

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IVABRADINA BRUNO 5 mg compresse rivestite con film
IVABRADINA BRUNO 7,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IVABRADINA BRUNO 5 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,39 mg di ivabradina come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa da 5 mg rivestita con film contiene 72 mg di lattosio monoidrato

IVABRADINA BRUNO 7.5 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa da 7,5 mg rivestita con film contiene 108 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

IVABRADINA BRUNO 5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, di color salmone, oblunghe, di circa 8,50 mm di lunghezza e 4,50 mm di larghezza, divisibili su entrambi i lati, con "FK" inciso su un lato e "2" sull'altro. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

IVABRADINA BRUNO 7,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, di color salmone, di forma triangolare, di circa 7,30 mm di lunghezza e 6,769 mm di larghezza, con "FK" inciso su un lato e "1" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile

Ivabradina è indicata per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale e frequenza cardiaca ≥ 70 bpm. Ivabradina è indicata:

- negli adulti che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti

- o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica

Ivabradina è indicata nell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia ≥ 75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per i differenti dosaggi, sono disponibili compresse rivestite con film, contenenti 5 mg e 7,5 mg di ivabradina.

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile

Si raccomanda che la decisione di iniziare o di titolare il trattamento sia presa dopo aver effettuato ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore.

La dose iniziale di ivabradina non deve superare 5 mg due volte al giorno nei pazienti di età inferiore a 75 anni. Dopo 3-4 settimane di trattamento, se il paziente è ancora sintomatico, se la dose iniziale è ben tollerata e se la frequenza cardiaca a riposo rimane superiore a 60 bpm, la dose può essere aumentata alla dose successiva più alta nei pazienti che ricevono 2,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno. La dose di mantenimento non deve superare 7,5 mg due volte al giorno.

Se non si ha un miglioramento dei sintomi dell'angina entro 3 mesi dall'inizio della terapia, il trattamento con ivabradina deve essere interrotto.

Inoltre, se vi è solo una limitata risposta sintomatica e quando non vi è una riduzione clinicamente rilevante nella frequenza cardiaca a riposo entro tre mesi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto con titolazione, considerando anche la dose più bassa di 2,5 mg due volte al giorno (mezza compressa da 5 mg 2 volte al giorno). Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica

Il trattamento deve essere iniziato solo nei pazienti con insufficienza cardiaca stabile. Si raccomanda che il medico curante abbia esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno, se la frequenza cardiaca a riposo si mantiene continuativamente sopra i 60 bpm, o diminuita a 2,5 mg due volte al giorno (mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) se la frequenza cardiaca a riposo si mantiene continuativamente sotto i 50 bpm o in caso di sintomi correlati a bradicardia quali capogiro, affaticamento o ipotensione. Se la frequenza cardiaca è compresa tra 50 e 60 bpm, si deve mantenere la dose di 5 mg due volte al giorno.

Se durante il trattamento la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto alla dose successiva più bassa nei pazienti che ricevono 7,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno. Se la frequenza cardiaca aumenta continuativamente sopra i 60 battiti al minuto a riposo, la dose può essere titolata alla dose successiva più elevata nei pazienti che assumono 2,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno.

Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia (vedere paragrafo 4.4)

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

Compromissione renale

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con insufficienza renale e *clearance* della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati in pazienti con *clearance* della creatinina inferiore a 15 ml/min. Ivabradina deve perciò essere usata con prudenza in questo gruppo di pazienti.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con lieve compromissione epatica. E' necessario usare cautela quando ivabradina è prescritta ai pazienti con moderata compromissione epatica. Ivabradina è controindicata nei pazienti con grave insufficienza epatica poiché non è stata studiata in questa popolazione di pazienti e si prevede un ampio aumento dell'esposizione sistemica (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ivabradina per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

I dati disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte per via orale 2 volte al giorno, ovvero una la mattina e una la sera, durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 70 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del seno malato
- Blocco seno-atriale
- Insufficienza cardiaca acuta o instabile
- Portatori di pacemaker (frequenza cardiaca imposta esclusivamente dal pacemaker)
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- In associazione con verapamil o diltiazem che sono moderati inibitori del CYP3A4 con proprietà di riduzione della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza, allattamento e donne in età fertile che non utilizzano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Assenza di benefici negli esiti clinici in pazienti con angina pectoris cronica stabile sintomatica

Ivabradina è indicata solo per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in quanto ivabradina non ha mostrato benefici sugli esiti cardiovascolari (ad esempio, infarto del miocardio o morte cardiovascolare) (vedere paragrafo 5.1).

Misurazione della frequenza cardiaca

Dato che la frequenza cardiaca può fluttuare considerevolmente nel tempo, quando si determina la frequenza cardiaca a riposo prima di iniziare il trattamento con ivabradina e quando si prende in considerazione una titolazione del dosaggio in pazienti in trattamento con ivabradina, devono essere valutate ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. Quanto sopra si applica anche ai pazienti con una bassa frequenza cardiaca, in particolare quando la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50 bpm, o dopo una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2)

Aritmie cardiache

Ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione di aritmie cardiache e verosimilmente perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia (per esempio una tachicardia ventricolare o sopraventricolare). Ivabradina non è pertanto raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che interferiscono con la funzione del nodo senoatriale.

Nei pazienti trattati con ivabradina, il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è aumentato (vedere paragrafo 4.8). La fibrillazione atriale è stata riportata più comunemente nei pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone o potenti antiaritmici di classe I. Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici nei pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi della fibrillazione atriale e devono essere avvisati di contattare il medico qualora questi segni e sintomi si manifestassero.

Se si sviluppa fibrillazione atriale durante il trattamento, deve essere attentamente riconsiderato il rapporto tra i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con ivabradina.

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica che presentano difetti della conduzione intraventricolare (blocco di branca sinistro, blocco di branca destro) e dissincronia ventricolare devono essere monitorati attentamente.

Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado

Ivabradina non è raccomandata in pazienti con blocco AV di secondo grado.

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

Ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 70 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 bpm o se il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, la dose deve essere ridotta, oppure il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene al di sotto di 50 bpm o se persistono i sintomi dovuti alla bradicardia (vedere paragrafo 4.2).

Combinazione con calcioantagonisti

L'uso combinato di ivabradina con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come verapamil o diltiazem è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non è emerso alcun problema in termini di sicurezza dalla combinazione di ivabradina con nitrati e con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico come amlodipina. Non è stata dimostrata un'efficacia aggiuntiva di ivabradina in associazione con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (vedere paragrafo 5.1).

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere stabile prima di considerare il trattamento con ivabradina. Ivabradina

deve essere utilizzata con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe funzionale NYHA IV, poiché sono disponibili dati limitati in questa popolazione.

Ictus

L'uso di ivabradina non è raccomandato subito dopo un ictus poiché non vi sono dati disponibili.

Funzione visiva

Ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico sulla retina dovuto al trattamento con ivabradina, tuttavia gli effetti del trattamento a lungo termine con ivabradina sulla funzione retinica non sono attualmente noti. L'interruzione del trattamento deve essere valutata nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Pazienti con ipotensione

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con ipotensione da lieve a moderata, e pertanto ivabradina deve essere usata con cautela in questi pazienti. Ivabradina è controindicata in pazienti con ipotensione grave (pressione sanguigna < 90/50 mmHg) (vedere paragrafo 4.3).

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

Non vi è evidenza di rischio di (eccessiva) bradicardia al ritorno al ritmo sinusale quando viene intrapresa una cardioversione farmacologica in pazienti in trattamento con ivabradina. Comunque, in assenza di dati esaurienti, una cardioversione elettrica (DC) non urgente dovrebbe essere presa in considerazione 24 ore dopo l'ultima assunzione di ivabradina.

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT

L'uso di ivabradina in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco.

La riduzione della frequenza cardiaca, come quella causata da ivabradina, può esacerbare il prolungamento dell'intervallo QT, che può dar luogo a gravi aritmie, ed in particolare *Torsioni di punta*.

Pazienti ipertesi che necessitano di modifiche del trattamento antipertensivo

Nello studio SHIFT più pazienti hanno riferito episodi di aumento della pressione sanguigna mentre erano in trattamento con ivabradina (7,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (6,1%). Questi episodi si sono verificati più frequentemente poco dopo che il trattamento antipertensivo è stato modificato, erano transitori e non hanno influenzato l'effetto del trattamento con ivabradina. Quando vengono effettuate modifiche del trattamento a pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in trattamento con ivabradina, la pressione sanguigna deve essere monitorata dopo un appropriato intervallo di tempo (vedere paragrafo 4.8)

Eccipienti

Poiché le compresse di IVABRADINA BRUNO contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni non raccomandate

Medicinali che prolungano il QT

- Medicinali cardiovascolari che prolungano il QT (es. chinidina, disopiramide, bepridil, sotalolo, ibutilide, amiodarone)
- Medicinali non cardiovascolari che prolungano il QT (es. pimozide, ziprasidone, sertindolo, meflochina, alofantrina, pentamidina, cisapride, eritromicina endovenosa)

L'uso concomitante di medicinali cardiovascolari e non cardiovascolari che prolungano il tratto QT con ivabradina deve essere evitato in quanto l'allungamento dell'intervallo QT può venir esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca. Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante con precauzioni

Diuretici che causano perdita di potassio (diuretici tiazidici e diuretici dell'ansa): l'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie. Dato che ivabradina può causare bradicardia, il risultato della combinazione di ipokaliemia e bradicardia è un fattore predisponente all'insorgenza di gravi aritmie, specialmente nei pazienti con sindrome del QT lungo, sia congenita che indotta da medicinali.

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina è metabolizzata solamente dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. È stato dimostrato che ivabradina non influenza il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori deboli, moderati e potenti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica ad un livello clinicamente significativo. Studi di interazione tra medicinali hanno stabilito che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche di ivabradina, mentre gli induttori le diminuiscono. Un aumento della concentrazione plasmatica di ivabradina può essere associato ad un rischio di eccessiva bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

Controindicazioni all'uso in associazione

L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e iosamicina (1 g una volta al giorno) aumentano la concentrazione plasmatica media di ivabradina di 7-8 volte.

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con medicinali che riducono la frequenza cardiaca come diltiazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'AUC di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Uso in associazione non raccomandato

Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla cosomministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata.

Precauzione nell'uso in associazione

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 70 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di medicinali induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento

della dose di ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC di ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.

Altri usi in associazione

Studi specifici di interazione tra medicinali non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica di ivabradina per i seguenti medicinali: inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo), sildenafil, inibitori della HMG CoA reduttasi (simvastatina), calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina, lacipidina), digossina e warfarin. Inoltre, non vi sono stati effetti clinicamente significativi di ivabradina sulla farmacocinetica di simvastatina, amlodipina, lacipidina, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di digossina, warfarin e sulla farmacodinamica di aspirina. Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti medicinali sono stati routinariamente associati con ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, beta-bloccanti, diuretici, agenti anti-aldosterone, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri medicinali antiaggreganti.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo sugli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare appropriate misure contraccettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivabradina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Questi studi hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pertanto, ivabradina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Gli studi su animali indicano che ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, ivabradina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Le donne che necessitano del trattamento con ivabradina devono interrompere l'allattamento con latte materno e scegliere un metodo di nutrizione alternativo per il bambino.

Fertilità

Gli studi sui ratti non hanno mostrato effetti sulla fertilità di maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' stato condotto uno studio specifico su volontari sani per valutare la possibile influenza di ivabradina sulle prestazioni alla guida e non è stato evidenziato nessun cambiamento di tali performance. Comunque, nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di alterata capacità di guidare a causa dei sintomi visivi. Ivabradina può causare fenomeni luminosi transitori che consistono soprattutto in fosfeni (vedere paragrafo 4.8). Il possibile verificarsi di questi fenomeni luminosi deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari in situazioni in cui possano verificarsi improvvise variazioni dell'intensità della luce, specialmente durante la guida notturna. Ivabradina non influisce sulla capacità di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ivabradina è stata studiata in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 45.000 partecipanti. Le reazioni avverse più comuni osservate con ivabradina, fenomeni luminosi (fosfeni) e bradicardia, sono dose-dipendenti e sono correlate con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici e sono elencate utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi organicaystem Organ Class	Frequenza	Termine di riferimento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Eosinofilia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Iperuricemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento
		Capogiri, forse in relazione alla bradicardia
	Non comune*	Sincope, forse in relazione alla bradicardia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Fenomeni luminosi (fosfeni)
	Comune	Visione offuscata
	Non comune*	Diplopia Indebolimento della funzione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Comune	Bradicardia
		Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
		Extrasistoli ventricolari
		Fibrillazione atriale
	Non comune	Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari
Molto raro	Blocco AV di 2° grado, blocco AV di 3° grado Sindrome del nodo del seno	
Patologie vascolari	Comune	Pressione sanguigna non controllata
	Non comune*	Ipotensione, forse in relazione alla bradicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
		Stipsi
		Diarrea
		Dolore addominale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune*	Angioedema
		Eruzione cutanea
	Raro*	Eritema
		Prurito
		Orticaria

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Crampi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune*	Astenia, forse in relazione alla bradicardia
		Affaticamento, forse in relazione alla bradicardia
Esami diagnostici	Raro*	Malessere, forse in relazione alla bradicardia
	Non comune	Elevata creatininemia
		Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG

*Frequenza calcolata dagli studi clinici per gli eventi avversi riportati da segnalazioni spontanee

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I fenomeni luminosi (fosfeni) sono stati riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. I fosfeni possono anche essere descritti come un alone, una scomposizione dell'immagine (effetti stroboscopici o caleidoscopici), intense luci colorate o immagini multiple (persistenza retinica). La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

La bradicardia è stata riferita dal 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm.

Nello studio SIGNIFY, è stata osservata fibrillazione atriale nel 5,3% dei pazienti che assumevano ivabradina in confronto al 3,8% dei pazienti del gruppo placebo. In un'analisi aggregata di tutti gli studi clinici di fase II/III in doppio cieco controllati della durata di almeno tre mesi, che ha incluso più di 40.000 pazienti, l'incidenza di fibrillazione atriale è stata del 4,86% nei pazienti trattati con ivabradina, in confronto al 4,08% del gruppo di controllo, che corrisponde ad un *hazard ratio* dell'1,26, IC 95% [1,15 – 1,39].

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione** all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8).

Gestione

La grave bradicardia deve essere trattata in maniera sintomatica in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico incluso l'uso endovenoso di medicinali beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia cardiaca, altri preparati cardiaci, Codice ATC: C01EB17.

Meccanismo d'azione

Ivabradina è un medicinale bradicardizzante puro che riduce in modo selettivo la frequenza

cardiaca, agendo attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.

Ivabradina può interagire anche con la corrente I_h presente nella retina e che ha caratteristiche molto vicine a quella della corrente cardiaca I_f . Questa corrente interviene nel processo di risoluzione temporale del sistema visivo, riducendo la risposta retinica agli stimoli luminosi intensi. In alcune circostanze scatenanti (ad es. rapidi cambiamenti della luminosità), una parziale inibizione di I_h da parte di ivabradina è alla base dei fenomeni luminosi che possono essere occasionalmente riferiti dai pazienti. I fenomeni luminosi (fosfeni) sono descritti come un' aumentata luminosità transitoria in un' area limitata del campo visivo (vedere paragrafo 4.8).

Effetti farmacodinamici

La principale proprietà farmacodinamica di ivabradina nell'uomo è una specifica riduzione dose-dipendente della frequenza cardiaca. L'analisi della riduzione della frequenza cardiaca con dosi fino a 20 mg due volte al giorno indica che vi è la tendenza a raggiungere un plateau, il che è in accordo con il rischio ridotto di avere gravi bradicardie con una frequenza inferiore a 40 bpm (vedere paragrafo 4.8).

Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante esercizio. Questo porta ad una riduzione del carico di lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. Ivabradina non influenza la conduzione intracardiaca, la contrattilità (assenza di effetto inotropo negativo) o la ripolarizzazione ventricolare:

- negli studi clinici elettrofisiologici, ivabradina non ha avuto effetto sui tempi di conduzione atrioventricolare o intraventricolare o sull'intervallo QT corretto;
- in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 30 e 45%), ivabradina non ha avuto alcun effetto negativo sulla LVEF.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina è stata valutata in cinque studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (tre verso placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 4.111 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.617 trattati con ivabradina.

Ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici di ivabradina sono stati confermati in pazienti con età pari o superiore a 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata ad una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di ivabradina due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme nell'arco delle 24 ore.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 889 pazienti, ivabradina somministrata in aggiunta a 50 mg di atenololo una volta al giorno ha dimostrato una efficacia additiva su tutti i parametri del test da sforzo (ETT) al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 725 pazienti, ivabradina non ha mostrato un'efficacia additiva in aggiunta ad amlodipina 10 mg una volta al giorno al valore minimo dell'attività del

medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale) mentre un'efficacia additiva è stata dimostrata al picco (3-4 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, condotto su 1.277 pazienti, ivabradina ha dimostrato una efficacia additiva statisticamente significativa sulla risposta al trattamento (definita come riduzione di almeno 3 attacchi di angina a settimana e/o allungamento di almeno 60 secondi del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST durante il test da sforzo al *treadmill*) in aggiunta ad amlodipina 5 mg una volta al giorno o nifedipina GITS 30 mg una volta al giorno, al minimo dell'attività del farmaco (12 ore dopo assunzione orale di ivabradina) per un periodo di trattamento di 6 settimane (OR = 1,3, IC 95% [1,0-1,7]; p=0,012).

Ivabradina non ha mostrato una efficacia additiva sugli *endpoint* secondari dei parametri dell'ETT al minimo dell'attività del farmaco, mentre è stata evidenziata una efficacia additiva al picco di attività (3-4 ore dopo assunzione orale di ivabradina).

L'efficacia di ivabradina si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi, nel corso degli studi clinici di efficacia. Non c'è stata evidenza di sviluppo di tolleranza farmacologica (perdita di efficacia) durante il trattamento, né di fenomeni di *rebound* dopo la brusca interruzione del trattamento. Gli effetti antianginosi e anti-ischemici di ivabradina erano associati con la riduzione dose-dipendente della frequenza cardiaca e con una significativa riduzione del prodotto frequenza-pressione (frequenza cardiaca x pressione arteriosa sistolica) a riposo e durante l'esercizio. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla resistenza vascolare periferica sono risultati minori e clinicamente non significativi.

Una riduzione prolungata della frequenza cardiaca è stata dimostrata in pazienti trattati con ivabradina per almeno un anno (n = 713). Non è stata osservata alcuna influenza sul metabolismo glucidico o lipidico.

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina si è mantenuta anche nei pazienti diabetici (n = 457) con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione generale.

Un ampio studio di *outcome*, BEAUTIFUL, è stato condotto su 10917 pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra (LVEF < 40%) trattati con ivabradina in aggiunta alla terapia ottimale di base, in cui l'86,9% dei pazienti era in trattamento con beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o ospedalizzazione per la nuova insorgenza o il peggioramento di insufficienza cardiaca. Lo studio non ha mostrato differenze nel tasso di *outcome* primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina: placebo 1,00, p=0,945).

Nell'analisi a posteriori (post-hoc) di un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica alla randomizzazione (n=1507), non sono state rilevate segnalazioni di sicurezza relativamente a morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca (ivabradina 12,0% verso placebo 15,5%, p=0,05).

Un ampio studio di *outcome*, SIGNIFY, è stato condotto in 19102 pazienti con coronaropatia e senza insufficienza cardiaca clinicamente evidente (LVEF > 40%), in aggiunta alla terapia ottimale di base. È stato utilizzato uno schema terapeutico più alto rispetto alla posologia approvata (dose iniziale 7,5 mg due volte al giorno (5 mg due volte al giorno, se età ≥ 75 anni) e aumento con titolazione della dose fino a 10 mg due volte al giorno). Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale. Lo studio non ha mostrato differenze nella frequenza dell'*endpoint* primario composito (PCE) nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). La bradicardia è stata riportata dal 17,9% dei pazienti del gruppo ivabradina (2,1% nel gruppo placebo). Il 7,1% dei pazienti ha ricevuto durante lo studio verapamil, diltiazem o potenti inibitori del CYP3A4.

Un piccolo incremento statisticamente significativo nel PCE è stato osservato in un sottogruppo prespecificato di pazienti con angina al basale, in classe CCS II o più alta (n=12.049) (tassi annuali 3,4% vs 2,9%, rischio relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), ma non nel sottogruppo della popolazione totale di pazienti anginosi in classe CCS ≥ I (n=14.286) (rischio relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110).

La dose utilizzata nello studio, più alta di quella approvata, non ha spiegato completamente i risultati ottenuti.

Lo studio SHIFT è un ampio studio di *outcome*, multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6.505 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica stabile (da ≥ 4 settimane), in classe NYHA da II a IV, con una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF $\leq 35\%$) e una frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 bpm. I pazienti ricevevano una terapia convenzionale che comprendeva beta-bloccanti (89%), ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II (91%), diuretici (83%) e agenti anti-aldosterone (60%). Nel gruppo trattato con ivabradina, il 67% dei pazienti era trattato con 7,5 mg due volte al giorno. Il follow-up mediano è stato di 22,9 mesi. Il trattamento con ivabradina è stato associato ad una riduzione media della frequenza cardiaca di 15 bpm rispetto al valore basale di 80 bpm. La differenza nella frequenza cardiaca tra il braccio trattato con ivabradina e il placebo è stata di 10,8 bpm a 28 giorni, di 9,1 bpm a 12 mesi e di 8,3 bpm a 24 mesi.

Lo studio ha dimostrato una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 18% del rischio relativo nella frequenza dell'*endpoint* composito primario di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (*hazard ratio*: 0,82, IC 95% [0,75;0,90] – $p < 0,0001$), evidente già nei primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,2%. I risultati sull'*endpoint* primario sono principalmente dovuti agli *endpoint* sull'insufficienza cardiaca, ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 4,7%) e mortalità per insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 1,1%).

Effetto del trattamento sull'*endpoint* composito primario, i suoi componenti e gli *endpoint* secondari

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	<i>Hazard ratio</i> [IC 95%]	Valore di p
<i>Endpoint</i> composito primario	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componenti del composito: - Mortalità cardiovascolare - Ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca	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
Altri <i>endpoint</i> secondari: - tutte le cause di mortalità - mortalità per insufficienza cardiaca - ospedalizzazione per tutte le cause - ospedalizzazione per cause cardiovascolari	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]	0,092 0,014 0,003 0,0002

La riduzione dell'*endpoint* primario osservata si è mantenuta indipendentemente dal sesso, dalla classificazione NYHA, dall'eziologia ischemica o non-ischemica dell'insufficienza cardiaca e dall'anamnesi precedente di diabete o ipertensione.

Nel sottogruppo di pazienti con FC ≥ 75 bpm (n = 4.150), è stata osservata una maggiore riduzione nell'*endpoint* composito primario del 24% (*hazard ratio*: 0,76, IC 95% [0,68; 0,85]- $p < 0,0001$) e per gli altri *endpoint* secondari, incluse tutte le cause di mortalità (*hazard ratio*: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96]- $p=0,0109$) e mortalità cardiovascolare (*hazard ratio*: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97]- $p=0,0166$). In questo sottogruppo di pazienti il profilo di sicurezza di ivabradina è in linea con quello della popolazione totale.

E' stato osservato un effetto significativo sull'*endpoint* composito primario nel gruppo totale di pazienti che assumevano una terapia con beta-bloccante (*hazard ratio*: 0,85, IC 95% [0,76;0,94]). Nel sottogruppo di pazienti con FC ≥ 75 bpm e alla dose ottimale raccomandata di beta-bloccante, non è stato osservato un beneficio statisticamente significativo sull'*endpoint* composito primario (*hazard ratio*: 0,97, IC 95%

[0,74;1,28]) e sugli altri *endpoint* secondari, compresa l'ospedalizzazione per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (*hazard ratio*: 0,79, IC 95% [0,56;1,10]) o la morte per insufficienza cardiaca (*hazard ratio*: 0,69, IC 95% [0,31;1,53]).

All'ultima rilevazione è stato riportato un significativo miglioramento nella classe NYHA: è migliorata in 887 pazienti (28%) trattati con ivabradina rispetto a 776 pazienti (24%) trattati con placebo ($p = 0,001$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto la deroga all'obbligo di presentare i risultati degli studi con IVABRADINA BRUNO in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'angina pectoris.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto il differimento dell'obbligo di presentare i risultati degli studi con IVABRADINA BRUNO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In condizioni fisiologiche, ivabradina viene rapidamente rilasciata dalle compresse ed è altamente solubile in acqua (>10 mg/ml). Ivabradina è l'enantiomero S e nessuna bioconversione è stata dimostrata in vivo. Il derivato N-demetilato di ivabradina è stato identificato come il principale metabolita attivo nell'uomo.

Assorbimento e biodisponibilità

Ivabradina viene rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale con un picco plasmatico raggiunto in circa un'ora, in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta delle compresse rivestite con film è di circa il 40%, a causa dell'effetto di primo passaggio nell'intestino e nel fegato. Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%. Si raccomanda di assumere la compressa durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

Ivabradina viene estesamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S 18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. Ivabradina ha una bassa affinità per il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Ivabradina viene eliminata con un'emivita principale di 2 ore (70-75% dell'AUC) nel plasma e con un'emivita effettiva di 11 ore. La *clearance* totale è circa 400 ml/min e la *clearance* renale è circa 70 ml/min. L'escrezione dei metaboliti avviene in parti uguali con le feci e le urine. Circa il 4% di una dose orale è escreto immodificato nelle urine.

Linearità/non linearità

Le cinetiche di ivabradina sono lineari nel *range* di dosi orali compreso tra 0,5 e 24 mg.

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e C_{max}) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Compromissione renale: l'impatto della compromissione renale (*clearance* della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica di ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla *clearance* renale (circa il 20%) all'escrezione totale di ivabradina e del suo principale metabolita S 18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Compromissione epatica: in pazienti con lieve compromissione epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC di ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata compromissione epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S 18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un plateau. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

In cani trattati con ivabradina (dosi di 2, 7 o 24 mg/kg/die) per un anno, sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, che però non sono risultate essere associate a danni alle strutture oculari. Questi dati sono coerenti con gli effetti farmacologici di ivabradina e sono da attribuire alla sua interazione con la corrente I_h attivata in iperpolarizzazione, presente nella retina, e che condivide una ampia omologia con la corrente pacemaker cardiaca I_f .

Altri studi a dosi ripetute a lungo termine e studi di cancerogenesi non hanno evidenziato alcun cambiamento di rilevanza clinica.

Valutazione del Rischio Ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

La valutazione del rischio ambientale di ivabradina è stata condotta in accordo con le linee guida europee di ERA.

Gli esiti di queste valutazioni sono a sostegno dell'assenza di un rischio ambientale di ivabradina e ivabradina non costituisce un pericolo per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio anidro

Magnesio stearato (E470b)

Amido, pregelatinizzato

Silice colloidale idrata (E551)

Film di rivestimento

Opadry II 85F530091 Arancione, costituito da:
Alcol polivinilico parzialmente idrolizzato (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 4000
Talco (E553b)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio-Alluminio

Confezioni

Confezioni con blister contenenti 14 e 56 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono previste precauzioni particolari.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BRUNO FARMACEUTICI S.P.A.

Via delle Ande, 15

00144 Roma

Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044816015 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 044816027 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

AIC n. 044816039 - "7,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco