

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20160420/21
Разрешение №	65806-2 21-06-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Виатрис 5 mg филмирани таблетки
Ivabradine Viatris 5 mg film-coated tablets

Ивабрадин Виатрис 7,5 mg филмирани таблетки
Ivabradine Viatris 7,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ивабрадин Виатрис 5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (ivabradine) (съответстващо на 5,961 mg ивабрадин като оксалат) (ivabradine as oxalate).

Ивабрадин Виатрис 7,5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (ivabradine) (съответстващо на 8,941 mg ивабрадин като оксалат) (ivabradine as oxalate).

Ивабрадин Виатрис 5 mg филмирани таблетки
Помощно вещество с известно действие: 70,965 mg лактоза безводна.

Ивабрадин Виатрис 7,5 mg филмирани таблетки
Помощно вещество с известно действие: 106,449 mg лактоза безводна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ивабрадин Виатрис 5 mg филмирани таблетки
Жълти на цвят, кръгли (6,0 mm) филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна и делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ивабрадин Виатрис 7,5 mg филмирани таблетки
Оранжево-жълти на цвят, кръгли (6,5 mm), двойно изпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение „7,5“ от едната страна.

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 с одесична 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 до 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 (вижте 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 ивабрадин не трябва да превишава 5 mg два пъти дневно при пациенти на възраст под 75 години. 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 подобрение на симптомите на стенокардия след 3 месеца от началото на лечението, лечението с ивабрадин трябва да се прекрати.

В допълнение, прекратяване на лечението трябва да се обмисли в случай, че има само ограничен симптоматичен отговор и когато няма клинично значимо намаляване 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, уморяемост или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена, включително до най-ниската допустима доза от 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). След намаляване на дозата, сърдечната честота трябва да се проследява (вижте точка 4.4). Лечението трябва да бъде прекратено, 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 лекуващия лекар да има опит в лечението на хроничната сърдечна недостатъчност.

Обичайната препоръчителна начална доза на ивабрадин 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 (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно), ако сърдечната честота в покой е трайно под 50 удара в минута или в случай, че се появят симптоми, свързани с брадикардия като замайване, 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 (вижте 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. половин таблетка от 5 mg два пъти дневно) преди увеличаване на дозата, ако това се налага.

Увреждане на бъбреците

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

Липсват данни при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min. Следователно, сред тази популация ивабрадин трябва да бъде употребяван с повишено внимание.

Увреждане на черния дроб

При пациенти с увреждане на черния дроб в лека степен не се изисква корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при употреба на ивабрадин при пациенти с увреждане на черния дроб в умерена степен. 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 (вижте 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 може да бъдат направени.

Начин на приложение

Таблетките трябва да бъдат приемани перорално два пъти дневно, т.е. веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене (вижте точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1).
- Сърдечна честота в покой под 70 удара/min преди началото на лечението
- Кардиогенен шок
- Остър миокарден инфаркт
- Тежка хипотония (< 90/50 mm Hg)
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Синдром на болния синусов възел
- Сино-атриален блок
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечна честота определена само от пейсмейкъра)
- Нестабилна стенокардия
- AV блок III степен
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин, перорално приети, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нефенавир, ритонавир) и нефазодон (вижте точки 4.5 и 5.2)
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени CYP3A4 инхибитори, които имат понижаващи сърдечната честота свойства (вижте точка 4.5)



- Бременност, кърмене и жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вижте точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Липса на полза по отношение на клиничния изход при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия

Ивабрадин е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като ивабрадин не носи ползи във връзка с клиничния изход по отношение на сърдечносъдовата система (напр. инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смъртност) (вижте 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 започването на лечението с ивабрадин и при пациенти на лечение с ивабрадин, 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 (вижте. 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, ивабрадин 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 риска от развиване на предсърдно мъждене (вижте точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти, лекувани с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), което трябва да включва ЕКГ мониториране, ако е клинично показано (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс). Пациентите трябва да бъдат 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 лечението с ивабрадин трябва да се обсъди внимателно.

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

Употреба при пациенти с AV блок II степен

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

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Ивабрадин не трябва да се започва при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 70 удара/min (вижте точка 4.3).

Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 удара в минута или пациентът получи симптоми свързани с брадикардия, като световъртеж, уморяемост или хипотония, дозата трябва да се намали постепенно или лечението да се прекрати, ако сърдечната честота остане под 50 удара/min или симптомите на брадикардия персистират (вижте точка 4.2).



Комбинация с калциеви антагонисти

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

Хронична сърдечна недостатъчност

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

Инсулт

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

Зрителна функция

Ивабрадин повлиява функцията на ретината. Липсват доказателства за токсичен ефект при дългосрочно лечение с ивабрадин върху ретината (вижте точка 5.1). При поява на неочаквано влошаване на зрителната функция трябва да се обсъди спиране на лечението с ивабрадин. При пациенти с пигментозен ретинит е необходимо повишено внимание.

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с хипотония

Данните при пациенти с лека до умерена хипотония са ограничени и следователно, ивабрадин трябва да бъде използван с повишено внимание при тези пациенти. Ивабрадин е противопоказан при пациенти с тежка хипотония (кръвно налягане < 90/50 mmHg) (вижте 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 ивабрадин.

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

Употребата на ивабрадин при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти удължаващи QT трябва да се избягва (вижте точка 4.5). Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол.

Намаляването на сърдечния ритъм, причинено от ивабрадин, може да усилва удължаването на QT интервала, което може да доведе до тежки аритмии, по-специално *Torsade 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 били лекувани с ивабрадин (7,1%), в сравнение с пациенти, лекувани 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 лечението при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане трябва да се мониторира на подходящи интервали (вижте точка 4.8).



Помощни вещества с известно действие

Тъй като това лекарство съдържа лактоза, пациенти с редките наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти удължаващи QT

- Сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT (напр. хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон).
- Не-сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT (напр. пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлокин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, интравенозно еритромицин).

Едновременната употреба на сърдечносъдови и не-сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT с ивабрадин трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT може да екзацерира при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вижте точка 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

Калий-изчерпващи диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): хипокалемията може да увеличи риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да предизвика брадикардия, крайната комбинация от хипокалемия 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 концентрациите на други субстрати на CYP3A4 (слаби, умерени и мощни инхибитори) в плазмата. 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 инхибиторите на CYP3A4 повишават концентрациите на ивабрадин в плазмата, докато индукторите ги понижават. Повишените концентрации на ивабрадин в плазмата може да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вижте точка 4.4).

Противопоказание за едновременна употреба

Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4, като азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), инхибитори на HIV протеазата (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон е противопоказано (вижте точка 4.3). Мощните инхибитори на CYP3A4 кетоназол (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно) увеличават 7- до 8-кратно средната концентрация на ивабрадин в плазмата.

Умерени инхибитори на CYP3A4: проучвания 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 честота с 5 удара/min. Едновременната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вижте 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 инхибитори на CYP3A4: едновременната употреба на ивабрадин с други умерени инхибитори на CYP3A4 (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.
- Индуктори на CYP3A4 : индукторите на CYP3A4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) може да понижат експозицията на ивабрадин и неговото действие. Едновременната употреба на лекарствени продукти индуктори на CYP3A4 може да наложи корекция на дозата на ивабрадин. Доказано е, че комбинацията от ивабрадин 10 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява AUC на ивабрадин наполовина. По време на лечение с ивабрадин приемът на жълт кантарион трябва да бъде ограничен.

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, ласидипин), дигоксин и варфарин. Освен това, не е настъпил клинично значим ефект на ивабрадин върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, ласидипин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин и върху фармакодинамиката на аспирин.

В основните клинични проучвания 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 II-рецепторни блокери, бета-блокери, диуретици, антагонисти на алдостерона, нитрати с кратко и дългодействие, инхибитори на HMG CoA редуктазата, фибрати, инхибитори на протонната помпа, перорални противодиабетци, аспирин 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 (вижте 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 (вижте точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че ивабрадин се екскретира в кърмата. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на кърмене (вижте точка 4.3).

Жени, които се нуждаят от лечение с ивабрадин, трябва да спрат да кърмат, да използват друг начин за хранене на тяхното дете.



Фертилитет

Проучванията при плъхове не са показали ефект върху фертилитета при мъжките и женските индивиди (вижте 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 пост-маркетинговия 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 (вижте точка 4.8). Възможната поява на такива 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.

Ивабрадин не повлиява способността за работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Ивабрадин е проучен в клинични проучвания обхващащи почти 45 000 участници.

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

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Следните нежелани реакции се съобщават по време на клинични проучвания и са представени по следната класификация за честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
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
		Замайване, вероятно свързано с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Нарушения на окото	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Неясно 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
		Предсърдно мъждене
	Нечести	Палпитации, надкамерни екстрасистоли
	Много редки	AV блок II степен, AV блок III степен Синдром на болния синус



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

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

Описание на избраните нежелани реакции

Светлинни феномени (фосфени) са били съобщени от 14,5% от пациентите, описани като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените може също да се опишат като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или двойно виждане (ретинална персистенция). Появата на фосфени е обикновено в първите два месеца от лечението, след което те може да се появяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени отзвучават по време на или след прекратяване на лечението, 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 лечението във връзка с фосфени.

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

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е било наблюдавано в 5,3% от пациентите, приемащи ивабрадин 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 пациентите, 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 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 национална система за съобщаване на нежелани реакции.



агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Тежката брадикардия трябва да бъде лекувана симптоматично в специализирани условия. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да бъде обсъдено 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: C01EB17.

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 интра-атриалното, 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 да бъдат понякога усетени от пациентите. Светлинните възприятия (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вижте точка 4.8).

Фармакодинамични ефекти

Основното фармакодинамично свойство на ивабрадин при човека е специфично доза-зависимо понижение на сърдечната честота. Анализът на редуциите на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който е в съответствие с намаления риск от тежка брадикардия под 40 удара/min (вижте точка 4.8).

При обичайните препоръчителни дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара/min 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 проводни времена или коригираните QT интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване LVEF между 30 и 45%) ивабрадин няма неблагоприятен ефект върху LVEF.



Клинична ефикасност и безопасност

Антиангинозната и антиишемичната ефикасност на ивабрадин е била проучена в пет двойно-слепи рандомизирани проучвания (три спрямо плацебо и по едно спрямо атенолол и амлодипин). Тези проучвания са включвали общо 4 111 пациенти с хронична стабилна стенокардия, от които 2 617 са получавали ивабрадин.

Те показват, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху проучваните 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 била установена в сравнително контролирано проучване спрямо атенолол: общата продължителност на физическото натоварване в момента на минимална концентрация в плазмата е нараснала с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиишемична полза от ивабрадин при пациенти на възраст 65 или повече години.

Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно 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 била 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 атенолол 50 mg еднократно дневно, 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 по-голяма ефикасност при максимума (3–4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1 277 пациенти, ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, е показал 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 достигане на 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 антиишемични ефекти на ивабрадин се свързват с доза-зависимо понижение на сърдечната честота и със значимо намаление на производението 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 понижение на сърдечната честота е било демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин минимум една година (n= 713). Не се наблюдава влияние върху стойностите на захар в кръвта или метаболизма на липидите.



Антиангинозната и антиисхемична ефикасност на ивабрадин се е запазила при диабетици (n=457) при профил на безопасност сравним с този в общата популация.

Масщабно проучване по отношение на изхода, 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 при първичния комбиниран краен резултат в групата на пациентите, лекувани 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 масщабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19 102 пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност (ЛКФИ > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е 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 при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,08, p=0,197). Съобщена е брадикардия при 17,9% в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин (2,1% в плацебо групата). Верапамил, дилтиазем или мощни CYP 3A4 инхибитори са били приемани от 7,1% от пациентите по време на проучването. Малко статистически значимо увеличение на ПСКТ е наблюдавано в предварително определена подгрупа от пациенти със стенокардия клас II по CCS или по-висок при включването (n=12 049) (честота на поява 3,4% срещу 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, p=0,018), но не в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас $\geq I$ по CCS (n=14286) (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, двойно сляпо, с плацебо-контролирани резултати изпитване, проведено при 6 505 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. Средната 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 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 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 (коефициент на риска: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – p<0,0001), установено до 3 месеца след започване на лечението. Понижаването на абсолютния риск е 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка се 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=3 241) n (%)	Плацебо (N=3 264) n (%)	Коефициент на риска [95% CI]	p-стойност
Първична съставна крайна точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Компоненти:				
– Сърдечносъдова 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
Други вторични крайни точки:				
– 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 сърдечносъдови 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 пол, клас по NYHA, исхемична или не-исхемична етиология на сърдечната недостатъчност и анамнеза за съпътстващ диабет или хипертония.

При подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута (n=4 150) 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 сърдечносъдова 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 пациенти, 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 специфични офталмологични проучвания, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (напр. електроретинограма, 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. Седемдесет и четири са получили ивабрадин (съотношение 2:1). Началната доза е била 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 като таблетка два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е показана в отворено рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е 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 (съотношение на шансовете: 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 нарастнала от 31,8% до 45,3% на M012 в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо групата. Има подобрение в класа по NYHA при 37,7% от пациентите, приемащи ивабрадин, спрямо 25,0% в плацебо групата. Тези подобрения не са били статистически значими.

Профилът на безопасност, след 1 година, е подобен на този, описан 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 сърдечносъдовата заболяемост и смъртност не са проучвани.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтен лекарствен продукт, съдържащ ивабрадин, във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на стенокардия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтен лекарствен продукт, съдържащ ивабрадин при деца на възраст от 0 до 6 месеца за лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

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 резорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с достигане на максимална концентрация в плазмата 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 резорбцията с приблизително 1 час и увеличава експозицията с 20–30%. Приемът на таблетката по време на хранене се препоръчва, за да се осигури интраиндивидуалните промени в експозицията (вижте точка 4.2).



Разпределение

Ивабрадин се свързва приблизително 70% с плазмените белтъци и равновесния обем на разпределение при пациенти е близък до 100 l. Максималната концентрация в плазмата след многократно приложение в препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV=29%). Средната равновесна концентрация в плазмата 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 концентрацията на субстратите на CYP3A4 в плазмата. Напротив, мощните инхибитори и индуктори може значително да засегнат концентрациите на ивабрадин в плазмата (вижте 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 пероралната доза се екскретира в непроменен вид в урината

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

- Старческа възраст: не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и C_{max}) между пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) или пациенти в напреднала възраст (≥ 75 години) и общата популация. (вижте. точка 4.2).
- Увреждане на бъбреците: 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 (вижте точка 4.2).
- Увреждане на черния дроб: при пациенти с увреждане на черния дроб в лека степен (Child Pugh стойност до 7) AUC на несвързания ивабрадин и главния активен метаболит са с около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална функция на черния дроб. Данните са недостатъчни, за да се направят изводи при пациенти с увреждане на черния дроб в умерена степен. Липсват данни при пациенти с увреждане на черния дроб в тежка степен (вижте 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 концентрациите на ивабрадин и S 18982 в плазмата за дози до 15–20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на концентрациите на ивабрадин в плазмата и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които може да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни CYP3A4 инхибитори, мо да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени CYP3A4 инхибитори (вижте точки 4.3, 4.4 и 4.5). Връзката 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 приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни животни са 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 свързани с увреждане на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризационно-активирани I_h токове в ретината, които са много сходни с I_f тока на сърдечния пейсмейкър.

Други дългосрочни проучвания с многократни дози и проучвания за карциногенност не са довели до разкриване на клинично значими 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

Ядро на таблетката

Безводна лактоза

Колоиден безводен силициев диоксид

Кроскармелза натрий (E468)

Бутилхидрокситолуол (E321)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E470b)

Жълт железен оксид (E 172)

Глицерол (E422)

Червен железен оксид (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистери от OPA/Al/PVC/ Al, блистери от PVC/PE/PVdC/Al
24 месеца.

HDPE бутилки



18 месеца

След първоначално отваряне използвайте в рамките на 6 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/Al/PVC/ Al

Опаковки от 14, 14 x 1, 28, 56, 56 x 1, 98, 112 филмирани таблетки.

Календарни опаковки от 28, 56, 98 филмирани таблетки.

Блистери от PVC/PE/PVdC/Al

Опаковки от 14, 14 x 1, 28, 56, 56 x 1, 98, 112 филмирани таблетки.

Календарни опаковки от 28, 56, 98 филмирани таблетки.

Опаковка от HDPE със защитена от деца капачка от PP, съдържаща сушител (силикагел).

Опаковки по 56, 98, 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Viatis Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart, Dublin 15

DUBLIN

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ивабрадин Виатрис 5 mg филмирани таблетки - Рег. № 20160420

Ивабрадин Виатрис 7,5 mg филмирани таблетки - Рег. № 20160421

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

Дата на първо разрешаване: 19.12.2016 г.

Дата на последно подновяване: 16.02.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

