

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL


5 mg ivabradin filmtablettánként (megfelel 5,390 mg ivabradinnak –hidroklorid só formájában).

Ismert hatású segédanyag: 63,91 mg laktóz-monohidrát

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lazac színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán felezővonallal ellátott filmbevonatú tabletták egyik oldalán „5”, a másik oldalán  bevésettél.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Krónikus stabil angina pectoris tüneti kezelése

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

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

Krónikus szívelégtelenség kezelése

Az ivabradin szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő olyan betegeknek javallott, akiknek szinuszritmusuk van, és akiknek a szívfrekvenciája  $\geq 75$ /perc, béta-blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy olyan esetekben, amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

### Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése

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

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

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

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

### Krónikus szívelégtelenség kezelése

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

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

Amennyiben a szívfrekvencia 50-60/perc között van, a napi kétszer 5 mg-os adagot fenn kell tartani.

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

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

### Különleges populáció

#### *Időskorúak*

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

#### *Veseelégtelenségben szenvedő betegek*

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

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

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

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

### *Gyermekek*

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

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

### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Különleges figyelmeztetések

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

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

#### *Szívfrekvencia mérése*

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

#### *Szívritmuszavarok*

Az ivabradin nem hatékony a szívritmuszavarok kezelésében vagy prevenciójában, és valószínűleg elveszíti hatását, amikor tachyarrhythmia (például kamrai vagy supraventricularis tachycardia) áll

fenn. Az ivabradin alkalmazása tehát nem javallt pitvarfibrillációban vagy egyéb – a szinuszcsomó megfelelő működését befolyásoló – szívritmuszavar fennállásakor.

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

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

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

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

#### *Alkalmazás másodfokú AV-blokk esetén*

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

#### *Alkalmazás alacsony szívfrekvencia esetén*

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

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

#### *Kalciumcsatorna-blokkolókkal való kombináció*

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

#### *Krónikus szívelégtelenség*

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

#### *Stroke*

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

#### *Vizuális funkciók*

Az ivabradin befolyásolja a retina működését (lásd 5.1 pont). Eddig nincs bizonyíték az ivabradin retinára gyakorolt toxikus hatásáról, de hosszú távú, egy évnél tovább tartó ivabradin kezelés retina működésére gyakorolt hatásai jelenleg még nem ismertek. Ha bármilyen váratlan látásromlás lép fel, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását. Retinitis pigmentosa esetén óvatosan kell alkalmazni.

#### Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### *Alacsony vérnyomású betegek*

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

### *Pitvarfibrilláció – szívritmuszavarok*

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

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

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

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

### *Magas vérnyomásban szenvedő betegek, akiknél módosítani kell a vérnyomáscsökkentő kezelést*

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradinnal kezelt csoportban gyakrabban (7,1%) fordultak elő magas vérnyomással járó epizódok, mint a placebóval kezelt csoportban (6,1%). Ezek az epizódok legtöbbször röviddel a vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása után jelentkeztek, átmenetiek voltak, és nem befolyásolták az ivabradin terápiás hatását. Ivabradinnal kezelt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének változtatásakor a vérnyomást kellő időközönként monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

### *Segédanyagok*

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

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

#### *Nem javasolt az együttes alkalmazás*

A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

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

#### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

Kálium-ürítő diuretikumok (tiazid diuretikumok és kacs-diuretikumok): a hypokalaemia növelheti a ritmuszavar kockázatát. Mivel az ivabradin bradycardiát okozhat, a hypokalaemia és a bradycardia következményes kombinációja súlyos ritmuszavarok kialakulására hajlamosít, különösen a hosszú QT-szindrómás betegeknél, függetlenül attól, hogy az veleszületett vagy gyógyszer-indukálta.

### Farmakokinetikai kölcsönhatások

#### *Citokróm P450 3A4 (CYP3A4)*

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

### *Együttes alkalmazása ellenjavallt*

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

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

### *Együttes alkalmazása nem ajánlott*

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

### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

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

### *Az együttes alkalmazás egyéb formái*

A specifikus gyógyszerkölcsönhatásokat elemző vizsgálatok nem mutattak ki az ivabradin farmakokinetikáját és farmakodinamikáját klinikailag jelentős mértékben befolyásoló hatásokat a következő gyógyszerek egyidejű adásakor: protonpumpa-gátlók (omeprazol, lansoprazol), szildenafil, HMG CoA-reduktáz-gátlók (szimvasztatin), dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták (amlodipin, lacidipin), digoxin és warfarin. Ezen felül az ivabradinnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szimvasztatin, az amlodipin és a lacidipin farmakokinetikájára, a digoxin és a warfarin farmakokinetikájára és farmakodinamikájára, valamint az aszpirin farmakodinamikájára. A pivotális, fázis-III klinikai vizsgálatokban az alábbi gyógyszereket rutinszerűen kombinálták az ivabradinnal anélkül, hogy a biztonságosságot megkérdőjelező bizonyítékot találtak volna: angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók, diuretikumok, antialdoszteronok, rövid- és hosszú hatású nitrátok, HMG CoA-reduktáz-gátlók, fibrátok, protonpumpa-gátlók, orális antidiabetikumok, aszpirin és egyéb trombocita-aggregáció-gátló gyógyszerek.

### *Gyermekek*

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

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

### Terhesség

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

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak. Ezen kísérletek során embriotoxikus és teratogén hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A potenciális humán kockázat ismeretlen. Emiatt az ivabradin adása terhesség idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

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

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

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

Az ivabradin nem befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivabradin hatásait klinikai vizsgálatok közel 45 000 résztvevőjén tanulmányozták.

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

#### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették, melyek az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100$  - $<1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000$  - $<1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000$  - $<1/1000$ ); nagyon ritka ( $<1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Eosinophilia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, általában a kezelés első hónapjában. Szédülés, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Nem gyakori*	Ájulás, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Fényfelvillanási jelenségek (foszfének)
	Gyakori	Homályos látás
	Nem gyakori*	Diplopia Látáskárosodás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia
		Elsőfokú AV-blokk (megnyúlt PQ távolság az EKG-n)
		Kamrai extrasystolék
		Pitvarfibrilláció
	Nem gyakori	Palpitatio, supraventricularis extrasystolék
Nagyon ritka	II. fokú AV-blokk, III. fokú AV-blokk	
	Sick Sinus szindróma	
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kontrollálatlan vérnyomás
	Nem gyakori*	Hypotensio, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hányinger
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hasi fájdalom*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori*	Angiooedema
		Bőrkiütés
	Ritka*	Erythema
		Pruritus
		Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori*	Gyengeség, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
		Fáradtság, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Ritka*	Roszcullét, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben
		QT-szakasz megnyúlása az EKG-n

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

#### Kiemelt mellékhatások leírása

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

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

A SIGNIFY vizsgálatban az ivabradinos csoportban 5,3%-ban, míg a placebo-csoportban 3,8%-ban észleltek pitvarfibrillációt. Az összes, legalább három hónapig tartó Fázis II/III-as kettős vak kontrollált vizsgálatban részt vett több mint 40 000 beteg adatainak együttes elemzése során a



pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága 4,86% volt az ivabradinnal kezelt betegek körében, összehasonlítva a kontroll betegek körében mutatkozó 4,08%-kal, ami alapján a relatív házárd 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül: Magyarország, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, postafiók 450, H-1372 Budapest. Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu).

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

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

### Kezelés

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Farmakodinámiás hatások

Az ivabradin fő farmakodinámiás tulajdonsága emberek esetén a szívfrekvencia specifikus, dóziszfüggő csökkentése. A napi kétszer, akár 20 mg-ig emelt adagok mellett bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés elemzése egy platóeffektus irányába mutató trend kialakulását jelezte, ami egybevág a 40/perc alatti súlyos bradycardia kockázatának csökkenésével (lásd 4.8 pont).

A szokásos ajánlott adag alkalmazásakor a szívfrekvencia-csökkenés nyugalomban és mozgásterheléskor is megközelítőleg 10/perc volt. Ez a szív munkaterhelésének és a myocardium oxigénfelhasználásának mérséklődéséhez vezet.

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

Egy 1277 páciens részvételével végzett randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az ivabradin esetében statisztikailag szignifikáns mértékű additív terápiás hatásosságot (meghatározása szerint az anginás rohamok számának legalább heti 3-mal történő csökkenése, és/vagy terheléses vizsgálat során az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő legalább 60 másodperccel történő megnyúlása) tapasztaltak a napi egyszeri 5 mg amlodipin vagy napi egyszeri 30 mg nifedipin GITS (gastrointestinal therapeutic system – gasztrointesztinális terápiás rendszer, nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás) hatásán felül a gyógyszerhatás minimumán (az ivabradin szájon át történő bevétele után 12 órával), a 6 hetes kezelési időszak teljes hosszában ( $OR = 1,3$ ,  $95\% CI [1,0-1,7]$ ;  $p=0,012$ ). A terheléses vizsgálatra vonatkozó másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin a gyógyszerhatás minimumán nem mutatott additív hatásosságot, a gyógyszerhatás csúcán (szájon át történő bevétel követően 3-4 órával) azonban additív hatás volt igazolható.

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

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

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

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

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

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

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

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

A SHIFT-vizsgálat egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos végpontvizsgálat volt, melyet 6505 felnőtt, NYHA II-IV. stádiumú, stabil, krónikus (legalább 4 hete fennálló) szívelégtelenségben (CHF) szenvedő beteg részvételével folytattak le, akik bal kamrai ejekciós frakciója csökkent volt (LVEF  $\leq$  35%) és nyugalmi szívfrekvenciájuk  $\geq$  70/perc volt.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Gyermekek

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

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

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angina pectoris kezelésére vonatkozóan. Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos kor alatti gyermekek esetén eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás és biohasznosulás

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

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

### Elimináció

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

### Linearitás/non-linearitás

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

### Speciális populációk

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

### Farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) összefüggések

A PK/PD összefüggések elemzése során kimutatták, hogy a szívfrekvencia csökkenése arányos az ivabradin és az S 18982 plazmakoncentráció növekedésével, napi kétszeri 15-20 mg-os adag mellett. Nagyobb dózis esetén a szívfrekvencia csökkenése már nem arányos az ivabradin plazmakoncentrációjával és platóérték elérése felé tart. Nagy ivabradin-koncentrációk mellett, ami akkor fordul elő, ha a CYP3A4 enzim erős gátlóival egyidejűleg adják, a szívfrekvencia rendkívüli mértékben lecsökkenhet, míg ennek kockázata a CYP3A4 enzim közepesen erős gátlói mellett kisebb (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont). Az ivabradinra vonatkozó PK/PD összefüggés a 6 hónap és 18 év közötti, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegekénél hasonló a felnőtteknél leírt PK/PD összefüggéssel.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

### A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### *Mag*

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Kukoricakeményítő

Maltodextrin

Vízmentes koloid szilícium dioxid (E 551)

#### *Filmbevonat*

Hipromellóz (E 464)

Titán-dioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glicerín (E 422)

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Al/PVC buboréksomagolás, kartondobozban.

Csomagolási egységek

14, 28, 56, 84, 98, 100 vagy 112 darab filmtablettát tartalmazó naptáros csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franciaország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/316/001-007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005.október 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. október 25.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2015. március 25.**

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



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 7,5 mg filmtabletta


## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

7,5 mg ivabradin filmtablettánként (8,085 mg ivabradinnak –hidroklorid-só formájában)

Ismert hatású segédanyag: 61,215 mg laktóz-monohidrát  
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lazac színű, háromszög alakú filmbevonatú tabletták egyik oldalán „7.5”, a másik oldalán  bevésettél.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Krónikus stabil angina pectoris tüneti kezelése

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

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

Krónikus szívelégtelenség kezelése

Az ivabradin szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő olyan betegeknél javallott, akiknek szinuszritmusuk van, és akiknek a szívfrekvenciája  $\geq 75$ /perc, béta-blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy olyan esetekben, amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

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

### Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése

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

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

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

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

### Krónikus szívelégtelenség kezelése

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

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

Amennyiben a szívfrekvencia 50-60/perc között van, a napi kétszer 5 mg-os adagot fenn kell tartani.

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

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

### Különleges populáció

#### *Időskorúak*

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

#### *Veseelégtelenségben szenvedő betegek*

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

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

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

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

### *Gyermekek*

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

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

### Az alkalmazás módja

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Különleges figyelmeztetések

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

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

#### *Szívfrekvencia mérése*

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

#### *Szívritmuszavarok*

Az ivabradin nem hatékony a szívritmuszavarok kezelésében vagy prevenciójában, és valószínűleg elveszíti hatását, amikor tachyarrhythmia (például kamrai vagy supraventricularis tachycardia) áll

fenn. Az ivabradin alkalmazása tehát nem javallt pitvarfibrillációban vagy egyéb – a szinuszcsomó megfelelő működését befolyásoló – szívritmuszavar fennállásakor.

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

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

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

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

#### *Alkalmazás másodfokú AV-blokk esetén*

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

#### *Alkalmazás alacsony szívfrekvencia esetén*

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

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

#### *Kalciumcsatorna-blokkolókkal való kombináció*

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

#### *Krónikus szívelégtelenség*

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

#### *Stroke*

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

#### *Vizuális funkciók*

Az ivabradin befolyásolja a retina működését (lásd 5.1 pont). Eddig nincs bizonyíték az ivabradin retinára gyakorolt toxikus hatásáról, de hosszú távú, egy évnél tovább tartó ivabradin kezelés retina működésére gyakorolt hatásai jelenleg még nem ismertek. Ha bármilyen váratlan látásromlás lép fel, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását. Retinitis pigmentosa esetén óvatosan kell alkalmazni.

#### Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### *Alacsony vérnyomású betegek*

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

### *Pitvarfibrilláció – szívritmuszavarok*

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

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

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

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

### *Magas vérnyomásban szenvedő betegek, akiknél módosítani kell a vérnyomáscsökkentő kezelést*

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradinnal kezelt csoportban gyakrabban (7,1%) fordultak elő magas vérnyomással járó epizódok, mint a placebóval kezelt csoportban (6,1%). Ezek az epizódok legtöbbször röviddel a vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása után jelentkeztek, átmenetiek voltak, és nem befolyásolták az ivabradin terápiás hatását. Ivabradinnal kezelt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének változtatásakor a vérnyomást kellő időközönként monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

### *Segédanyagok*

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

## **4.4 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

#### *Nem javasolt az együttes alkalmazás*

A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

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

#### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

Kálium-ürítő diuretikumok (tiazid diuretikumok és kacs-diuretikumok): a hypokalaemia növelheti a ritmuszavar kockázatát. Mivel az ivabradin bradycardiát okozhat, a hypokalaemia és a bradycardia következményes kombinációja súlyos ritmuszavarok kialakulására hajlamosít, különösen a hosszú QT-szindrómás betegeknél, függetlenül attól, hogy az veleszületett vagy gyógyszer-indukálta.

### Farmakokinetikai kölcsönhatások

#### *Citokróm P450 3A4 (CYP3A4)*

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

### *Együttes alkalmazása ellenjavallt*

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

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

### *Együttes alkalmazása nem ajánlott*

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

### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

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

### *Az együttes alkalmazás egyéb formái*

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

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

### *Gyermekek*

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők

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

### Terhesség

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

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak. Ezen kísérletek során embriotoxikus és teratogén hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A potenciális humán kockázat ismeretlen. Emiatt az ivabradin adása terhesség idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

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

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

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

Az ivabradin nem befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivabradin hatásait klinikai vizsgálatok közel 45 000 résztvevőjén tanulmányozták.

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

#### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették, melyek az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100$  - $<1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000$  - $<1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000$  - $<1/1000$ ); nagyon ritka ( $<1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Eosinophilia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, általában a kezelés első hónapjában. Szédülés, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Nem gyakori*	Ájulás, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Fényfelvillanási jelenségek (foszfének)
	Gyakori	Homályos látás
	Nem gyakori*	Diplopia Látáskárosodás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia
		Elsőfokú AV-blokk (megnyúlt PQ távolság az EKG-n)
		Kamrai extrasystolék
		Pitvarfibrilláció
	Nem gyakori	Palpitatio, supraventricularis extrasystolék
Nagyon ritka	II. fokú AV-blokk, III. fokú AV-blokk	
	Sick Sinus szindróma	
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kontrollálatlan vérnyomás
	Nem gyakori*	Hypotensio, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hányinger
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hasi fájdalom*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori*	Angiooedema
		Bőrkiütés
	Ritka*	Erythema
		Pruritus
		Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori*	Gyengeség, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
		Fáradtság, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Ritka*	Roszsullét, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben
		QT-szakasz megnyúlása az EKG-n

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

#### Kiemelt mellékhatások leírása

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

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

A SIGNIFY vizsgálatban az ivabradinos csoportban 5,3%-ban, míg a placebo-csoportban 3,8%-ban észleltek pitvarfibrillációt. Az összes, legalább három hónapig tartó Fázis II/III-as kettős vak kontrollált vizsgálatban részt vett több mint 40 000 beteg adatainak együttes elemzése során a



pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága 4,86% volt az ivabradinnal kezelt betegek körében, összehasonlítva a kontroll betegek körében mutatkozó 4,08%-kal, ami alapján a relatív házárd 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül: Magyarország, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, postafiók 450, H-1372 Budapest. Honlap: [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu).

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

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

### Kezelés

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Farmakodinámiás hatások

Az ivabradin fő farmakodinámiás tulajdonsága emberek esetén a szívfrekvencia specifikus, dóziszfüggő csökkentése. A napi kétszer, akár 20 mg-ig emelt adagok mellett bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés elemzése egy platóeffektus irányába mutató trend kialakulását jelezte, ami egybevág a 40/perc alatti súlyos bradycardia kockázatának csökkenésével (lásd 4.8 pont).

A szokásos ajánlott adag alkalmazásakor a szívfrekvencia-csökkenés nyugalomban és mozgásterheléskor is megközelítőleg 10/perc volt. Ez a szív munkaterhelésének és a myocardium oxigénfelhasználásának mérséklődéséhez vezet.

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

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

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

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

Egy 1277 páciens részvételével végzett randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az ivabradin esetében statisztikailag szignifikáns mértékű additív terápiás hatásosságot (meghatározása szerint az anginás rohamok számának legalább heti 3-mal történő csökkenése, és/vagy terheléses vizsgálat során az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő legalább 60 másodperccel történő megnyúlása) tapasztaltak a napi egyszeri 5 mg amlodipin vagy napi egyszeri 30 mg nifedipin GITS (gastrointestinal therapeutic system – gasztointesztinális terápiás rendszer, nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás) hatásán felül a gyógyszerhatás minimumán (az ivabradin szájon át történő bevétele után 12 órával), a 6 hetes kezelési időszak teljes hosszában ( $OR = 1,3$ ,  $95\% CI [1,0-1,7]$ ;  $p=0,012$ ). A terheléses vizsgálatra vonatkozó másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin a gyógyszerhatás minimumán nem mutatott additív hatásosságot, a gyógyszerhatás csúcán (szájon át történő bevétel követően 3-4 órával) azonban additív hatás volt igazolható.

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

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

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

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

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

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

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

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

A SHIFT-vizsgálat egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos végpontvizsgálat volt, melyet 6505 felnőtt, NYHA II-IV. stádiumú, stabil, krónikus (legalább 4 hete fennálló) szívelégtelenségben (CHF) szenvedő beteg részvételével folytattak le, akik bal kamrai ejekciós frakciója csökkent volt (LVEF  $\leq$  35%) és nyugalmi szívfrekvenciájuk  $\geq$  70/perc volt.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Gyermekek

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

A 20%-os szívfrekvencia-csökkenés elérését lehetővé tevő ivabradin dózis sorrendben napi kétszer  $0,13 \pm 0,04$  mg/ttkg,  $0,10 \pm 0,04$  mg/ttkg és  $4,1 \pm 2,2$  mg volt az 1-3 éves, a 40 kg alatti 3-18 éves és a 40 kg feletti 3-18 éves korcsoportban. Az átlagos LVEF a 12. hónapra az ivabradin-csoportban

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

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angina pectoris kezelésére vonatkozóan. Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos kor alatti gyermekek esetén eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás és biohasznosulás

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

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

### Elimináció

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

### Linearitás/non-linearitás

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

### Speciális populációk

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

### Farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) összefüggések

A PK/PD összefüggések elemzése során kimutatták, hogy a szívfrekvencia csökkenése arányos az ivabradin és az S 18982 plazmakoncentráció növekedésével, napi kétszeri 15-20 mg-os adag mellett. Nagyobb dózis esetén a szívfrekvencia csökkenése már nem arányos az ivabradin plazmakoncentrációjával és platóérték elérése felé tart. Nagy ivabradin-koncentrációk mellett, ami akkor fordul elő, ha a CYP3A4 enzim erős gátlóival egyidejűleg adják, a szívfrekvencia rendkívüli mértékben lecsökkenhet, míg ennek kockázata a CYP3A4 enzim közepesen erős gátlói mellett kisebb (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont). Az ivabradinra vonatkozó PK/PD összefüggés a 6 hónap és 18 év közötti életkorú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknek hasonló a felnőtteknél leírt PK/PD összefüggéssel.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

### A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### *Mag*

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Kukoricakeményítő

Maltodextrin

Vízmentes koloid szilícium dioxid (E 551)

#### *Filmbevonat*

Hipromellóz (E 464)

Titán-dioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glicerín (E 422)

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Al/PVC buboréksomagolás, kartondobozban.

Csomagolási egységek

14, 28, 56, 84, 98, 100 vagy 112 darab filmtablettát tartalmazó naptáros csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Franciaország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/316/008-014

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005.október 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. október 25.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2015. március 25.**

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