη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και το έντερο με οξείδωση μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) μόνο. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης είναι το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο (S 18982) με έκθεση περίπου 40% της αντίστοιχης του μητρικού μορίου. Ο μεταβολισμός αυτού του δραστικού μεταβολίτη εμπλέκει επίσης το CYP3A4. Η ιβαμπραδίνη παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια με το CYP3A4, δεν δείχνει σημεία κλινικά σημαντικής επαγωγής ή αναστολής του CYP3A4, συνεπώς θεωρείται απίθανο να μεταβάλλει το μεταβολισμό ή τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP3A4. Αντίθετα, ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ιβαμπραδίνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Απομάκρυνση

Η ιβαμπραδίνη απομακρύνεται με κύρια ημιπερίοδο ζωής 2 ωρών (70-75% της AUC) στο πλάσμα και αποτελεσματική ημιπερίοδο ζωής 11 ωρών. Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 400 ml/min και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 70 ml/min. Η απέκκριση των μεταβολιτών γίνεται από τα κόπρανα και τα ούρα σε παρόμοια έκταση. Περίπου το 4% της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η κινητική της ιβαμπραδίνης είναι γραμμική για ένα εύρος δόσης από του στόματος μεταξύ 0,5 και 24mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

- Ηλικιωμένοι: δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές διαφορές (AUC και C_{max}) μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) ή υπερηλίκων ασθενών (≥ 75 ετών) και του συνολικού πληθυσμού (βλ. παράγραφο 4.2).
- Νεφρική δυσλειτουργία: οι επιπτώσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 60 ml/min) στη φαρμακοκινητική της ιβαμπραδίνης είναι ελάχιστες, σε σχέση με τη μικρή

συμβολή της νεφρικής κάθαρσης (περίπου 20%) στη συνολική απομάκρυνση τόσο της ιβαμπραδίνης όσο και του κύριου μεταβολίτη της S18982 (βλ. παράγραφο 4.2).

- Ηπατική δυσλειτουργία: σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh έως 7), η αδέσμευτη AUC της ιβαμπραδίνης και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης ήταν περίπου 20% υψηλότερα από ότι σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν συμπεράσματα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

- Παιδιατρικός πληθυσμός: το φαρμακοκινητικό προφίλ της ιβαμπραδίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω από 18 ετών, είναι παρόμοιο με τη φαρμακοκινητική που περιγράφεται για τους ενήλικες, όταν εφαρμόζεται σχήμα τιτλοποίησης βασισμένο στην ηλικία και στο βάρος.

Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ)

Η ανάλυση της σχέσης ΦΚ/ΦΔ έδειξε ότι η καρδιακή συχνότητα μειώνεται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση των συγκεντρώσεων ιβαμπραδίνης και S 18982 στο πλάσμα για δόσεις έως 15-20 mg δύο φορές την ημέρα. Σε υψηλότερες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας δεν είναι πλέον ανάλογη με τις συγκεντρώσεις ιβαμπραδίνης στο πλάσμα και τείνει προς ένα επίπεδο κόρου (πλατώ). Υψηλές εκθέσεις σε ιβαμπραδίνη, που μπορούν να εμφανισθούν όταν η ιβαμπραδίνη χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική μείωση της καρδιακής συχνότητας, παρ' ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μειωμένος με τους μέτριους αναστολείς CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Η σχέση ΦΚ/ΦΔ της ιβαμπραδίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω από 18 ετών, είναι παρόμοια με τη σχέση ΦΚ/ΦΔ που περιγράφεται για τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας, καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έδειξαν επίδραση της ιβαμπραδίνης στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων.

Όταν χορηγήθηκε αγωγή σε κυοφορούντα πειραματόζωα κατά την οργανογένεση, σε εκθέσεις πλησίον των θεραπευτικών δόσεων, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμβρύων με καρδιακές βλάβες στον αρουραίο και μικρός αριθμός εμβρύων με λιποδακτυλία στον κόνικλο.

Σε σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε ιβαμπραδίνη (δόσεις των 2, 7 ή 24 mg/kg/ημέρα) για ένα χρόνο, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες μεταβολές της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας, αλλά δεν συνδέθηκαν με οποιαδήποτε βλάβη των οφθαλμικών δομών. Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με τη φαρμακολογική δράση της ιβαμπραδίνης, η οποία σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή της με τα

ενεργοποιούμενα κατά την υπερπόλωση αμφιβληστροειδικά ρεύματα I_h , τα οποία παρουσιάζουν εκτεταμένες ομοιότητες με το ρεύμα I_f του καρδιακού βηματοδότη.

Άλλες μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές μεταβολές.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου της ιβαμπραδίνης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ERA.

Οι εκβάσεις αυτών των αξιολογήσεων υποστηρίζουν την απουσία περιβαλλοντικού κινδύνου της ιβαμπραδίνης και η ιβαμπραδίνη δεν αποτελεί απειλή για το περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη άνυδρη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Κολλοειδές πυρίτιο, ένυδρο

Μαγνήσιο στεατικό (E470 B)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Opadry II White 85F18422:

- Πολυβινυλαλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη
- Τιτανίου διοξείδιο (E171)
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000
- Τάλκης

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης (blister) PA/Al/PVC//Aluminium οι οποίες περιέχονται σε χάρτινα κουτιά.

Μεγέθη συσκευασίας: 14, 28, 56, 84, 98, 100 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Medochemie Hellas A.E., Παστέρ 6, Αμπελόκηποι, 11521, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2018