**ZĀĻU APRAKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

**Apredonav 5 mg apvalkotās tabletes**

**Apredonav 7,5 mg apvalkotās tabletes**

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Apredonav 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (*Ivabradinum*) (kas atbilst 5,390 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: bezūdens laktoze – 62,61 mg.

Apredonav 7,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (*Ivabradinum*) (kas atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: bezūdens laktoze – 93,915 mg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete.

Apredonav 5 mg apvalkotās tabletes

Sārti-oranžas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un to kodola izmērs ir 8,5 mm x 4 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Apredonav 7,5 mg apvalkotās tabletes

Sārti-oranžas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, gludas no abām pusēm un to kodola diametrs ir 7 mm.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

*Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana*

Ivabradīns ir indicēts hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir normāls sinusa ritms un sirdsdarbības frekvence ir ≥ 70 sitieni minūtē. Ivabradīns ir indicēts:

* pieaugušajiem, kuri nepanes bēta blokatorus vai kuriem tie ir kontrindicēti;
* vai kombinācijā ar bēta blokatoriem pacientiem, kuru sirdsdarbības frekvence nav pietiekami kontrolēta, lietojot bēta blokatoru pieļaujamā devā.

*Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana*

Ivabradīns ir indicēts hroniskas sirds mazspējas (II – IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) ar sistolisku disfunkciju ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar sinusa ritmu un sirdsdarbības frekvenci ≥ 75 sitieniem minūtē, kombinācijā ar standarta terapiju, ieskaitot bēta blokatoru terapiju, vai tad, ja bēta blokatoru lietošana ir kontrindicēta vai pacients to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

*Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana*

Ieteicams, lai lēmums uzsākt ārstēšanu vai titrēšanu tiktu pieņemts, ja ir pieejami periodiski pulsa mērījumi, EKG vai ambulatora novērošana 24 stundu garumā.

Pacientiem vecumā līdz 75 gadiem ivabradīna sākuma deva nedrīkst pārsniegt 5 mg divas reizes dienā.

Ja pēc trīs vai četrām ārstēšanas nedēļām pacientiem, kuri lieto 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā, joprojām saglabājušies simptomi, sākuma deva ir labi panesama un sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī joprojām ir lielāka par 60 sitieniem minūtē, devu var palielināt līdz nākamajai lielākajai devai. Uzturošā deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg divas reizes dienā.

Ja 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas nav novērojama stenokardijas simptomu samazināšanās, ivabradīna lietošana jāpārtrauc.

Turklāt ārstēšanas pārtraukšana apsverama arī tad, ja trīs mēnešu laikā ir tikai ierobežota simptomātiskā atbildes reakcija un nav radies klīniski nozīmīgs pulsa palēninājums miera stāvoklī.

Ja ārstēšanas laikā sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī kļūst lēnāka par 50 sitieniem minūtē vai ja pacientam rodas bradikardijas simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai hipotensija, deva jātitrē uz leju, sasniedzot mazāko devu, kas ir 2,5 mg divas reizes dienā (puse no 5 mg tabletes divas reizes dienā). Pēc devas samazināšanas jākontrolē sirdsdarbības frekvence (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sirdsdarbības frekvence saglabājas lēnāka par 50 sitieniem minūtē vai ja, neskatoties uz devas samazināšanu, saglabājas bradikardijas simptomi, ārstēšana jāpārtrauc.

*Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana*

Ārstēšana jāuzsāk tikai pacientiem ar stabilu sirds mazspēju. Ieteicams, lai ārstējošajam ārstam būtu pieredze hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā.

Parastā ieteicamā ivabradīna sākuma deva ir 5 mg divas reizes dienā. Pēc divām ārstēšanas nedēļām, ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī pastāvīgi ir virs 60 sitieniem minūtē, devu var palielināt līdz 7,5 mg divas reizes dienā, vai, ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī pastāvīgi ir zem 50 sitieniem minūtē vai ja rodas ar bradikardiju saistīti simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai hipotensija, devu var samazināt līdz 2,5 mg divas reizes dienā (puse no 5 mg tabletes divas reizes dienā). Ja sirdsdarbības frekvence ir no 50 līdz 60 sitieniem minūtē, jāturpina lietot devu 5 mg divas reizes dienā.

Ja pacientiem, kuri lieto 7,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā, ārstēšanas laikā sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī pastāvīgi kļūst lēnāka par 50 sitieniem minūtē vai ja pacientam rodas simptomi, kas saistīti ar bradikardiju, deva jātitrē uz leju līdz nākamajai mazākajai devai. Ja pacients lieto 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā un sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī pastāvīgi palielinās virs 60 sitieniem minūtē, devu var titrēt uz augšu līdz nākamajai lielākajai devai.

Ja sirdsdarbības frekvence joprojām ir zem 50 sitieniem minūtē, vai saglabājas bradikardijas simptomi, ārstēšana jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem no 75 gadu vecuma jāapsver iespēja lietot mazāku sākuma devu (2,5 mg divas reizes dienā jeb pusi no 5 mg tabletes divas reizes dienā) pirms devas paaugstināšanas, ja tāda nepieciešama.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem kreatinīna klīrenss ir lielāks par 15 ml/min, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 15 ml/min, tāpēc ivabradīns šajā pacientu populācijā lietojams piesardzīgi.

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nozīmējot ivabradīnu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība. Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju, jo nav veikti pētījumi šajā populācijā un ir iespējama nozīmīga sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Ivabradīna drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta.

Pašlaik pieejamie dati hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai ir aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Nav pieejami dati par simptomātisku hroniskas stenokardijas ārstēšanu.

Lietošanas veids

Tabletes jālieto iekšķīgi divas reizes dienā, t.i., no rīta un vakarā ēdienreižu laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

* Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
* Sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī pirms ārstēšanas ir mazāk par 70 sitieniem minūtē.
* Kardiogēns šoks.
* Akūts miokarda infarkts.
* Smaga hipotensija (< 90/50 mmHg).
* Smaga aknu mazspēja.
* Sinusa mezgla vājuma sindroms.
* Sinuatriāla blokāde.
* Nestabila vai akūta sirds mazspēja.
* Atkarība no elektrokardiostimulatora (sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardiostimulators).
* Nestabila stenokardija.
* 3. pakāpes AV blokāde.
* Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem P450 3A4 inhibitoriem, piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (ketokonazols, itrakonazols), makrolīdu grupas antibiotiskajiem līdzekļiem (klaritromicīns, iekšķīgi lietojams eritromicīns, josamicīns, telitromicīns), HIV proteāzes inhibitoriem (nelfinavīrs, ritonavīrs) vai nefazodonu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).
* Lietošana kombinācijā ar verapamilu vai diltiazemu, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori ar sirdsdarbības frekvenci palēninošām īpašībām (skatīt 4.5. apakšpunktu).
* Grūtniecība, barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Nelabvēlīga ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem ar simptomātisku hronisku stabilu stenokardiju*

Ivabradīns indicēts tikai hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai, jo ivabradīnam nav pierādīta labvēlīga ietekmē uz kardiovaskulāru iznākumu, piemēram, miokarda infarkts vai kardiovaskulārā nāve (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Sirdsdarbības frekvences mērījumi*

Ņemot vērā, ka laika gaitā ir iespējamas vērā ņemamas sirdsdarbības frekvences svārstības, nosakot sirdsdarbības frekvenci pirms ivabradīna terapijas uzsākšanas un palielinot devu ivabradīna terapijas laikā, ir jāapsver periodiska sirdsdarbības frekvences noteikšana, EKG vai ambulatora 24 stundu novērošana. Tas attiecas arī uz pacientiem ar lēnu sirdsdarbības frekvenci, īpaši, ja sirdsdarbības ātrums kļūst lēnāks par 50 sitieniem minūtē, kā arī pēc devas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Sirds aritmijas*

Ivabradīns nav efektīvs sirds aritmiju ārstēšanā vai profilaksē un, iespējams, zaudē savu efektivitāti, ja rodas tahiaritmija (piemēram, ventrikulāra vai supraventrikulāra tahikardija). Šo iemeslu dēļ ivabradīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai cita veida sirds aritmiju, kas ietekmē sinusa mezgla funkciju.

Ar ivabradīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts priekškambaru fibrilācijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Priekškambaru fibrilācija biežāk rodas pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto amiodaronu vai spēcīgus I klases antiaritmiskos līdzekļus. Ieteicams regulāri klīniski novērot, vai ivabradīnu lietojošiem pacientiem nerodas priekškambaru fibrilācija (pastāvīga vai paroksismāla), kas ietver arī EKG, ja tas ir klīniski indicēts (piemēram, stenokardijas pasliktināšanās, sirdsklauvju, neregulāra pulsa gadījumā).

Pacienti jāinformē par priekškambaru fibrilācijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja tādi rodas.

Ja ārstēšanas laikā rodas priekškambaru fibrilācija, rūpīgi jāizvērtē turpmākas ivabradīna terapijas radītā ieguvuma un riska līdzsvars.

Pacientus ar hronisku sirds mazspēju un intraventrikulāras vadīšanas traucējumiem (Hisa kūlīša kreisā zara blokāde, Hisa kūlīša labā zara blokāde) un kambaru dissinhroniju ir rūpīgi jānovēro.

*Lietošana pacientiem ar II pakāpes AV-blokādi*

Ivabradīnu nav ieteicams lietot pacientiem ar II pakāpes AV-blokādi.

*Lietošana pacientiem ar lēnu sirdsdarbību*

Ja pirms terapijas pacientiem sirds ritms miera stāvoklī ir mazāk par 70 sitieniem minūtē, ivabradīnu nedrīkst nozīmēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī pastāvīgi pazeminās līdz mazāk par 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādus bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju vai, ja sirds ritms saglabājas lēnāks par 50 sitieniem minūtē vai bradikardijas simptomi neizzūd, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem*

Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar sirds ritmu palēninošiem kalcija kanālu blokatoriem, piemēram, verapamilu vai diltiazēmu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Lietojot ivabradīnu kombinācijā ar nitrātiem un ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, piemēram, amlodipīnu, nav radušās bažas par drošumu. Nav pierādīta papildus efektivitāte, lietojot ivabradīnu kombinācijā ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Hroniska sirds mazspēja*

Pirms apsvērt ārstēšanu ar ivabradīnu, sirds mazspējai jābūt stabilai. Pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju (pēc NYHA) ivabradīns jālieto piesardzīgi, jo ir ierobežoti dati par šo populāciju.

*Insults*

Ivabradīnu nav ieteicams lietot uzreiz pēc insulta, jo nav pieejami dati par ivabradīna lietošanu šādos apstākļos.

*Redzes funkcija*

Ivabradīns ietekmē tīklenes funkcijas. Līdz šim nav pierādījumu par ilgstošas ivabradīna lietošanas toksisku iedarbību uz tīkleni (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja rodas jebkāda neparedzēta redzes funkcijas pasliktināšanās, jāapsver iespēja pārtraukt šo zāļu lietošanu. Pacientiem ar pigmentozo retinītu (*retinits pigmentosa*) jāievēro piesardzība.

*Pacienti ar hipotensiju*

Pieejama ierobežota informācija par pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu hipotensiju, un šādiem pacientiem ivabradīns jālieto piesardzīgi. Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipotensiju (asinsspiediens < 90/50 mmHg) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Priekškambaru fibrilācija — sirds aritmija*

Nav pierādījumu par (pārmērīgas) bradikardijas risku, ja tiek veikta farmakoloģiska kardioversija pacientiem, kuri lieto ivabradīnu. Tomēr ierobežotas pieejamās informācijas dēļ neakūtu DC (*direct-current*)– kardioversiju nevajadzētu pielietot 24 stundas pēc pēdējās ivabradīna iekšķīgas lietošanas.

*Lietošana pacientiem ar iedzimtu QT intervāla sindromu vai pacientiem, kuri lieto QT intervālu pagarinošas zāles*

Jāizvairās no ivabradīna lietošanas pacientiem, kuriem ir iedzimts QT intervāla sindroms vai kuri tiek ārstēti ar QT intervālu pagarinošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jānodrošina rūpīga sirdsdarbības kontrole.

Ivabradīna izraisīta sirdsdarbības palēnināšanās var veicināt QT intervāla pagarināšanos, kas savukārt var izraisīt smagas aritmijas, īpaši *Torsade de pointes*.

*Pacienti ar hipertensiju, kuriem nepieciešamas asinsspiedienu pazeminošās terapijas izmaiņas*

Ja pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kuri tiek ārstēti ar ivabradīnu, tiek veiktas terapijas izmaiņas, ar atbilstošiem intervāliem jākontrolē asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu).

*Palīgvielas*

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Farmakodinamiskā mijiedarbība

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

Zāles, kas pagarina QT intervālu

* Kardiovaskulāras zāles, kas pagarina QT intervālu (piemēram, hinidīns, disopiramīds, bepridils, sotalols, ibutilīds, amiodarons).
* Nekardiovaskulāras zāles, kas pagarina QT intervālu (piemēram, pimozīds, ziprasidons, sertindols, meflohīns, halofantrīns, pentamidīns, cisaprīds, intravenozi ievadāms eritromicīns).

Jāizvairās no kardiovaskulāru vai nekardiovaskulāru zāļu, kas pagarina QT intervālu, vienlaicīgas lietošanas ar ivabradīnu, jo sirdsdarbības frekvences samazināšanās var pagarināt QT intervālu. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jānodrošina rūpīga sirdsdarbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība*

Kālija līmeni pazeminoši diurētiskie līdzekļi (tiazīdu diurētiskie līdzekļi un cilpas diurētiskie līdzekļi): hipokaliēmija var palielināt aritmijas risku. Tā kā ivabradīns var izraisīt bradikardiju, līdz ar to hipokaliēmija vienlaicīgi ar bradikardiju ir smagas aritmijas predisponējošs faktors, īpaši pacientiem ar pagarināta QT intervāla sindromu, neatkarīgi no tā, vai tas ir iedzimts vai kādas vielas izraisīts.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Ivabradīns tiek metabolizēts tikai ar CYP3A4 starpniecību, un tas ir ļoti vājš šī citohroma inhibitors. Ir pierādīts, ka ivabradīns neietekmē citu (vājo, vidējo un spēcīgo inhibitoru) CYP3A4 substrātu metabolismu un koncentrāciju plazmā. CYP3A4 inhibitori un inducētāji ir spējīgi mijiedarboties ar ivabradīnu un ietekmēt tā metabolismu un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā. Mijiedarbības pētījumos novērots, ka CYP3A4 inhibitori palielina ivabradīna koncentrāciju plazmā, bet inducētāji to samazina. Paaugstināta ivabradīna koncentrācija plazmā var būt saistīta ar smagas bradikardijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Kontrindicēta vienlaicīga lietošana*

*Spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, piemēram, azola grupas pretsēnīšu zāles (ketokonazola, itrakonazola), makrolīdu grupas antibiotisko līdzekļu (klaritromicīna, iekšķīgi lietojama eritromicīna, josamicīna, telitromicīna) un HIV proteāzes inhibitoru (nelfinavīra, ritanovīra) un nefazodona, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Spēcīgais CYP3A4 inhibitors ketokonazols (200 mg vienu reizi dienā) un josamicīns (1 g divas reizes dienā) palielina ivabradīna vidējo plazmas līmeni 7 līdz 8 reizes.

*Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

Specifiski mijiedarbības pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ir pierādījuši, ka ivabradīna kombinācija ar sirdsdarbību palēninošiem līdzekļiem diltiazemu vai verapamilu pastiprina ivabradīna iedarbību (2 līdz 3 reizes palielinās AUC) un papildus samazina sirds ritmu par 5 sitieniem minūtē. Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar šīm zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

Greipfrūtu sula: pēc lietošanas vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu ivabradīna iedarbība bija 2 reizes lielāka, tāpēc no greipfrūtu sulas lietošanas jāizvairās.

*Vienlaicīga lietošana ar piesardzību*

*Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori*

vienlaicīgu ivabradīna lietošanu ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu) var apsvērt pie sākuma devas 2,5 mg divas reizes dienā un, ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir vairāk par 70 sitieniem minūtē, vienlaicīgi kontrolējot sirds ritmu.

*CYP3A4 inducētāji*

CYP3A4 inducētāji (piemēram, rifampicīns, barbiturāti, fenitoīns, *Hypericum perforatum* [divšķautņu asinszāle]) var samazināt ivabradīna iedarbību un aktivitāti. Vienlaicīgas CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā var būt nepieciešams pielāgot ivabradīna devu. Lietojot 10 mg ivabradīna divas reizes dienā kombinācijā ar divšķautņu asinszāli, tika novērota ivabradīna AUC samazināšanās uz pusi. Ivabradīna terapijas laikā divšķautņu asinszāles lietošana jāierobežo.

*Citu zāļu vienlaicīga lietošana*

Specifiskos mijiedarbības pētījumos nav pierādīta klīniski nozīmīga šādu zāļu ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku un farmakodinamiku: protonu sūkņa inhibitori (omeprazols, lansoprazols), sildenafils, HMG CoA reduktāzes inhibitori (simvastatīns), dihidropiridīnu grupas kalcija kanālu blokatori (amlodipīns, lacidipīns), digoksīns un varfarīns. Turklāt nebija novērojama klīniski nozīmīga ivabradīna ietekme uz simvastatīna, amlodipīna vai lacidipīna farmakokinētiku, digoksīna un varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku un aspirīna farmakodinamiku.

Pivotālos III fāzes klīniskajos pētījumos ar drošumu saistītas problēmas neradās, ja ivabradīnu lietoja ar šādām zālēm: angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem, angiotensīna II antagonistiem, bēta blokatoriem, diurētiskajiem līdzekļiem, aldosterona antagonistiem, īsas un ilgstošas iedarbības nitrātiem, HMG CoA reduktāzes inhibitoriem, fibrātiem, protonu sūkņa inhibitoriem, iekšķīgi lietojamiem pretdiabēta līdzekļiem, aspirīnu un citiem antitrombotiskiem līdzekļiem.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par ivabradīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti. Šajos pētījumos pierādīta embriotoksiska un teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Tādēļ ivabradīns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ivabradīns izdalās pienā. Tādēļ ivabradīns ir kontrindicēts krūts barošanas periodā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm, kurām nepieciešama ārstēšana ar ivabradīnu, jāpārtrauc barošana ar krūti vai jāizvēlas cits bērna barošanas veids.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām nav pierādīta ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ivabradīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju apkalpot mehānismus.

Lai izvērtētu ivabradīna iespējamo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus, ir veikts īpašs pētījums ar veseliem brīvprātīgajiem, kurā nav pierādīta transportlīdzekļu vadīšanas spējas pasliktināšanās. Tomēr pēcreģistrācijas pieredzē ir ziņots par gadījumiem, kad redzes simptomu dēļ bijusi traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus. Ivabradīns var izraisīt pārejošus gaismas uztveres fenomenus, galvenokārt fotopsiju veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādu gaismas uztveres fenomenu rašanās iespējamība jāņem vērā, ja transportlīdzekļa vadīšana vai mehānismu apkalpošana notiek apstākļos, kad var pēkšņi mainīties gaismas intensitāte, īpaši vadot transportlīdzekli diennakts tumšajā laikā.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērojamās ivabradīna blakusparādības ir gaismas uztveres fenomeni (fotopsijas) (14.5%) un bradikardija (3.3%). Tās ir atkarīgas no zāļu devas un saistītas ar šo zāļu farmakoloģisko iedarbību.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos novērotas šādas nevēlamās blakusparādības, kas sakārtotas atbilstoši šādiem biežuma kritērijiem: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmas grupa** | **Biežums** | **Ieteicamais termins** |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | Retāk | Eozinofīlija |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | Retāk | Hiperurikēmija |
| Nervu sistēmas traucējumi | Bieži | Galvassāpes, parasti pirmajā ārstēšanas mēnesī |
| Reibonis, iespējams, saistīts ar bradikardiju |
| Retāk\* | ĢĪbonis, iespējams, saistīts ar bradikardiju |
| Acu bojājumi | Ļoti bieži | Gaismas uztveres fenomeni (fotopsijas) |
| Bieži | Neskaidra redze |
| Retāk\* | Diplopija |
| Redzes pasliktināšanās |
| Ausu un labirinta bojājumi | Retāk | Vertigo |
| Sirds funkcijas traucējumi | Bieži | Bradikardija |
| 1. pakāpes AV blokāde (pagarināts PQ intervāls EKG) |
| Ventrikulāras ekstrasistoles |
| Priekškambaru fibrilācija |
| Retāk | Sirdsklauves, supraventrikulāras ekstrasistoles, pagarināts PQ intervāls EKG |
| Ļoti reti | 2. pakāpes AV blokāde, 3. pakāpes AV blokāde |
| Sinusa mezgla vājuma sindroms |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | Bieži | Nekontrolēts asinsspiediens |
| Retāk\* | Hipotensija, iespējams, saistīta ar bradikardiju |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Retāk | Elpas trūkums |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Retāk | Slikta dūša |
| Aizcietējums |
| Caureja |
| Sāpes vēderā\* |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Retāk\* | Angioedēma |
| Izsitumi |
| Reti\* | Eritēma |
| Nieze |
| Nātrene |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Retāk | Muskuļu spazmas |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | Retāk | Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Retāk\* | Astēnija, iespējams, saistīta ar bradikardiju |
| Nespēks, iespējams, saistīts ar bradikardiju |
| Reti\* | Savārgums, iespējams, saistīts ar bradikardiju |

\* Spontānajos ziņojumos atklāto blakusparādību biežums aprēķināts no klīniskajiem pētījumiem.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Gaismas uztveres fenomeni (fotopsijas) novēroti 14,5 % pacientu un tie raksturoti kā pārejoši uzplaiksnījumi ierobežotā redzes lauka daļā. Parasti tos izraisa pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas. Fotopsijas var raksturot arī kā oreolu saskatīšanu, skata dekompozīciju (stroboskopisks vai kaleidoskopisks efekts), spilgtas, krāsainas gaismas vai multiplicētu skatu (tīklenes persistence). Fotopsijas parasti sākas pirmajos divos ārstēšanas mēnešos, un pēc tam tās var rasties atkārtoti. Ziņotā fotopsiju intensitāte parasti bijusi viegla līdz vidēja. Visas fotopsijas izzuda ārstēšanas laikā vai pēc tās, turklāt lielākā daļa no tām izzuda ārstēšanas laikā (77,5 %). Mazāk kā 1 % pacientu saistībā ar fostopsijām nācās mainīt ikdienas paradumus vai pārtraukt ārstēšanu.

Bradikardija novērota 3,3 % pacientu, īpaši pirmajos 2 līdz 3 mēnešos pēc ārstēšanas sākšanas. 0,5 % pacientu novēroja smagu bradikardiju, kad sirdsdarbības ātrums bija 40 sitienu minūtē vai lēnāks.

Pētījumā SIGNIFY 5,3 % ivabradīnu lietojošo pacientu, salīdzinot ar 3,8 % placebo grupā, novēroja priekškambaru fibrilāciju. Apkopotā analīzē par visiem dubultmaskētajiem un kontrolētajiem II/III fāzes pētījumiem, kuru ilgums bija vismaz 3 mēneši un kuros kopumā piedalījušies vairāk kā 40 000 pacientu, priekškambaru fibrilācijas sastopamības biežums ivabradīnu lietojušo pacientu vidū bija 4,86 %, bet kontroles grupu pacientu vidū — 4,08 %, kas atbilst riska koeficienta vērtībai 1,26; 95% TI [1,15-1,39].

SHIFT pētījumā lielākam skaitam pacientu tika novērotas paaugstināta asinsspiediena epizodes ārstēšanas laikā ar ivabradīnu (7,1 %), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (6,1 %). Šīs epizodes biežāk radās neilgi pēc asinsspiedienu pazeminošās terapijas maiņas, tās bija pārejošas un neietekmēja ivabradīna terapeitisko efektu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](https://www.zva.gov.lv/../)

**4.9. Pārdozēšana**

Simptomi

Pārdozēšana var izraisīt smagu un ilgstošu bradikardiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Terapija

Smaga bradikardija būtu jāārstē simptomātiski specializētos apstākļos. Bradikardijas ar vāju hemodinamisku toleranci gadījumā, jāapsver simptomātiska terapija, ieskaitot tādus intravenozus bēta stimulējošus līdzekļus kā izoprenalīnu. Ja nepieciešams, var pielietot īslaicīgu sirds elektrostimulāciju.

Smaga bradikardija jāārstē simptomātiski specializētos apstākļos. Ja ir bradikardija un zema hemodinamiskā tolerance, var apsvērt simptomātisku ārstēšanu, ietverot intravenozus bēta adrenoreceptorus stimulējošus līdzekļus, piemēram, izoprenalīnu. Ja nepieciešams, īslaicīgi var izmantot elektrokardiostimulatoru.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

**Farmakoterapeitiskā grupa**: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi.

**ATĶ kods**: C01EB17

Darbības mehānisms

Ivabradīns ir tīrs sirdsdarbību palēninošs līdzeklis, kas iedarbojas, selektīvi un specifiski inhibējot sirds ritma vadīšanas sistēmas If impulsu, kas kontrolē spontānu diastolisku depolarizāciju sinusa mezglā un regulē sirdsdarbības frekvenci. Iedarbība uz sirdi specifiski izpaužas tikai sinusa mezglā, un šīs zāles neietekmē ne intraatriālās, atrioventrikulārās vai intraventrikulārās vadīšanas laiku, ne miokarda kontraktilitāti vai kambaru repolarizāciju.

Ivabradīns var iedarboties arī uz tīklenes Ih impulsiem, kam piemīt izteikta līdzība ar sirds If impulsiem. Tas iedarbojas uz redzes sistēmas īslaicīgo izšķirtspēju, samazinot tīklenes atbildes reakciju uz spožas gaismas stimulu. Pie veicinošiem apstākļiem (piemēram, ātras gaismas intensitātes izmaiņas) notiek daļēja Ih inhibīcija ar ivabradīnu, kas rada gaismas fenomenus, kurus dažreiz izjūt pacienti. Gaismas fenomeni (fotopsijas) ir aprakstītas kā parejoši uzplaiksnījumi ierobežotā redzes lauka daļā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Ivabradīna galvenā farmakodinamiskā īpašība cilvēka organismā ir specifiska, no devas atkarīga sirdsdarbības frekvences palēnināšanās. Sirdsdarbības frekvences palēnināšanās analīze liecina, ka, lietojot devas līdz 20 mg divas reizes dienā, ir tendence rasties plato efektam, kas saistīts ar mazāku smagas bradikardijas risku, kad sirdsdarbības frekvence ir lēnāka par 40 sitieniem minūtē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot parastās ieteicamās devas, sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī un fizisku aktivitāšu laikā ir apmēram par 10 sitieniem minūtē lēnāks. Rezultātā samazinās sirds darba slodze un skābekļa patēriņš miokardā. Ivabradīns neietekmē intrakardiālo vadīšanu, kontraktilitāti (nav negatīva inotropā efekta) vai ventrikulāro repolarizāciju:

* klīniskajos elektrofizioloģijas pētījumos ivabradīns neietekmēja atrioventrikulārās vai intraventrikulārās vadīšanas laiku vai koriģēto QT intervālu;
* pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju (kreisā kambara izsviedes frakcija [KKIF] no 30 līdz 45 %) ivabradīns neizraisa negatīvu ietekmi uz KKIF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ivabradīna antianginālā un antiišēmiskā efektivitāte pētīta piecos dubultmaskētos, randomizētos pētījumos (trijos salīdzinājumā ar placebo, bet vienā — salīdzinājumā ar atenololu un amlodipīnu). Šajos pētījumos piedalījušies kopumā 4111 pacienti ar hronisku stabilu stenokardiju, no kuriem 2617 saņēma ivabradīnu.

Pierādīts, ka ivabradīns, lietojot devā 5 mg divas reizes dienā 3 līdz 4 nedēļas, efektīvi ietekmēja slodzes testa parametrus. Efektivitāte tika pierādīta ar devu 7,5 mg divas reizes dienā. Īpašs papildu ieguvums, salīdzinot ar devu 5 mg divas reizes dienā, tika novērots kontrolētā pētījumā ar salīdzināmām zālēm atenololu: pēc 5 mg devas lietošanas divas reizes dienā viena mēneša garumā kopējais minimālās slodzes ilgums palielinājās aptuveni par 1 minūti, pēc papildu 3 mēnešu perioda ar forsētu devas titrēšanu līdz 7,5 mg divas reizes dienā tas palielinājās vēl gandrīz par 25 sekundēm. Šajā pētījumā ivabradīna antianginālā un antiišēmiskā iedarbība tika pierādīta pacientiem no 65 gadu vecuma. Devu 5 un 7,5 mg divas reizes dienā efektivitāte, vērtējot slodzes testa parametrus (kopējais slodzes ilgums, laiks līdz fiziskās aktivitātes ierobežojumiem stenokardijas dēļ, laiks līdz stenokardijas sākumam un laiks līdz ST segmenta 1 mm depresijai) dažādos pētījumos bija līdzīga, un to saistīja ar stenokardijas lēkmju biežuma samazinājumu apmēram par 70 %. Ivabradīna lietošana divas reizes dienā, nodrošināja vienādu efektivitāti 24 stundu laikā.

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 889 pacienti, ivabradīns, ko lietoja papildus 50 mg atenolola vienu reizi dienā, uzrādīja papildu efektivitāti uz visiem ETT parametriem zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 725 pacienti, ivabradīnam, ko lietoja papildus 10 mg amlodipīna vienu reizi dienā, nenovēroja papildu efektivitāti zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas), bet papildu efektivitāte bija novērojama zāļu iedarbības maksimuma brīdī (3–4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 1277 pacientiem visā 6 nedēļas ilgajā ārstēšanas periodā ivabradīnam tika novērota statistiski ticama papildus efektivitāte, vērtējot atbildes reakciju uz ārstēšanu (kas bija definēta kā stenokardijas lēkmju skaita samazināšanās vismaz par 3 lēkmēm nedēļā un/vai laika līdz 1 mm ST segmenta depresijai pagarināšanās vismaz par 60 sekundēm tredmila ETT laikā) šo zāļu iedarbības laika beigās (12 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas), ja to lietoja papildus 5 mg amlodipīnam vienu reizi dienā vai nifedipīnam GITS devā 30 mg vienu reizi dienā (OR = 1,3; 9 5% TI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradīnam netika novērota papildu efektivitāte, vērtējot EET raksturlielumu sekundāros mērķa kritērijus zāļu iedarbības laika beigās, taču papildu efektivitāte tika novērota zāļu iedarbības maksimuma brīdī (3–4 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas).

Efektivitātes pētījumos ivabradīna iedarbība pilnībā saglabājās 3 vai 4 mēnešu terapijas periodu laikā. Terapijas laikā netika novērota ne farmakoloģiskās tolerances (efektivitātes zudums) attīstība, ne atsitiena efekts pēc pēkšņas terapijas atcelšanas. Ivabradīna antiangināla un antiišēmiska efektivitāte izpaudās ar no devas atkarīgu sirds ritma palēnināšanos un ar ievērojamu sirds ritma-spiediena dubultreizinājuma (*rate pressure product*) samazinājumu (sirds ritms x sistoliskais asinsspiediens) miera stāvoklī un slodzes laikā. Tika novērota neliela ietekme uz asinsspiedienu un perifēro vazokonstrikciju, un tā nebija klīniski nozīmīga.

Ilgstošu sirdsdarbības frekvences palēnināšanos novēroja pacientiem, kuri ivabradīnu lietoja vismaz vienu gadu (n=713). Netika novērota ietekme uz glikozes vai lipīdu metabolismu.

Ivabradīna antiangināla un antiišēmiska iedarbība saglabājās pacientiem ar diabētu (n = 457) un drošuma profils bija salīdzināms ar vidējās populācijas rādītājiem.

Tika veikts plašs iznākuma pētījums BEAUTIFUL ar 10 917 pacientiem ar koronāro artēriju slimību un kreisā kambara disfunkciju (KKIF < 40 %) papildus optimālai fona terapijai (86,9 % pacientu saņēma bēta blokatorus). Galvenais efektivitātes saliktais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāra nāve, ar akūtu MI saistīta hospitalizācija vai hospitalizācija sirds mazspējas rašanās vai paasinājuma dēļ. Salīdzinot ar placebo grupu, ivabradīna grupā pētījuma rezultāti neuzrādīja primārā saliktā iznākuma sastopamības atšķirību (relatīvā riska attiecība ivabradīnam pret placebo ir 1,00, p = 0,945).

*Post-hoc* apakšgrupā, kurā ieskaitīja pacientus ar simptomātisku stenokardiju randomizācijas laikā (n=1507), nenovēroja nekādus drošuma signālus saistībā ar kardiovaskulāru nāvi, hospitalizāciju akūta MI vai sirds mazspējas dēļ (ivabradīns 12,0 %, salīdzinot ar placebo 15,5 %, p=0,05).

Tika veikts plašs iznākuma pētījums SIGNIFY ar 19 102 pacientiem, kuriem bija koronārā artēriju slimība bez sirds mazspējas klīniskiem simptomiem (KKIF > 40 %), papildus optimālai fona terapijai. Tika izmantota terapijas shēma ar devām, kas lielākas par apstiprinātajām (sākuma deva 7,5 mg divas reizes dienā (5 mg divas reizes dienā, ja vecums bija ≥ 75 gadi) un titrēšana līdz 10 mg divas reizes dienā). Galvenais efektivitātes saliktais mērķa kritērijs bija kardiovaskulāras nāves vai neletāla MI gadījumu skaits. Pētījumā netika novērotas primārā kombinētā mērķa kritērija (PKMK) biežuma atšķirības, salīdzinot ivabradīna grupu ar placebo grupu (relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo: 1,08, p=0,197). Bradikardiju novēroja 17,9 % pacientiem ivabradīna grupā (2,1 % placebo grupā). Pētījuma laikā 7,1 % pacientu lietoja verapamilu, diltiazēmu vai spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija II vai augstākas pakāpes stenokardija pēc CCS klasifikācijas (n=12049), tika novērots neliels, bet statistiski ticams PKMK biežuma pieaugums (biežums gadā 3,4 % salīdzinājumā ar 2,9 %, relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo, 1,18, p=0,018), bet tāds netika novērots vispārējā stenokardijas pacientu populācijā (≥ I pakāpe pēc CCS klasifikācijas; n=14286; relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo 1,11, p=0,110).

Šīs atrades nevarēja pilnībā izskaidrot ar šajā pētījumā izmantoto devu, kas bija lielāka par apstiprināto.

SHIFT pētījums bija plašs daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts iznākumu pētījums, kurā piedalījās 6505 pieaugušie pacienti ar stabilu hronisku sirds mazspēju (HSM) (II – IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) (≥ 4 nedēļas), ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF ≤ 35 %) un sirdsdarbības frekvenci miera stāvoklī ≥ 70 sitieni minūtē.

Pacienti saņēma standarta terapiju, tajā skaitā bēta blokatorus (89 %), AKE inhibitorus un/vai angiotensīna II antagonistus (91 %), diurētiskos līdzekļus (83 %) un aldosterona antagonistus (60 %). Ivabradīna grupā 67 % pacientus ārstēja ar 7,5 mg divas reizes dienā. Vidējais novērošanas ilgums bija 22,9 mēneši. Ārstēšana ar ivabradīnu bija saistīta ar sirdsdarbības frekvences palēnināšanos par vidēji 15 sitieniem minūtē no sākotnējiem 80 sitieniem minūtē. Sirdsdarbības frekvences atšķirība starp ivabradīna un placebo grupām bija 10,8 sitieni minūtē pēc 28 dienām, 9,1 sitiens minūtē pēc 12 mēnešiem un 8,3 sitieni minūtē pēc 24 mēnešiem.

Pētījums pierādīja klīniski un statistiski ticamu relatīvā riska samazinājumu par 18 % primārā kombinētā mērķa kritērija sastopamībā: kardiovaskulāra mirstība un hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (riska attiecība: 0,82; 95 % TI [0,75;0,90] – p<0,0001), ko novēroja jau 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Absolūtais riska samazinājums bija 4,2 %. Primārā mērķa kritērija iznākumu galvenokārt noteica ar sirds mazspēju saistītie mērķa kritēriji, hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (absolūtais risks samazinājās par 4,7 %) un nāve sirds mazspējas dēļ (absolūtais risks samazinājās par 1,1 %).

Ārstēšanas efektivitāte attiecībā uz primāro salikto mērķa kritēriju, tā komponentēm un sekundārajiem mērķa kritērijiem:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Ivabradīns(N=3241)n (%) | Placebo(N=3264)n (%) | Riska attiecība[95 % TI] | p-vērtība |
| Primārais saliktais mērķa kritērijs | 793 (24,47) | 937 (28,71) | 0,82 [0,75; 0,90] | <0,0001 |
| Saliktā mērķa kritērija komponentes:* kardiovaskulāra nāve
* hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ
 | 449 (13,85)514 (15,86) | 491 (15,04)672 (20,59) | 0,91 [0,80; 1,03]0,74 [0,66; 0,83] | 0,128<0,0001 |
| Citi sekundārie mērķa kritēriji:* nāve visu cēloņu dēļ
* nāve SM dēļ
* hospitalizācija jebkura iemesla dēļ
* hospitalizācija kardiovaskulāra iemesla dēļ
 | 503 (15,52)113 (3,49)1231 (37,98)977 (30,15) | 552 (16,91)151 (4,63)1356 (41,54)1122 (34,38) | 0,90 [0,80; 1,02]0,74 [0,58; 0,94]0,89 [0,82; 0,96]0,85 [0,78; 0,92] | 0,0920,0140,0030,0002 |

Primārā mērķa kritērija samazinājums tika novērots pastāvīgi neatkarīgi no dzimuma, NYHA klases, neatkarīgi no išēmiskas vai ne-išēmiskas sirds mazspējas izcelsmes un diabēta vai hipertensijas anamnēzē.

Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības frekvenci ≥ 75 sitieni minūtē (n = 4150), novēroja lielāku primārā saliktā mērķa kritērija samazinājumu par 24 % (riska attiecība: 0,76, 95% TI [0,68; 0,85] – p < 0,0001) un citiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, tostarp attiecībā uz jebkāda cēloņa nāvi (riska attiecība: 0,83, 95 % TI [0,72; 0,96] – p = 0,0109) un KV nāvi (riska attiecība: 0,83, 95 % TI [0,71; 0,97] – p = 0,0166). Šajā pacientu apakšgrupā ivabradīna drošuma profils atbilst tam, kāds ir novērots vispārējā populācijā.

Pacientu grupā, kuri saņēma bēta blokatoru terapiju novēroja nozīmīgu ietekmi uz primāro salikto mērķa kritēriju (riska attiecība: 0,85, 95 % TI [0,76; 0,94]). Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības frekvenci ≥ 75 sitieni minūtē un kuri lietoja ieteicamo bēta blokatora mērķa devu, statistiski ticamu ieguvumu primārā saliktā mērķa kritērija (riska attiecība: 0,97, 95 % TI [0,74; 1,28]) un citu sekundāro mērķa kritēriju, tostarp attiecībā uz hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (riska attiecība: 0,79, 95 % TI [0,56; 1,10]) vai nāvi sirds mazspējas dēļ (riska attiecība: 0,69, 95 % TI [0,31; 1,53]), ziņā nenovēroja.

Tika novērota ievērojama NYHA klases uzlabošanās novērošanas beigās, 887 (28 %) ivabradīnu saņēmušo pacientu bija uzlabošanās, salīdzinot ar 776 (24 %) pacientiem, kuri saņēma placebo (p=0,001).

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 97 pacienti, pacientiem, kuri 3 gadu garumā lietoja ivabradīnu hroniskas stabilas stenokardijas ārstēšanai, specifiskos oftalmoloģiskos izmeklējumos, kuru mērķis bija dokumentēt nūjiņu un vālīšu sistēmas un augšupejošā redzes signālceļa darbību (t.i., elektroretinogrammā, statiskā un kinētiskā redzes lauka, krāsu redzes, redzes asuma noteikšanā), apkopotie dati neliecināja ne par kādu toksisku iedarbību uz tīkleni.

Pediatriskā populācija

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums ar 116 pediatriskiem pacientiem (17 no tiem bija 6–12 mēnešus veci, 36 – vecumā no 1–3 gadiem, bet 63 –vecumā no 3–18 gadiem) ar HSM un dilatācijas kardiomiopātiju (DKM), kurā zāles lietoja papildus optimālai fona terapijai. 74 pacienti saņēma ivabradīnu (attiecība 2:1). 6–12 mēnešu vecuma grupā sākuma deva bija 0,02 mg/kg divas reizes dienā, 1–3 gadu vecuma grupā un 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu <40 kg deva bija 0,05 mg/kg divas reizes dienā, bet 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg deva bija 2,5 mg divas reizes dienā. Deva tika pielāgota atkarībā un terapeitiskās atbildes reakcijas, un maksimālās devas bija attiecīgi 0,2 mg/kg divas reizes dienā, 0,3 mg/kg divas reizes dienā un 15 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīnu lietoja divas reizes dienā iekšķīgi lietojamas šķidrās zāļu formas vai tablešu veidā. Atklātā, randomizētā divu posmu krustotajā pētījumā ar 24 pieaugušiem un veseliem brīvprātīgajiem, bija pierādīts, ka starp abām šīm zāļu formām farmakokinētika neatšķiras.

Titrēšanas periodā, kura ilgums bija no 2 līdz 8 nedēļām, sirdsdarbības frekvences palēnināšanās par 20 % bez bradikardijas tika panākta 69,9 % pacientu ivabradīna grupā un 12,2 % pacientu placebo grupā (izredžu attiecība (*Odds Ratio*): E = 17,24, 95 % TI [5,91; 50,30]).

Vidējā ivabradīna deva, ar kuru varēja panākt sirdsdarbības frekvences palēnināšanos par 20 %, 1-3 gadu vecuma grupā, 3-18 gadu vecuma grupā pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 40 kg, un 3-18 gadu vecuma grupā pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥40 kg, bija attiecīgi 0,13 ± 0,04 mg/kg divas reizes dienā, 0,10 ± 0,04 mg/kg divas reizes dienā un 4,1 ± 2,2 mg/kg divas reizes dienā.

M012 laikā vidējā KKIF palielinājās no 31,8 % līdz 45,3 % ivabradīna grupā un no 35,4 % līdz 42,3 % placebo grupā. NYHA klases uzlabošanos novēroja 37,7 % pacientu ivabradīna grupā un 25,0 % pacientu placebo grupā. Šie uzlabojumi nebija statistiski ticama.

Drošuma profils viena gada laikā bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar HSM.

Ivabradīna ilgtermiņa ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību, kā arī bērnībā saņemtas ivabradīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazinājuma aspektā nav pētīta.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par ivabradīnu saturošām zālēm visās pediatriskās populācijas apakšgrupās stenokardijas ārstēšanā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par ivabradīnu saturošām zālēm sirds mazspējas ārstēšanā bērniem vecumā no 0 līdz 6 mēnešiem.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Fizioloģiskos apstākļos ivabradīns ātri atbrīvojas no tabletēm, un ir ļoti labi ūdenī šķīstošs (>10 mg/ml). Ivabradīns ir S enantiomērs bez *in vivo* pierādītas biokonversijas. Pierādīts, ka cilvēka organismā galvenais aktīvais metabolīts ir N-desmetilētais ivabradīna atvasinājums.

Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc iekšķīgas lietošanas ivabradīns ātri un pilnībā uzsūcas, un tā maksimālā koncentrācija plazmā, lietojot tukšā dūšā, tiek sasniegta apmēram 1 stundas laikā. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība ir apmēram 40 %, un to nosaka pirmā loka metabolisms zarnu traktā un aknās.

Uztura uzņemšana aizkavē uzsūkšanos apmēram par 1 stundu un paaugstināja līmeni plazmā par 20 līdz 30 %. Lai mazinātu individuālās iedarbības atšķirības, tabletes vēlams lietot ēdienreižu laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pacienta organismā apmēram 70 % ivabradīna saistās ar plazmas olbaltumvielām, un izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir tuvu 100 l. Maksimālā koncentrācija plazmā pēc ieteicamās devas (5 mg divas reizes dienā) ilgstošas lietošanas ir 22 ng/ml (CV=29 %). Vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā ir 10 ng/ml (CV=38 %).

Biotransformācija

Ivabradīns plaši metabolizējas aknās un zarnās, oksidējoties tikai citohroma P450 3A4 (CYP3A4) darbības ietekmē. Galvenais aktīvais metabolīts ir N-desmetilētais atvasinājums (S 18982), kura iedarbība atbilst apmēram 40 % no pamatsavienojuma iedarbības. Arī šī aktīvā metabolīta metabolisms ietver CYP3A4. Ivabradīna afinitāte pret CYP3A4 ir zema un tas neuzrāda klīniski nozīmīgu CYP3A4 indukciju vai inhibīciju, un tāpēc mazticams, ka varētu mainīt CYP3A4 substrātu metabolismu vai koncentrāciju plazmā. Turpretī spēcīgi inhibitori un induktori var būtiski ietekmēt ivabradīna koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ivabradīna vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 2 stundas (70–75 % no AUC), un tā efektīvais pusperiods ir 11 stundas. Kopējais klīrenss ir apmēram 400 ml/min, un nieru klīrenss ir apmēram 70 ml/min. Metabolītu izvadīšana vienlīdzīgā daudzumā notiek gan ar fēcēm, gan urīnu. Apmēram 4 % no iekšķīgi lietotas devas tiek izvadīta neizmainītā veidā ar urīnu.

Linearitāte/nelinearitāte

Ivabradīna farmakokinētika ir lineāra iekšķīgi lietotu devu robežās no 0,5 – 24 mg.

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki*

Nav novērotas farmakokinētikas (AUC un Cmax) atšķirības starp gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) vai gados ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadi) un vispārējo populāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 60 ml/min) ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku ir minimāla, un tas saistīts ar nebūtisko nieru klīrensa nozīmi (apmēram 20 %) gan ivabradīna, gan tā galvenā metabolīta S 18982 kopējā eliminācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* indeksa vērtība līdz 7) nesaistīta ivabradīna un tā galvenā metabolīta AUC bija par apmēram 20 % lielāks nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību. Nav pietiekamu datu, lai izdarītu secinājumus par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Ivabradīna farmakokinētiskās īpašības pediatriskiem hroniskas sirds mazspējas pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem ir līdzīgas pieaugušiem aprakstītajai farmakokinētikai, ja izmanto uz vecumu un ķermeņa masu balstītu titrēšanas shēmu.

Farmakokinētiskā/ farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība

FK/FD attiecības analīzē pierādīts, ka, palielinoties ivabradīna un S 18982 koncentrācijai plazmā, kad lieto devas līdz 15–20 mg divas reizes dienā, sirdsdarbības ātrums palēninās gandrīz lineāri. Lietojot lielākas devas, sirdsdarbības ātruma palēninājums vairs nav proporcionāls ivabradīna koncentrācijai plazmā, un tam ir tendence sasniegt plato. Spēcīga ivabradīna iedarbība, kas var rasties, ja ivabradīnu lieto kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var izraisīt pārmērīgu sirdsdarbības ātruma palēnināšanos, bet ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem šāds risks ir mazāks (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ivabradīna FK/FD attiecība pediatriskiem hroniskas sirds mazspējas pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem ir līdzīga pieaugušajiem aprakstītajai FK/FD attiecībai.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproduktīvās toksicitātes pētījumi neuzrādīja ivabradīna ietekmi uz žurku tēviņu un mātīšu fertilitāti. Ja grūsns dzīvnieks organoģenēzes laikā tika pakļauts iedarbībai, kas tuva terapeitiskajām devām, novēroja lielāku embriju ar sirds defektiem biežumu žurkām un nelielu skaitu embriju ar ektrodaktiliju trušiem.

Suņiem, lietojot vienu gadu ivabradīnu (devās 2; 7 vai 24 mg/kg dienā), novēroja atgriezeniskas tīklenes funkciju izmaiņas, bet tie neizraisīja nekādus okulāro struktūru bojājumus. Šie rezultāti saskan ar ivabradīna farmakoloģisko iedarbību, kas attiecas uz tā mijiedarbību ar hiperpolarizācijas aktivētu *Ih* impulsu tīklenē, kam piemīt plaša homoloģija ar *If* impulsiem sirds vadītājsistēmā.

Citi ilgtermiņa atkārtotu devu un kancerogenitātes pētījumi neuzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Vides riska novērtējums (VRN)

Ivabradīna radītā vides riska novērtējums ir veikts saskaņā ar Eiropas vadlīnijām par VRN.

Šī novērtējuma rezultāti apstiprina, ka ivabradīns nerada risku videi un to neapdraud.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

*Tabletes kodols*

Bezūdens laktoze

Mikrokristāliskā celuloze

Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts (E470B)

*Tabletes apvalks*

Opadry II White 85F18422:

* Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
* Titāna dioksīds (E171)
* Makrogols 4000
* Talks

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

30 mēneši.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PA/Al/PVH//Alumīnija blisteri kartona kastītēs.

Iepakojumi pa 14, 28, 56, 84, 98, 100 vai 112 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kipra

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

Apredonav 5 mg apvalkotās tabletes: 19-0012

Apredonav 7,5 mg apvalkotās tabletes: 19-0013

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2019.gada 4.februāris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

02/2022