

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабенор 5 mg филмирани таблетки
Ivabenor 5 mg film-coated tablets

Ивабенор 7,5 mg филмирани таблетки
Ivabenor 7,5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2017-008/29
Разрешение №	1-37303-7, Д.Б. -04- 2017
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (ivabradine) (еквивалентно на 5,390 mg ивабрадин хидрохлорид).

Една филмирана таблетка Ивабенор 7,5 mg съдържа 7,5 mg ивабрадин (ivabradine) (еквивалентно на 8,085 mg ивабрадин хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 50 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 7,5 mg съдържа 75 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ивабенор 5 mg са бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта и гравирани с "5" от едната страна и гладки от другата с дължина 8,6 mm и ширина 4,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Ивабенор 7,5 mg са бели кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гравирани с "7,5" от едната страна и гладки от другата, с диаметър 6,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия.

Ивабрадин е показан за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия при възрастни с исхемична болест на сърцето с нормален синусов ритъм и сърдечна честота ≥ 70 удара в минута. Ивабрадин е показан:

- при възрастни, които имат непоносимост или противопоказание към бета-блокери
- или в комбинация с бета-блокери при пациенти, неадекватно контролирани с оптимална доза бета-блокер.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Ивабрадин е показан при хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA със систолна дисфункция, при пациенти в синусов ритъм, при които сърдечната честота е ≥ 75 удара в минута, в комбинация със стандартна терапия, включваща лечение с бета-блокер или когато лечението с бета-блокер е противопоказано или не се понася (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За различните дози се предлагат филмирани таблетки, съдържащи 5 mg и 7,5 mg ивабрадин.



Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Препоръчва се решението за започване на лечение или за титриране на дозата да се извърши при наличието на поредица от измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване.

Началната доза на Ивабенор не трябва да превишава 5 mg два пъти дневно при пациенти под 75-годишна възраст. След три до четири седмици лечение, ако пациентът все още има симптоми, ако началната доза се понася добре и ако сърдечната честота в покой остава над 60 удара в минута, дозата може да се увеличи до следващата по-висока доза при пациенти, приемащи 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно. Поддържащата доза не трябва да превишава 7,5 mg два пъти дневно.

Ако няма подобрене на стенокардната симптоматика след 3 месеца от началото на терапията, лечението с Ивабенор трябва да се прекрати.

В допълнение, прекратяване на лечението трябва да се обмисли, в случай че има само ограничен симптоматичен отговор и когато липсва клинично значимо понижаване на сърдечната честота в покой в рамките на три месеца.

Ако по време на лечението, сърдечната честота в покой се понижи под 50 удара в минута (удара/min) или пациентът, получи симптоми, свързани с брадикардия, като световъртеж, уморемост или хипотония, дозата трябва да се намали постепенно, включително до най-ниската допустима доза от 2,5 mg два пъти дневно (по половин таблетка от 5 mg, два пъти дневно). След понижаване на дозата сърдечната честота трябва да се проследява (вж. точка 4.4). Лечението трябва да се прекрати, ако сърдечната честота остане под 50 удара/min или при трайни прояви на брадикардия въпреки намаляването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Лечението трябва да се започне само при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит в терапията на хроничната сърдечна недостатъчност.

Обичайната препоръчителна начална доза Ивабенор е 5 mg два пъти дневно. След две седмици лечение, дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота в покой е трайно над 60 удара в минута или да се намали до 2,5 mg два пъти дневно (по половин таблетка от 5 mg, два пъти на ден), ако сърдечната честота в покой е трайно под 50 удара в минута или при появата на симптоми, свързани с брадикардия, като замаяване, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 удара в минута, трябва да се поддържа дозата от 5 mg два пъти дневно.

Ако по време на лечението, сърдечната честота се понижи трайно под 50 удара в минута в покой или ако пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, дозата трябва да се титрира с понижаване до следващата по-ниска доза при пациенти, приемащи 7,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно. Ако сърдечната честота нарасне трайно над 60 удара в минута в покой, дозата може да се титрира до следващата по-висока доза при пациенти, приемащи 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно.

Лечението трябва да се спре, ако сърдечната честота остава под 50 удара в минута или симптомите на брадикардията персистират (вж. точка 4.4).

Специална популация

Старческа възраст

При пациенти на възраст 75 или повече години трябва да се има предвид по-ниска начална доза (2,5 mg два пъти дневно, т.е. два пъти на ден по половин таблетка от 5 mg) преди увеличаване на дозата, ако се налага.

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс над 15 ml/min (вж. точка 5.2).

Липсват данни при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min. Следователно, при тази популация Ивабенор трябва да се употребява с повишено внимание.



Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане не се изисква корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при употребата на Ивабенор при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Ивабрадин е противопоказан за употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е изучен при тази популация и се очаква голямо нарастване на системната експозиция (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивабрадин при лечението на хронична сърдечна недостатъчност при деца на възраст под 18 години не са установени.

Наличните данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално два пъти дневно, т.е. веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене (вж. точка 5.2).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1);
- Сърдечна честота в покой под 70 удара/мин преди началото на лечението;
- Кардиогенен шок;
- Остър миокарден инфаркт;
- Тежка хипотония (< 90/50 mm Hg);
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Синдром на болния синусов възел;
- Синоатриален блок;
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност;
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечна честота, определена само от пейсмейкър);
- Нестабилна стенокардия;
- AV блок III степен;
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (кетоконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), HIV протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2).
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени CYP3A4 инхибитори и имат понижаващи сърдечната честота свойства (вж. точка 4.5).
- Бременност, кърмене и жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

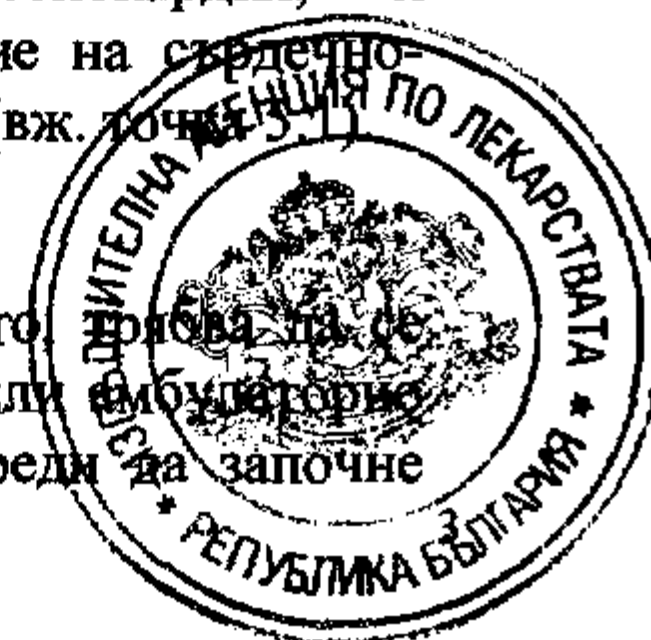
Специални предупреждения

Липса на ползи във връзка с клиничния изход при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия

Ивабенор е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като ивабрадин не носи ползи във връзка с клиничния изход по отношение на сърдечно-съдовата система (напр. инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смъртност) (вж. точка 5.1).

Измерване на сърдечната честота

Предвид това, че сърдечната честота може да варира значително във времето, трябва да се обмисли извършването на поредица измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване, когато се определя сърдечната честота в покой, преди да започне



лечението с Ивабенор и при пациенти на терапия с Ивабенор, когато се обмисля титриране на дозата. Това се отнася и за пациенти с ниска сърдечна честота, по-специално когато сърдечната честота се понижи под 50 удара/min, или след намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечни аритмии

Ивабрадин не е ефективен при лечението или превенцията на сърдечни аритмии и вероятно губи ефекта си при настъпване на тахиаритмия (напр. камерна или надкамерна тахикардия). Следователно, Ивабенор не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или други сърдечни аритмии, които пречат на функцията на синусовия възел.

При пациенти, лекувани с ивабрадин, се повишава рискът от развиване на предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти, лекувани с Ивабенор, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), включително при клинични показания и ЕКГ мониториране (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс).

Пациентите трябва да са информирани за признаците и симптомите на предсърдно мъждене и да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако те се появят.

Ако по време на лечението настъпи предсърдно мъждене, съотношението полза/риск за продължаване на терапията с Ивабенор трябва да се обсъди внимателно.

Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност, с дефекти на интравентрикуларната проводимост (ляв бедрен блок, десен бедрен блок) и с вентрикуларна диссинхрония трябва да се наблюдават внимателно.

Употреба при пациенти с AV блок II степен

Ивабенор не се препоръчва при пациенти с AV блок II степен.

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Ивабенор не трябва да бъде започван при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 70 удара/min (вж. точка 4.3).

Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 удара в минута (удара/min) или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като световъртеж, уморяемост или хипотония, дозата трябва постепенно да бъде намалена или лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане трайно под 50 удара/min или при трайни прояви на брадикардия (вж. точка 4.2).

Комбинация с калциеви антагонисти

Едновременната употреба на Ивабенор с понижаващи сърдечната честота калциеви антагонисти, като верапамил или дилтиазем, е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Досега не са повдигани въпроси относно безопасността на комбиниране на ивабрадин с нитрати и дихидропиридинови калциеви антагонисти, като амлодипин. Не е установена допълнителната ефикасност на ивабрадин в комбинация с дихидропиридинови калциеви антагонисти (вж. точка 5.1).

Хронична сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност трябва да е стабилна, преди да се мисли за лечение с Ивабенор. Ивабрадин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност от IV функционален клас по NYHA, поради ограничено количество данни за тази популация.

Инсулт

Употребата на ивабрадин не се препоръчва непосредствено след инсулт, заради липса на експериментални клинични данни при това състояние.

Зрителна функция

Ивабрадин повлиява функцията на ретината (вж. точка 5.1). Към днешна дата липсват доказателства за токсичен ефект на ивабрадин върху ретината, но ефектите върху функцията на ретината при дългосрочно лечение (над една година) с ивабрадин засега не са известни. При



поява на неочаквано влошаване на зрителната функция е необходимо да се обсъди спиране на лечението с ивабрадин. При пациенти с пигментозен ретинит е нужно повишено внимание.

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с хипотония

Данните при пациенти с лека до умерена хипотония са ограничени и следователно, ивабрадин трябва да се използва с повишено внимание при тях. Ивабрадин е противопоказан при пациенти с тежка хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg) (вж. точка 4.3).

Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

Липсват доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм, когато при пациенти, лекувани с ивабрадин, се предприеме фармакологична кардиоверсия. Все пак, поради отсъствие на достатъчно данни, неспешна кардиоверсия с прав ток трябва да се предвижда 24 часа след последния прием на Ивабенор.

Употреба при пациенти с вроден QT-синдром или лекувани с лекарствени продукти, удължаващи QT

Употребата на Ивабенор при пациенти с вроден QT-синдром или лекувани с лекарствени продукти, удължаващи QT, трябва да се избягва (вж. точка 4.5). В случай че комбинацията се счита за необходима, се налага чест кардиологичен контрол.

Намаляването на сърдечния ритъм, причинено от ивабрадин, може да усилва удължаването на QT-интервала, което е възможно да доведе до тежки аритмии, по-специално *torsades de pointes*.

Пациенти с хипертония, при които се налага промяна в лечението на кръвното налягане

При проучването SHIFT повечето пациенти са имали епизоди на повишено кръвно налягане, когато са лекувани с ивабрадин (7,1%), в сравнение с пациентите третирани с плацебо (6,1%). Тези епизоди са се появили най-често скоро след промяна в терапията на кръвното налягане, били са преходни и не са засегнали лечебния ефект на ивабрадин. Когато са направени промени в терапията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане е трябвало да се мониторира на подходящи интервали (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Тъй като таблетките съдържат лактоза, пациенти с редките наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Не се препоръчва едновременна употреба със:

Лекарствени продукти, удължаващи QT

- Сърдечно-съдови лекарствени продукти, удължаващи QT (напр. хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон).
- Несърдечно-съдови лекарствени продукти, удължаващи QT (напр. пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлокин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, интравенозен еритромицин IV).

Едновременната употреба на сърдечно-съдови и несърдечно-съдови лекарствени продукти, удължаващи QT, с Ивабенор трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT може да екзацерира при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счита за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

Калий-губещи диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): хипокалемията може да увеличи риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да предизвика брадикардия, крайната комбинация



от хипокалиемия и брадикардия е предразполагащ фактор за появата на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT-интервал, независимо дали е от конгенитален произход, или предизвикан от активно вещество.

Фармакокинетични взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром. Има данни, че ивабрадин не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други субстрати на CYP3A4 (леки, умерени и силни инхибитори). Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 са склонни да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват неговия метаболизъм и фармакокинетика до клинично значима степен. При проучвания за лекарствени взаимодействия е установено, че CYP3A4 инхибиторите повишават плазмените концентрации на ивабрадин, докато индукторите ги понижават. Повишените плазмени концентрации на ивабрадин могат да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вж. точка 4.4).

Противопоказание за едновременна употреба

Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4, като азолови антимиотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (klarитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), инхибитори на HIV протеазата (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, е противопоказана (вж. раздел 4.3). Мощните CYP3A4 инхибитори кетоназол (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно) са увеличили от 7- до 8-кратно средната плазмена експозиция на ивабрадин.

Умерени CYP3A4 инхибитори: изпитвания за специфично взаимодействие при здрави доброволци и пациенти са показали, че комбинацията от ивабрадин и средствата, забавящи сърдечната честота – дилтиазем или верапамил, е довела до нарастване на експозицията на ивабрадин (2- до 3-кратно нарастване на AUC) и допълнително забавяне на сърдечната дейност с 5 удара/min. Едновременната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба, която не се препоръчва

Сок от грейпфрут: експозицията на ивабрадин нараства двукратно след едновременно приложение със сок от грейпфрут. Следователно приемът на сок от грейпфрут трябва да се избягва.

Едновременна употреба с повишено внимание

- Умерени CYP3A4 инхибитори: едновременната употреба на ивабрадин с други умерени CYP3A4 инхибитори (напр. флуконазол) може да се обсъжда, при начална доза 2,5 mg два пъти дневно и ако сърдечната честота в покой е над 70 удара/min, с проследяване на сърдечната честота.
- CYP3A4 индуктори: индукторите на CYP3A4 [напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Nuregicum perforatum* (жълт кантарион)] могат да понижат експозицията на ивабрадин и неговото действие. Едновременната употреба на CYP3A4 индуциращи лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата на ивабрадин. Беше доказано, че комбинацията от ивабрадин 10 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява AUC на ивабрадин наполовина. По време на лечение с Ивабенор приемът на жълт кантарион трябва да се ограничи.

Едновременна употреба с други средства

Специфични проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали значим ефект на следните лекарствени продукти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ивабрадин: инхибитори на протонната помпа (омепразол, лансопризол), силденафил, инхибитори на HMG CoA редуктазата (симвастатин), дихидропиридинови калциеви антагонисти (амлодипин, лацидипин), дигоксин и варфарин. Освен това, не е настъпил клинично значим ефект на ивабрадин върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, лацидипин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин и върху фармакодинамиката



на ацетилсалицилова киселина. В клинични изпитвания фаза III следните лекарствени продукти са били комбинирани рутинно с ивабрадин, без данни за проблеми, свързани с лекарствената безопасност: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторни блокери, бета-блокери, диуретици, антагонисти на алдостерона, кратко- и дългодействащи нитрати, инхибитори на HMG CoA редуктазата, фибрати, инхибитори на протонната помпа, орални противодиабетни средства, ацетилсалицилова киселина и други антитромбоцитни лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на ивабрадин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Тези проучвания са показали ембриотоксичен и тератогенен ефект (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това Ивабенор е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че ивабрадин се екскретира в кърмата. Ето защо Ивабенор е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Жени, които се нуждаят от лечение с Ивабенор, трябва да спрат да кърмят и да изберат друг начин за хранене на тяхното дете.

Фертилитет

Проучванията при плъхове не са показали ефект върху фертилитета при мъжките и женските индивиди (вж. точка 5.3)

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Специфично проучване за оценка на възможното влияние на ивабрадин върху способността за шофиране при здрави доброволци не показва нарушения на способността за шофиране. Обаче при постмаркетинговия опит, са съобщени случаи на нарушена способност за шофиране, в резултат на зрителни симптоми. Ивабрадин може да предизвика преходни светлинни възприятия, състоящи се главно от фосфени (вж. точка 4.8). Възможната поява на подобни светлинни възприятия трябва да се има предвид при шофиране или работа с машини в ситуации, при които може да настъпи внезапна промяна на интензитета на светлината, особено при нощно кормуване.

Ивабенор не повлиява способността за работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Ивабрадин е проучен в клинични изпитвания, обхващащи почти 45 000 участници.

Най-честите нежелани лекарствени реакции с ивабрадин – светлинни феномени (фосфени) и брадикардия, са дозозависими и са свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции или събития се съобщават по време на клинични изпитвания и се класифицират по следната честота: много чести ($\geq 1/10$); чести



1/10); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, обикновено през първия месец от лечението
	Нечести*	Замайване, вероятно свързано с брадикардия
Нарушения на очите	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено виждане
	Нечести*	Диплопия Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия
		AV блок I степен (удължен PQ-интервал на ЕКГ)
		Камерни екстрасистоли
	Нечести	Предсърдно мъждене
Много редки	Палпитации, надкамерни екстрасистоли	
	AV блок II степен, AV блок III степен Синдром на болния синусов възел	
Съдови нарушения	Чести	Неконтролирано кръвно налягане
	Нечести*	Хипотония, вероятно свързана с брадикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
		Запек
		Диария
		Коремна болка*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиедем
		Обрив
	Редки*	Еритема
		Пруритус Уртикария



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, свързана вероятно с брадикардия
		Умора, свързана вероятно с брадикардия
Изследвания	Нечести	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия
		Повишен креатинин в кръвта
		Удължен QT-интервал на ЕКГ

* Честота на нежелани събития от спонтанни доклади, изчислена при клиничните изпитвания

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Светлинни феномени (фосфени) са били съобщени от 14,5% от пациентите, описват се като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените могат също да се опишат като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или двойно виждане (ретинална персистенция). Появата на фосфени става обикновено през първите два месеца от лечението, след което те могат да се явяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени отзвучават по време на или след прекратяване на терапията, в по-голямата си част (77,5%) по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили терапията във връзка с фосфени.

Брадикардия е била съобщена от 3,3% от пациентите особено през първите 2 до 3 месеца от започване на лечението. 0,5% от пациентите са получили изразена брадикардия 40 или по-малко удара/min.

В проучването SIGNIFY предсърдно мъждене е наблюдавано при 5,3% от пациентите, приемащи ivabradine, в сравнение с 3,8% в плацебо-групата. В сборни анализи на всички двойнослепи контролирани клинични проучвания фази II/III с продължителност от най-малко 3 месеца, включващи повече от 40 000 пациенти, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% при лицата, лекувани с ивабрадин, в сравнение с 4,08% при контролите, съответстващи на коефициент на риск 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване на Изпълнителната агенция по лекарствата.

Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до тежка и продължителна брадикардия (вж. точка 4.8)



Лечение

Тежката брадикардия трябва да се лекува симптоматично в специализирани условия. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да се обсъди симптоматично лечение, включващо интравенозни бета-стимулиращи лекарствени продукти, като изопреналин. При нужда може да се предприеме временна сърдечна електростимулация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни препарати, АТС код: С01ЕВ17.

Механизъм на действие

Ивабрадин е средство единствено за понижаване на сърдечната честота, действащо чрез селективна и специфична инхибиция на електрическия I_f поток на сърдечния пейсмекър, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота. Сърдечните ефекти са специфични за синусовия възел, без ефект върху интраатриалното, атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време, нито върху миокардния контрактилитет или камерната реполяризация.

Ивабрадин може да взаимодейства и с електрическия I_h поток в ретината, който е много сходен със сърдечния I_f . Той участва в темпоралната резолюция на зрителната система чрез скъсяване на ретиналния отговор към ярки светлинни стимули. При провокиращи обстоятелства (напр. бързи промени в яркостта) частичната инхибиция на I_h от ивабрадин засилва светлинните възприятия, които могат понякога да бъдат усетени от пациентите. Светлинните възприятия (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вж. точка 4.8).

Фармакодинамични ефекти

Главното фармакодинамично свойство на ивабрадин при човека е специфично дозозависимо понижение на сърдечната честота. Анализът на редуциите на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който отговаря на намален риск от тежка брадикардия под 40 удара/мин (вж. точка 4.8).

При обичайните препоръчвани дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара/мин в покой и при физическо усилие.

Това води до намаляване на сърдечната работа и консумацията на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- в клинични електрофизиологични проучвания ивабрадин не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време или коригираните QT-интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция [левокамерна изтласкваща фракция (LVEF) между 30 и 45%] ивабрадин не е имал неблагоприятен ефект върху LVEF.

Клинична ефикасност и безопасност

Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин е проучена в пет двойнослепи рандомизирани проучвания (три спрямо плацебо и по едно спрямо атенолол и амлодипин). Тези проучвания са включвали общо 4111 пациенти с хронична стабилна стенокардия, от които 2617 са получавали ивабрадин.

Те показват, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефикасност



със 7,5 mg два пъти дневно. Допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е установена в сравнително контролирано проучване спрямо ателолол: общата продължителност на физическото натоварване в момента на минимална плазмена концентрация е нараснала с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди в резултат на допълнителна 3-месечна терапия след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиишемичната полза от ивабрадин при пациенти на възраст 65 или повече години. Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти на ден върху параметрите на теста с натоварване (обща продължителност на натоварването, време до достигане на лимитираща стенокардия, време до начало на стенокардия и време до достигане на ST-депресия от 1 mm) е потвърдена във всички проучвания и е била свързана с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%.

При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова ефикасност.

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване с 889 пациенти ивабрадин, добавен към еднократна дневна доза ателолол 50 mg, показва допълнителна ефикасност при всички параметри на стрес-теста в края на дозовия интервал на лекарствена активност (12 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване със 725 пациенти ивабрадин не е показал по-голяма ефикасност след прибавяне към амлодипин 10 mg веднъж дневно при минимума на лекарствената активност (12 часа след перорален прием), показал е по-голяма ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1277 пациенти ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, показва статистически значима допълнителна ефикасност по отношение на отговора към лечението (дефиниран като намаление с най-малко 3 ангинозни пристъпа за седмица и/или увеличение на времето до ST-депресия от 1 mm с най-малко 60 s по време на стрес-теста с бягаща пътека) при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием на ивабрадин) след 6-седмичен период на лечение (OR = 1,3; 95% CI [1,0-1,7]; p = 0,012).

Ивабрадин не е показал допълнителна ефикасност върху вторичните крайни точки на параметрите на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност, въпреки че е показал допълнителна ефикасност при максимума (3-4 часа след перорален прием).

Ефикасността на ивабрадин се запазва напълно през целия 3- или 4-месечен период на лечение при проучванията за ефикасност. Липсват данни за фармакологичен толеранс (загуба на ефективност), възникващ по време на лечение, както и за ребаунд ефект след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиишемичните ефекти на ивабрадин се свързват с дозозависимо понижаване на сърдечната честота и със значимо намаление на производството на честота и налягане (сърдечна честота x систолно кръвно налягане) в покой и по време на натоварване. Действието върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление е пренебрежимо и няма клинично значение.

Трайно понижаване на сърдечната честота е демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин минимум една година (n = 713). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин се е запазила при пациенти с диабет тип 2 (n = 457) при профил на безопасност, сравним с този в общата популация.



Масшабно проучване за заболяемост–смъртност – BEAUTIFUL, е проведено при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (ЛКФИ < 40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация поради нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлика в процента при първичния комбиниран краен резултат в групата пациенти, лекувана с ивабрадин, в сравнение с плацебо-групата (релативен риск ивабрадин/плацебо 1,00, $p = 0,945$).

При *post-hoc* подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията ($n = 1507$) не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% срещу плацебо 15,5%, $p = 0,05$).

Проведено е масшабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19 102-ма пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност (ЛКФИ > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е била по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка [начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е ≥ 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно]. Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата пациенти, лекувана с ивабрадин, в сравнение с плацебо-групата (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,08, $p = 0,197$). Съобщена е брадикардия при 17,9% при лекуваните с ивабрадин (2,1% в плацебо-групата). Верапамил, дилтиазем или мощни СYP 3A4 инхибитори са приемани от 7,1% от пациентите по време на проучването.

Малко статистически значимо увеличение на ПСКТ е наблюдавано в предварително определена подгрупа пациенти със стенокардия при включването клас II по CCS или по-висок ($n = 12 049$) (честота на поява 3,4% спрямо 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p = 0,018$), но не и в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас $\geq I$ по CCS ($n = 14 286$) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11, $p = 0,110$).

По-високата от одобрената доза, използвана в проучването, не обяснява напълно тези изводи.

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойносляпо, с плацебо-контролирани резултати изпитване, проведено при 6505 възрастни пациенти със стабилна хронична ЗСН (за ≥ 4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ $\leq 35\%$) и сърдечна честота в покой ≥ 70 удара в минута. Пациентите са получавали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), ACE инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин 67% от пациентите са лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо-групите е била 10,8 удара в минута на 28-ия ден, 9,1 удара в минута на 12-ия месец и 8,3 удара в минута на 24-ия месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на относителния риск с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смъртност и хоспитализация, поради влошаване на сърдечната недостатъчност (коefficient на риска: 0,82,



95% CI [0,75;0,90] – $p < 0,0001$), установено до 3 месеца след започване на лечението. Редукцията на абсолютния риск е 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка са изведени главно чрез крайните точки сърдечната недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (абсолютен риск, намален с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (абсолютен риск, намален с 1,1%).

Ефект от лечението върху първичната съставна крайна точка, нейните компоненти и вторичните крайни точки

	Ивабрадин (N = 3241)	Плацебо (N = 3264)	Коефициент на риска	р-стойност
<i>Първична съставна крайна точка</i>	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
<i>Компоненти:</i>				
- Сърдечно-съдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Хоспитализация поради влошаване на СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
<i>Други вторични крайни точки:</i>				
- Обща смъртност	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Смърт от СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Общ брой хоспитализации	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Хоспитализация поради сърдечно-съдови причини	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Намаляването в първичната крайна цел е наблюдавано постоянно, независимо от пола, класа по NYHA, исхемичната или неисхемичната етиология на сърдечната недостатъчност и анамнезата за съпътстващ диабет или хипертония.

В подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута ($n = 4150$) е наблюдавано по-голямо намаляване на първичната съставна крайна точка от 24% (коефициент на риска: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) и на другите вторични крайни точки, включително обща смъртност (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) и сърдечно-съдова смърт (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). При тази подгрупа пациенти профилът на безопасност на ивабрадин съответства с този на общата популация.

Наблюдаван е значителен ефект върху първичната съставна крайна точка при общата група пациенти, приемащи лечение с бета-блокери (коефициент на риска: 0,85, 95%CI [0,76; 0,94]). При подгрупата със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута и на препоръчителната таргетна доза на бета-блокери, не е наблюдавана статистически значима полза върху първичната съставна крайна точка (коефициент на риска: 0,97, 95%CI [0,74; 1,28]) и върху другите вторични крайни точки, включително хоспитализация поради влошаване на СН (коефициент на риска: 0,79, 95%CI [0,56; 1,10]) или смърт от сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,69, 95%CI [0,31; 1,53]).

Има значително подобрение на класа по NYHA, спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са имали подобрение, в сравнение със 776 (24%) от пациентите на плацебо ($p = 0,001$).

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване с 97 пациенти данните, събрани по време на специфичните офталмологични проучвания, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (напр. електроретинаграма, статични и кинетични зрителни полета, цветно виждане, зрителна острота) при пациенти



лекувани с ивабрадин за хронична стабилна стенокардия, в продължение на повече от 3 години, не са показали ретинална токсичност.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване със 116 педиатрични пациенти (17 на възраст 6-12 месеца, 36 на възраст 1-3 години и 63 на възраст 3-18 години) с хронична сърдечна недостатъчност и дилатативна кардиомиопатия (DCM) на фона на оптимално основно лечение. 74 са получили ивабрадин (съотношение 2:1).

Началната доза е 0,02 mg/kg два пъти дневно във възрастовата подгрупа 6-12 месеца, 0,05 mg/kg, два пъти дневно при 1-3 години и 3-18 години <40 kg, и 2,5 mg два пъти дневно при 3-18 години и ≥ 40 kg. Дозата е адаптирана в зависимост от терапевтичния отговор с максимални дози от 0,2 mg/kg два пъти дневно, 0,3 mg/kg два пъти дневно и съответно 15 mg два пъти дневно. В това проучване ивабрадин е приложен или като перорална течна форма, или под формата на таблетки два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е демонстрирана в открито рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е било постигнато намаляване на сърдечната честота с 20% без брадикардия спрямо 12,2 в плацебо-групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (Odds Ratio: E = 17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).

Средните дози ивабрадин, които позволяват да се постигне намаляване на сърдечната честота с 20% са съответно $0,13 \pm 0,04$ mg/kg два пъти дневно, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg два пъти дневно и $4,1 \pm 2,2$ mg два пъти дневно във възрастовите подгрупи 1-3 години, 3-18 години и < 40 kg, и 3-18 години и ≥ 40 kg.

Средната ЛКФИ е нараснала от 31,8% до 45,3% на M012 в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо-групата. Има подобрене по NYHA при 37,7% от пациентите, приемащи ивабрадин, спрямо 25,0% в плацебо-групата. Тези подобрения не са статистически значими.

Профилът на безопасност след 1 година е бил подобен на описания при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност. Дългосрочните ефекти на ивабрадин върху растежа, пубертета и общото развитие, както и дългосрочната ефикасност на лечението с ивабрадин в детска възраст за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност не са проучвани.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ивабрадин във всички подгрупи на педиатричната популация в лечението на стенокардия (вж. точка 4.2).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ивабрадин при педиатрична популация в лечението на хронична сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.2).

5.2. Фармакокинетични свойства

При физиологични условия ивабрадин се освобождава бързо от таблетките и има висока водоразтворимост (> 10 mg/ml). Ивабрадин представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин беше идентифициран като главен активен метаболит при човека.

Абсорбция и бионаличност

Ивабрадин се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с ¹⁴C-означен



максимална плазмена концентрация след около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40%, поради ефекта на първо преминаване в червата и черния дроб.

Храната забавя абсорбцията с приблизително 1 час и увеличава експозицията с 20 до 30%. Приемът на таблетката по време на хранене се препоръчва, за да се намалят интраиндивидуалните промени в експозицията (вж. точка 4.2).

Разпределение

Ивабрадин е приблизително 70% свързан с плазмените белтъци и стационарният обем на разпределение при пациенти е близък до 100 l. Максималната плазмена концентрация след хронично приложение в препоръчаната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV = 29%). Средната стационарна плазмена концентрация е 10 ng/ml (CV = 38%).

Биотрансформация

Ивабрадин се метаболизира главно от черния дроб и червата само чрез оксидация с цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Главният активен метаболит е N-дезметилираният дериват (S 18982) с експозиция около 40% от тази на изходното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит също включва CYP3A4. Ивабрадин има нисък афинитет към CYP3A4, не води до клинично значима индукция или инхибиция на CYP3A4 и следователно е малко вероятно да промени метаболизма или плазмената концентрация на субстратите на CYP3A4. Напротив, мощните инхибитори и индуктори могат значително да засегнат плазмените концентрации на ивабрадин (вж. точка 4.5)

Елиминиране

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот 11 часа. Тоталният клирънс е почти 400 ml/min, а бъбречният клирънс е около 70 ml/min. Екскрецията на метаболитите се осъществява в сходна степен чрез изпражненията и урината. Около 4% от оралната доза се екскретира в непроменен вид в урината.

Линейност/нелинейност

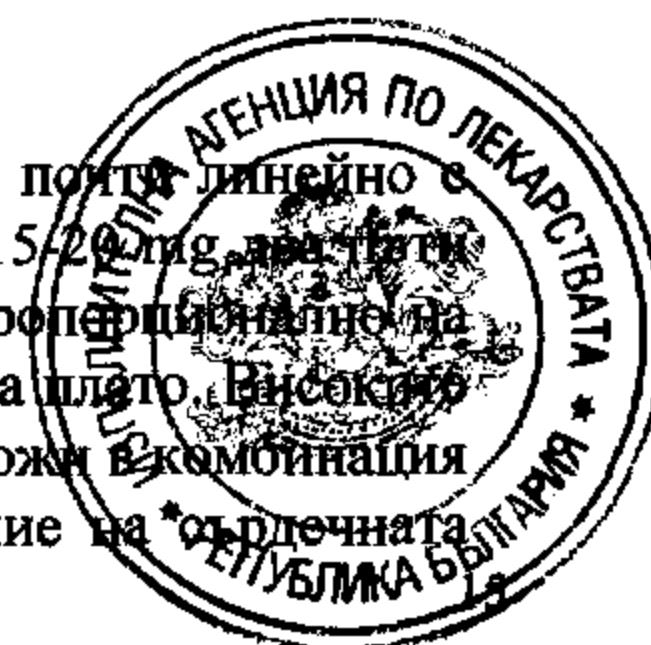
Кинетиката на ивабрадин има линеен характер в диапазона на орално дозиране 0,5–24 mg.

Специални популации

- Старческа възраст: не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и C_{max}) между по-възрастни (≥ 65 години) или много възрастни пациенти (≥ 75 години) и общата популация. (вж. точка 4.2).
- Бъбречно увреждане: Влиянието на бъбречната недостатъчност (креатининов клирънс от 15 до 60 ml/min) върху фармакокинетиката на ивабрадин е минимално във връзка с ниския принос на бъбречния клирънс (около 20%) към общата елиминация както на ивабрадин, така и на главния му метаболит S 18982 (вж. точка 4.2).
- Чернодробно увреждане: при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh скор до 7) AUC на несвързания ивабрадин и главния активен метаболит са били с около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална чернодробна функция. Данните са недостатъчни, за да се направят изводи при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.3).
- Педиатрична популация: фармакокинетичният профил на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобен на фармакокинетиката, описана при възрастни, когато се прилага схема за титриране на дозата, базирана от възраст и тегло.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика(ФК/ФД)

Анализът на отношението ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява почти линейно с нарастване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 за дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се прилага в комбинация със силни CYP3A4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната



честота, въпреки че този риск намалява при умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). Връзка ФК/ФД на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобна на връзката ФК/ФД, описана при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата с експозиции, близки до терапевтичните дози, е наблюдавана по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци.

При кучета, на които е даван ивабрадин (доза от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) за една година, са наблюдавани обратими промени на функцията на ретината, но те не са били свързани с увреждане на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризационно активирания I_h електрически поток в ретината, които са много сходни с I_f електрическия поток на сърдечния пейсмейкър.

Други дългосрочни проучвания с многократни дози и проучвания за карциногенност не са довели до разкриване на клиничнозначими промени.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда от ивабрадин е проведена в съответствие с европейското ръководство за ERA.

Резултатите от тези проучвания подкрепят липсата на риск за околната среда от ивабрадин и ивабрадин не представлява заплаха за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Хипромелоза 6СР (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол 6000 (Е1521)
Глицерол (Е 422)
Магнезиев стеарат (Е 470 b)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/Алуминий блистер опакован в картонени кутии. Размери на опаковката
Календарни опаковки, съдържащи 28, 56 или 112 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД,
бул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ивабенор 5 mg – Рег. №:

Ивабенор 7,5 mg – Рег. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2017

