

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АПРЕДОНАВ 5 mg филмирани таблетки
APREDONAV 5 mg film-coated tablets
АПРЕДОНАВ 7,5 mg филмирани таблетки
APREDONAV 7.5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20190062/63
Разрешение №
ВГ/МА/МР - 63197-98, 31-07-2023
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

АПРЕДОНАВ 5 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество с известно действие: 62,61 mg безводна лактоза.

АПРЕДОНАВ 7,5 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество с известно действие: 93,915 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

АПРЕДОНАВ 5 mg филмирани таблетки

Розово-оранжева, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от двете страни, с размер на ядрото 8,5 mm x 4 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

АПРЕДОНАВ 7,5 mg филмирани таблетки

Розово-оранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка гладка от двете страни, с диаметър на ядрото 7 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 (уд./ мин.). Ивабрадин е показан:

- при възрастни, които имат непоносимост или при които е противопоказана употребата на бета-блокери
- или в комбинация с бета-блокери при пациенти, при които не е постигнат достатъчен контрол при 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 възрастни пациенти в синусов ритъм и чиято сърдечна честота е ≥ 75 уд./ мин., в комбинация със стандартно лечение, включващо 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

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Препоръчва се решението за започване на лечението или титриране на дозата да бъде взето при наличие на поредица от измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване.

Началната доза ивабрадин не трябва да превишава 5 mg два пъти дневно при пациенти на възраст под 75 години. При пациенти, които приемат 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно, след три до четири седмици лечение, ако пациентът все още проявява симптоми, ако началната доза се понася добре и, ако сърдечната честота в покой се запазва над 60 уд./ мин., дозата може да се повиши до следващата по-висока доза. Поддържащата доза не трябва да превишава 7,5 mg два пъти дневно.

Ако няма подобрение на симптомите на стенокардия в рамките на 3 месеца след започване на лечението, лечението с ивабрадин трябва да се преустанови.

В допълнение, трябва да се обмисли преустановяване на лечението, ако е налице само ограничен симптоматичен отговор и когато няма клинично значимо понижение на сърдечната честота в покой в рамките на три месеца.

Ако по време на лечението сърдечната честота се понижи до под 50 уд./ мин. в покой, или пациентът изпита симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония,



дозата трябва да бъде постепенно намалена, включително най-ниската доза от 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). След понижаване на дозата сърдечната честота трябва да бъде проследявана (вижте точка 4.4). Лечението трябва да бъде преустановено, ако сърдечната честота се запази под 50 уд./ мин. или симптомите на брадикардия продължат независимо от понижаването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Лечението трябва да бъде започнато само при пациент със стабилна сърдечна недостатъчност. Препоръчва се лекуващият лекар да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност. Обичайната препоръчителна начална доза ивабрадин е 5 mg два пъти дневно. Две седмици след началото на лечението дозата може да бъде повишена до 7,5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота в покой се запази над 60 уд./ мин., или да бъде понижена до 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg), ако сърдечната честота в покой се запази под 50 уд./ мин. или в случай на симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 уд./ мин., трябва да се поддържа доза от 5 mg два пъти дневно. Ако по време на лечение сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 уд./ мин. или пациентът изпита симптоми, свързани с брадикардия, дозата трябва да бъде постепенно понижена до следващата по-ниска доза при пациентите, които приемат 7,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно. Ако сърдечната честота в покой се повиши трайно над 60 уд./ мин., дозата може да бъде титрирана до следващата по-висока доза при пациенти, които приемат 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно.

Лечението трябва да бъде преустановено, ако сърдечната честота се запази под 50 уд./ мин. или симптомите на брадикардия продължат (вижте точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти на възраст 75 години и повече трябва да се обмисли по-ниска начална доза (2,5 mg два пъти дневно, т.е. половин таблетка от 5 mg два пъти дневно) преди титриране, ако е необходимо.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс над 15 ml/min (вижте точка 5.2).

Няма налични данни при пациенти с креатининов клирънс под 15 ml/min. Поради това ивабрадин трябва да се използва с внимание при тази популация.

Чернодробно увреждане



Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Необходимо е внимание, когато ивабрадин се прилага при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ивабрадин е противопоказан при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е проучен при тази популация и се очаква голямо повишение в системната експозиция (вижте точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивабрадин при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни за лечение на хронична сърдечна недостатъчност са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

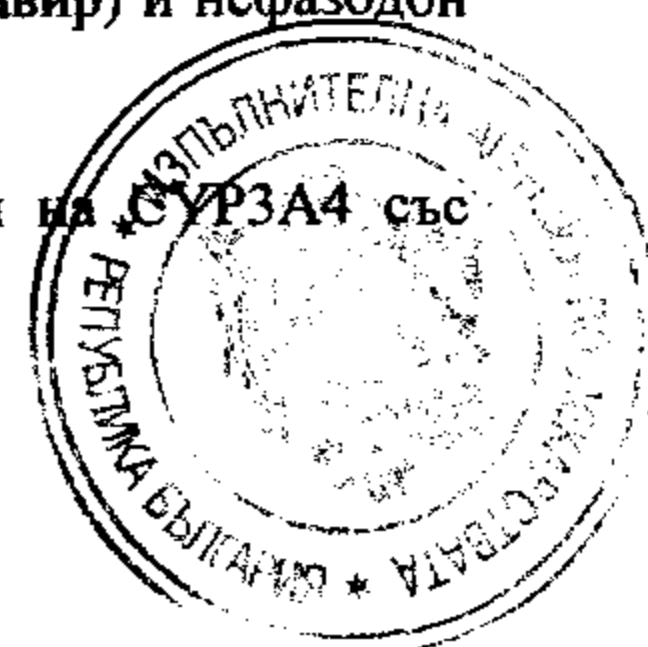
Няма налични данни за симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата два пъти дневно, т.е. един път сутрин и един път вечер по време на хранене (вижте 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 уд./мин. преди лечение
- Кардиогенен шок
- Остър инфаркт на миокарда
- Тежка хипотония (< 90/50 mmHg)
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Синдром на болния синусов възел
- Сино-атриален блок
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечната честота е определена основно от пейсмейкъра)
- Нестабилна стенокардия
- AV-блок 3-та степен
- Комбинация с мощни инхибитори на цитохром P450 3A4 като азолови антимиотици (кетконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), ХИВ протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вижте точки 4.5 и 5.2)
- Комбинация с верапамил или дилтиазем, които са умерени инхибитори на CYP3A4 със свойство да понижават сърдечната честота (вижте точка 4.5)



- Бременност, кърмене и жени с детероден потенциал, които не използват подходящи методи на контрацепция (вижте точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Липса на полза за 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 за клиничния изход по отношение на сърдечно-съдовата система, например инфаркт на миокарда или сърдечно-съдова смърт (вижте точка 5.1).

Измерване на сърдечната честота

Предвид факта, че сърдечната честота може да варира съществено във времето, трябва да се обмисли извършването на поредица от измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване, когато се определя сърдечната честота в покой преди започване на лечение 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, особено когато сърдечната честота се понижи под 50 уд./ мин. или след понижаване на дозата (вижте точка 4.2).

Сърдечни аритмии

Ивабрадин не е ефективен при лечение или превенция на сърдечни аритмии и вероятно губи своята ефикасност при поява на тахиаритмия (например камерна или надкамерна тахикардия).

Поради това, ивабрадин не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или друг вид сърдечни аритмии, които пречат на функцията на синусовия възел.

При пациенти, лекувани с ивабрадин, рискът от развиване на предсърдно мъждене е повишен (вижте точка 4.8). Предсърдното мъждене се среща по-често при пациенти, които приемат съвместно амиодарон или мощни антиаритмици клас I. Препоръчва се регулярно клинично проследяване на пациентите, лекувани с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), което трябва да включва също ЕКГ проследяване, ако е клинично показано (например в случай на обострена стенокардия, палпитации, неравномерен пулс).

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

Ако по време на лечението се появи предсърдно мъждене, съотношението полза/ риск от лечението с ивабрадин трябва да бъде внимателно преоценено.

Пациентите с хронична сърдечна недостатъчност с дефекти на интравентрикуларната проводимост (ляв бедрен блок, десен бедрен блок) и вентрикуларна диссинхрония трябва да бъдат проследявани отблизо.



Употреба при пациенти с AV блок 2-ра степен

Ивабрадин не се препоръчва при пациенти с AV блок 2-ра степен.

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

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

Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 уд./ мин. или пациентът изпита симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно понижена или лечението трябва да бъде преустановено, ако сърдечната честота се запази под 50 уд./ мин. или симптомите на брадикардия продължат (вижте точка 4.2).

Комбинация с блокери на калциевите канали

Съвместната употреба на ивабрадин с понижавачи сърдечната честота блокери на калциевите канали като верапамил и дилтиазем е противопоказана (вижте точки 4.3 и 4.5). Досега не са повдигани въпроси относно безопасността на комбинацията от ивабрадин и нитрати и дихидропиридинови блокери на калциевите канали като амлодипин. Не е установена допълнителна ефикасност на ивабрадин в комбинация с дихидропиридинови блокери на калциевите канали (вижте точка 5.1).

Хронична сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност трябва да е стабилна преди обмисляне на лечение с ивабрадин. Ивабрадин трябва да се използва с внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA функционален клас IV, тъй като данните при тази популация са ограничени.

Инсулт

Не се препоръчва употребата на ивабрадин след инсулт, тъй като няма налични данни в такива ситуации.

Зрителна функция

Ивабрадин повлиява функцията на ретината. Няма данни за токсичен ефект върху ретината от дългосрочно лечение с ивабрадин (вижте точка 5.1). Трябва да се обмисли преустановяване на лечението, ако се появи неочаквано влошаване на зрителната функция. При пациенти с пигментозен ретинит е необходимо повишено внимание.

Пациенти с хипотония



Налични са ограничени данни при пациенти с лека до умерена хипотония и поради това ивабрадин трябва да се използва 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

Няма доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм, когато при пациенти, лекувани с ивабрадин е иницирана фармакологична кардиоверсия. Въпреки това, поради липса 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, които удължават QT интервала

Употребата на ивабрадин при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти, които удължават QT интервала трябва да се избягва (вижте точка 4.5). Ако такава комбинация е необходима, тогава се налага кардиологично проследяване отблизо.

Понижаването на сърдечната честота, причинено от ивабрадин, може да засили удължаването на QT интервала, което може да причини тежки аритмии, в частност полиморфна камерна тахикардия (*Torsade de pointes*).

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

При промяна на лечението при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане трябва да бъде проследявано на подходящи интервали (вижте точка 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Съвместната употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, които удължават QT интервала

- Сърдечно-съдови лекарствени продукти, които удължават QT интервала (например хинидин, дизопирамид, бепредил, соталол, ибутилид, амиодарон).



- Несърдечно-съдови лекарствени продукти, които удължават QT интервала (например пимозид, зипрасидон, сертиндол, мефлокин, халофантрин, пентамидин, цизаприд, еритромицин интравенозно).

Съвместното приложение на сърдечно-съдови и несърдечно-съдови лекарствени продукти, които удължават QT интервала, с ивабрадин трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT интервала може да се влоши при понижаване на сърдечната честота. Ако комбинацията е необходима, тогава се налага сърдечно проследяване отблизо (вижте точка 4.4).

Съвместната употреба изисква повишено внимание

Изчерпващи калия диуретици (тиазидни диуретици и бримкови диуретици):

Хипокалиемията може да повиши риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да причини брадикардия, крайната комбинация от хипокалиемия и брадикардия е предразполагащ фактор за отключване на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT интервал, независимо дали е вроден или предизвикан от вещество.

Фармакокинетични взаимодействия

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е изключително слаб инхибитор на този цитохром. Доказано е, че ивабрадин не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други CYP3A4 субстрати (слаби, умерени и силни инхибитори). CYP3A4 инхибиторите и индукторите имат склонност да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват неговите метаболизъм и фармакокинетика в клинично значима степен. При проучвания за 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 (вижте точка 4.4).

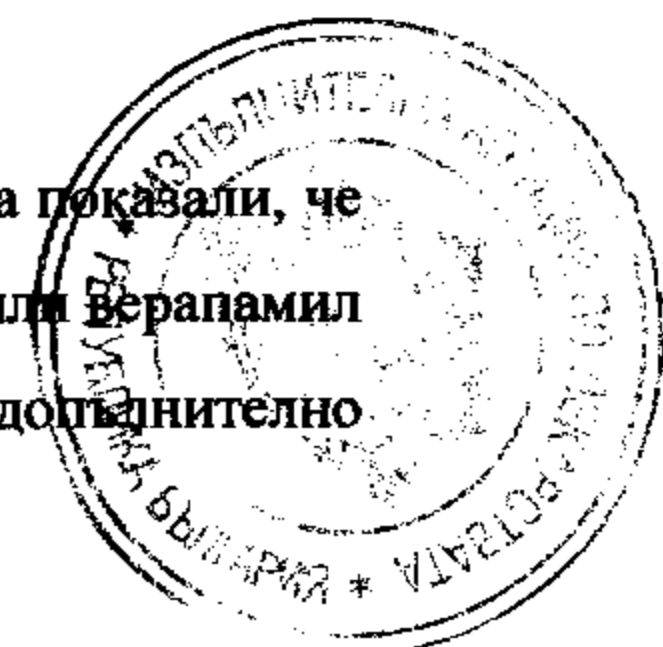
Противопоказание за съвместна употреба

Мощни CYP3A4 инхибитори

Съвместната употреба на мощни CYP3A4 инхибитори като азолови противогъбични средства (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (klarитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), ХИВ-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон е противопоказана (вижте точка 4.3). Мощните CYP3A4 инхибитори кетоназол (200 mg веднъж дневно) и йозамицин (1 g два пъти дневно) повишават средната плазмена експозиция на ивабрадин 7-8 пъти.

Умерени CYP3A4 инхибитори

Проучвания за специфично взаимодействие при здрави доброволци и пациенти са показали, че комбинацията от ивабрадин с понижаващия сърдечната честота агент дилтиазем или верапамил води до повишена експозиция на ивабрадин (2-3-кратно повишение на AUC) и допълнително



понижаване на сърдечната честота с 5 уд./ мин.. Съвместната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вижте точка 4.3).

Съвместната употреба не се препоръчва

Сок от грейпфрут: експозицията на ивабрадин се повишава 2-кратно след съвместен прием на сок от грейпфрут. Поради това, приемът на сок от грейпфрут трябва да бъде избягван.

Съвместната употреба изисква повишено внимание

Умерени CYP3A4 инхибитори

Съвместната употреба на ивабрадин с други умерени CYP3A4 инхибитори (например флуконазол) може да се обмисли при начална доза от 2,5 mg два пъти дневно и ако сърдечната честота в покой е над 70 уд./ мин., с проследяване на сърдечната честота.

CYP3A4 индуктори

CYP3A4 индукторите (например рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Nuregicum perforatum* [жълт кантарион]) могат да понижат експозицията и активността на ивабрадин. Съвместната употреба на индуциращи CYP3A4 лекарствени продукти може да изисква адаптиране на дозата на ивабрадин. Комбинацията от 10 mg ивабрадин два пъти дневно и жълт кантарион доказано понижава AUC на ивабрадин наполовина. Приемът на жълт кантарион трябва да бъде ограничен по време на лечението с ивабрадин.

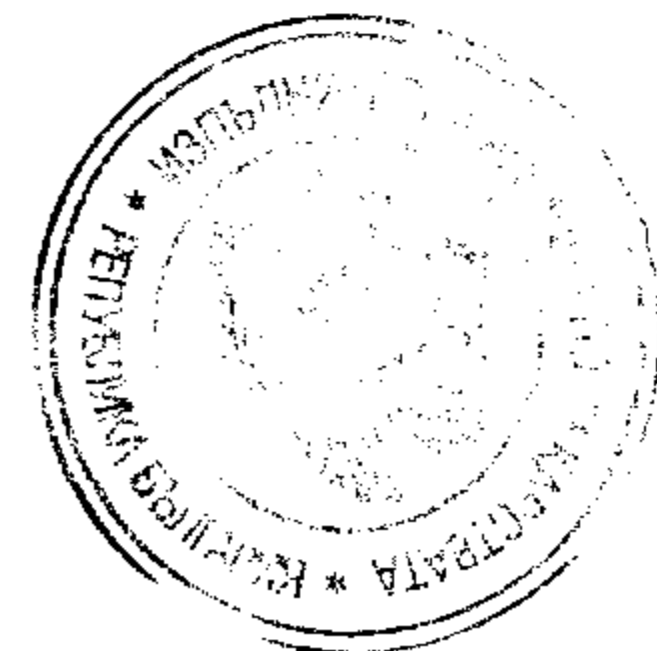
Съвместна употреба с други продукти

Проучвания за специфични взаимодействия са показали клинично значими ефекти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ивабрадин на следните лекарствени продукти: инхибитори на протонната помпа (омепразол, ланзопразол), силденафил, HMG CoA-редуктазни инхибитори (симвастатин), дихидропиридинови блокери на калциевите канали (амлодипин, ласипидин), дигоксин и варфарин. В допълнение, няма клинично значим ефект на ивабрадин върху фармакокинетиката на симвастатин, амлодипин, ласипидин, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин и върху фармакодинамиката на аспирин.

В пивотни клинични изпитвания фаза III следните лекарствени продукти рутинно са прилагани съвместно с ивабрадин без доказателства за проблеми с безопасността: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-II антагонисти, бета-блокери, диуретици, антиалдостеронови агенти, бързо- и дългодействащи нитрати, HMG CoA-редуктазни инхибитори, фибрати, инхибитори на протонната помпа, перорални антидиабетни продукти, аспирин и други противосъсирващи лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи методи за контрацепция по време на лечението (вижте точка 4.3).

Бременност

Няма данни или данните за употребата на ивабрадин при бременни жени са ограничени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Тези проучвания показват ембриотоксични и тератогенни ефекти (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременността (вижте точка 4.3).

Кърмене

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

Жените, които се нуждаят от лечение с ивабрадин, трябва да преустановят кърменето и да изберат друг начин за хранене на детето си.

Фертилитет

Проучванията при плъхове не показват ефект върху фертилитета при мъжките и женските (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ивабрадин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за работа с машини.

Специфично проучване за оценка на възможното въздействие на ивабрадин върху способността за шофиране при здрави доброволци не показва нарушение на способността за шофиране. Въпреки това, в постмаркетинговия опит са съобщавани случаи на нарушена способност за шофиране поради зрителни симптоми. Ивабрадин може да причини преходни светлинни възприятия, които се състоят основно 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 има промяна в интензитета на светлината, особено при шофиране през нощта.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

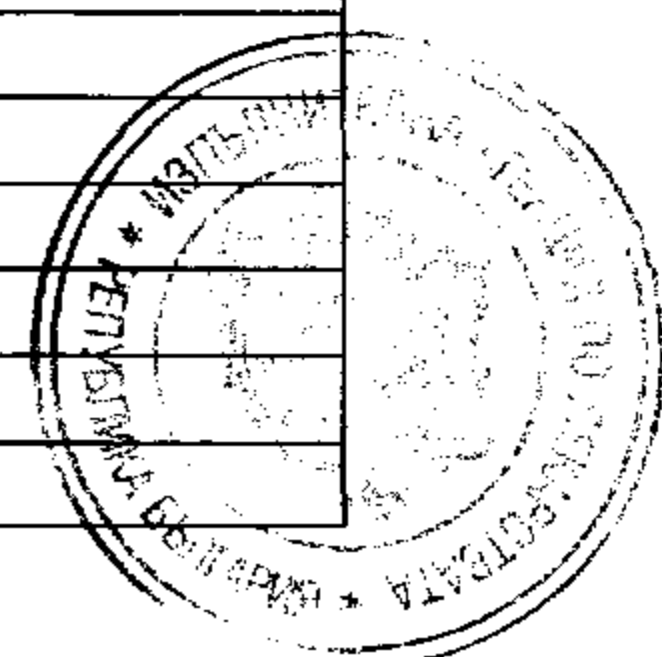


Най-често съобщаваните нежелани реакции при ивабрадин са светлинни феномени (фосфени) (14.5%) и брадикардия (3.3%). Те са дозозависими и свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на клиничните изпитвания и са подредени, като са използвани следните категории 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).

Система Орган Клас	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, основно през първия месец от лечението
		Замаяност, вероятно свързана с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Очни нарушения	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено зрение
	Нечести*	Диплопия Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия
		AV блок 1-ва степен (удължен PQ интервал при ЕКГ)
		Камерни екстрасистоли
		Предсърдно мъждене
	Нечести	Палпитации, надкамерни екстрасистоли Удължен QT интервал при ЕКГ
Много редки	AV блок 2-ра степен, AV блок 3-та 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
		Болка в корема*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиоедем
		Обрив



	Редки*	Еритема
		Пруритус
		Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми
Нарушения бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, вероятно свързана с брадикардия
		Умора, вероятно свързана с брадикардия
	Редки*	Прималвяване, вероятно свързано с брадикардия

*Честота на нежелани събития от спонтанни съобщения, изчислена при клинични изпитвания

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Светлинни феномени (фосфени) са съобщавани при 14,5% от пациентите, описани като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се отключват от внезапни промени в интензитета на светлината. Фосфените могат също да бъдат описани като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или двойно виждане (ретинална персистенция). Появата на фосфени обичайно се случва през първите два месеца от лечението, след което те могат да се проявяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лек до умерен интензитет. Всички фосфени преминават по време на или след лечението, като по-голямата част от тях (77,5%) отшумяват 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 съобщавана при 3,3% от пациентите, особено през първите 2 до 3 месеца от лечението. 0,5% от пациентите са получили тежка брадикардия 40 или по-малко удара/минута.

В проучването SIGNIFY предсърдно мъждене е наблюдавано при 5,3% от пациентите, които приемат ивабрадин, в сравнение с 3,8% в групата на плацебо. В сборни анализи на всички двойнослепи контролирани клинични изпитвания Фаза II/III с продължителност поне 3 месеца, обхващащи повече от 40 000 пациента, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% при пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с 4,08% при контролите, което съответства на коефициент на риска от 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

В проучването SHIFT повече пациенти са имали епизоди на повишено кръвно налягане по време на лечение с ивабрадин (7,1%) в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (6,1%). Тези епизоди се появяват най-често скоро след промяна на лечението на кръвното налягане, преходни са и не повлияват лечебния ефект на ивабрадин.



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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Овладяване на симптомите

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.

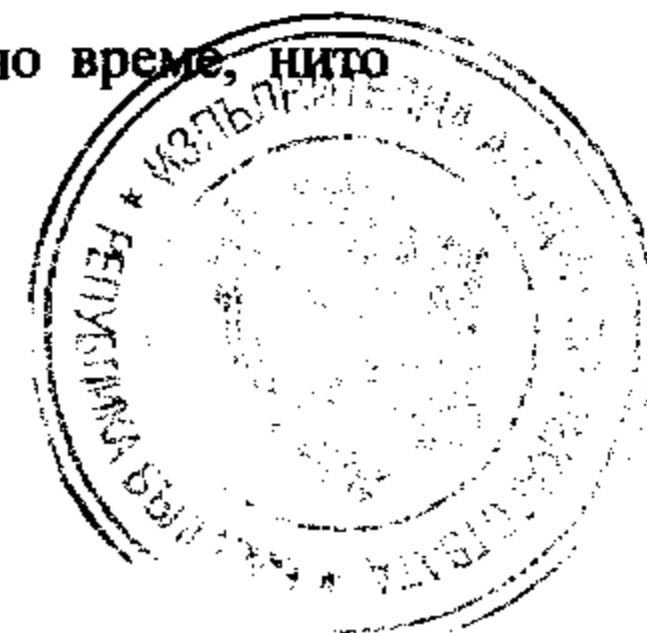
5. ФАРМОКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

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, което действа чрез селективно и специфично инхибиране на електрическия I_f поток на сърдечния пейсмейкър, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота. Сърдечните ефекти са специфични за синусовия възел без ефекти върху интраартериалното, атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време, нито върху миокардния контрактилитет или камерната реполяризация.



Ивабрадин може също да взаимодейства с електрическият 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 (например бърза промяна в яркостта) частичната експозиция на I_h от ивабрадин засилва светлинните феномени, които понякога могат да бъдат изпитани от пациентите. Светлинните феномени (фосфени) се описват като преходно увеличаване на яркостта в ограничени зони на зрителното поле (вижте точка 4.8).

Фармакодинамични ефекти

Основното фармакодинамично свойство на ивабрадин при хора е специфичното дозозависимо понижаване на сърдечната честота. Анализът на пониженията на сърдечната честота при дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който съответства на понижен риск от тежка брадикардия под 40 уд./мин. (вижте точка 4.8).

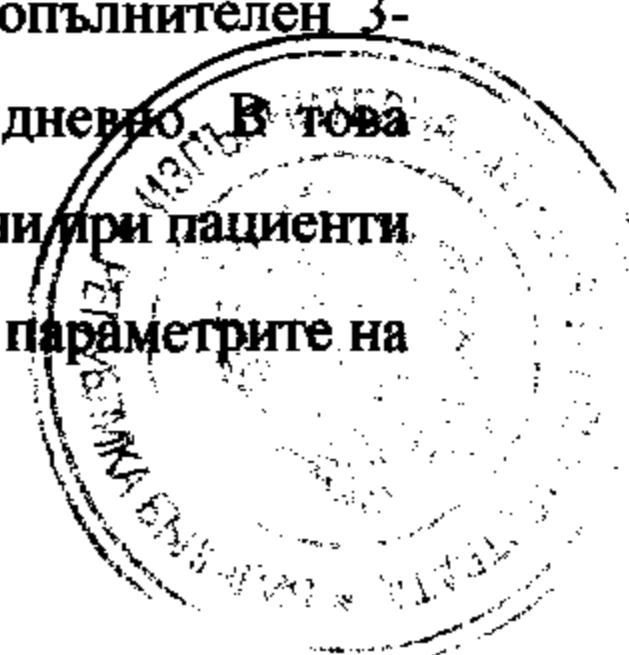
При обичайните препоръчителни дози понижението на сърдечната честота е с приблизително 10 уд./мин. в покой и при физическо натоварване. Това води до понижаване на сърдечното натоварване и консумация на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- при клинични електрофизиологични проучвания ивабрадин не оказва влияние върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време или коригираните QT интервали;
- при пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна изтлаксваща фракция (LVEF) между 30 и 45%) ивабрадин няма неблагоприятен ефект върху LVEF.

Клинична ефикасност и безопасност

Антиангинозната и антиишемичната активност на ивабрадин са проучени при пет двойнослепи рандомизирани изпитвания (три спрямо плацебо и по едно спрямо атенолол и амлодипин). Тези изпитвания обхващат общо 4 111 пациента с хронична стабилна стенокардия, от които 2 617 са получавали ивабрадин.

Ивабрадин 5 mg два пъти дневно е показал ефективност при изпитваните параметри за натоварване в рамките на 3 до 4 седмици от лечението. Ефикасността е потвърдена при 7,5 mg два пъти дневно. По-специално, допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е установена в сравнително контролирано проучване спрямо атенолол: общата продължителност на физическото натоварване е била увеличена около 1 минута след един месец лечение с 5 mg два пъти дневно и допълнително подобрена с приблизително 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. В това проучване антиангинозните и антиишемичните ползи от ивабрадин са потвърдени при пациенти на 65 години или повече. Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно върху параметрите на



теста за 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 постоянна във всички проучвания и е свързана с понижение на ангинозните пристъпи с около 70%. При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова активност.

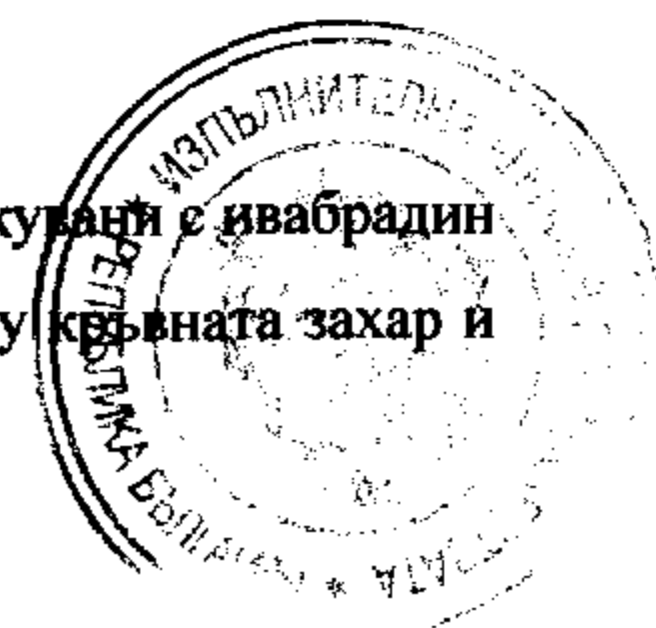
При рандомизирано плацебо контролирано проучване, обхващащо 889 пациента, ивабрадин, добавен към 50 mg атенолол веднъж дневно е показал допълнителна ефикасност при всички параметри на стрес-теста в края на дозовия интервал на лекарствената активност (12 часа след перорален прием).

При рандомизирано плацебо контролирано проучване, обхващащо 725 пациента, ивабрадин не е показал допълнителна ефикасност, когато е добавен към 10 mg амлодипин веднъж дневно в края на дозовия интервал на лекарствената активност (12 часа след перорален прием), но е показал допълнителна ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

При рандомизирано плацебо контролирано проучване, обхващащо 1277 пациента, ивабрадин демонстрира статистически значима допълнителна ефикасност по отношение отговора към лечението (дефиниран като понижение с най-малко 3 ангинозни пристъпа на седмица и/ или повишение на времето до достигане на ST депресия от 1 mm с най-малко 60 секунди по време на стрес-теста с бягаща пътека), когато е добавен към 5 mg амлодипин веднъж дневно или 30 mg нифедипин GITS веднъж дневно при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием на ивабрадин) в рамките на 6-седмичен период на лечение (OR = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ивабрадин не показва допълнителна ефикасност върху вторичните крайни точки на параметрите на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност, но показва допълнителна ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием на ивабрадин).

Ефикасността на ивабрадин се запазва изцяло през 3- или 4-месечния период на лечение при изпитванията за ефикасност. Няма данни за развитие на фармакологичен толеранс (загуба на ефикасност) по време на лечението, нито за рефункционален феномен след рязко преустановяване на лечението. Антиангинозните и антиисхемичните ефекти на ивабрадин се свързват с дозозависими понижения на сърдечната честота и със значимо понижение на съотношението честота/ налягане (сърдечна честота x систолично кръвно налягане) в покой и при физическо натоварване. Ефектите върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление са били минимални и без клинично значение.

Трайно понижение на сърдечната честота е демонстрирано при пациенти, лекувани с ивабрадин в продължение на поне една година (n = 713). Не е наблюдаван ефект върху кръвната захар и липидния метаболизъм.



Антиангинозната и антиисхемичната ефикасност на ивабрадин се запазват при пациенти с диабет (n = 457) при сходен профил на безопасност с този в общата популация.

Проведено е мащабно проучване на заболяемост-смъртност BEAUTIFUL при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (LVEF<40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е бил комбинация от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация при отключване или влошаване на сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлики в честотата на първичния комбиниран краен резултат в групата на ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин:плацебо 1,00, p=0,945).

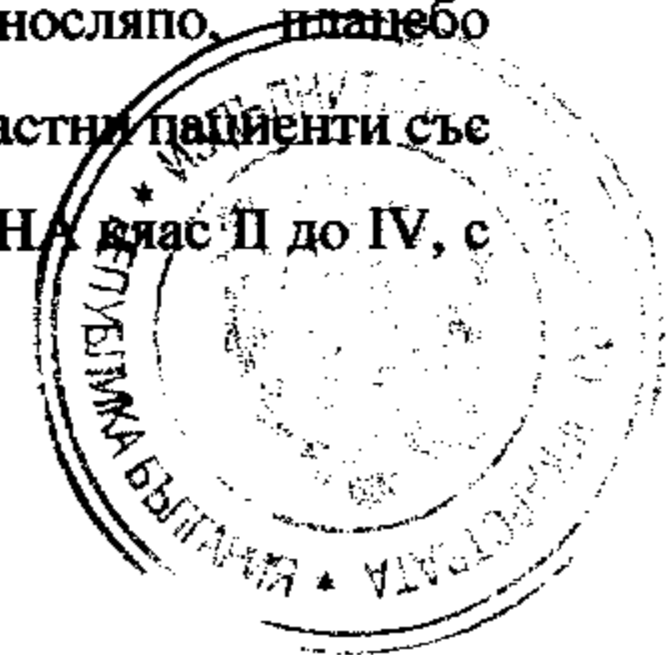
При post-hoc подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия при рандомизация (n = 1 507), не са установени сигнали, свързани с безопасността по отношение на сърдечно-съдовата смърт, хоспитализацията при остър инфаркт на миокарда и сърдечната недостатъчност (ивабрадин 12,0% спрямо плацебо 15,5%, p=0,05).

Проведено е мащабно проучване на заболяемост-смъртност SIGNIFY при 19 102 пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност (LVEF > 40%) на фона на оптимално лечение. Използвана е по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно при възраст \geq 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил комбинация от сърдечно-съдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлики в честотата на първичната комбинирана крайна точка (ПККТ) в групата на ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин/ плацебо 1,08, p=0,197). Брадикардия е съобщавана при 17,9% от пациентите в групата на ивабрадин (2,1% в плацебо групата). По време на проучването 7,1% от пациентите са приемали верапамил, дилтиазем или силни инхибитори на СYP3A4.

Малко статистически значимо повишение на ПККТ е наблюдавано при предварително определена подгрупа пациенти със стенокардия клас II или по-висок по CCS при включването (n=12049) (честота на поява 3,4% спрямо 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/ плацебо 1,18, p=0,018), но не и в подгрупата на общата 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 е обяснява изцяло тези изводи.

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване на заболяемост-смъртност, обхващащо 6 505 възрастни пациенти със стабилна хронична исхемична болест на сърцето (ИБС) (за \geq 4 седмици), NYHA клас II до IV, с



намалена левокамерна функция на изтласкване (LVEF \leq 35%) и сърдечна честота в покой \geq 70 уд./ мин..

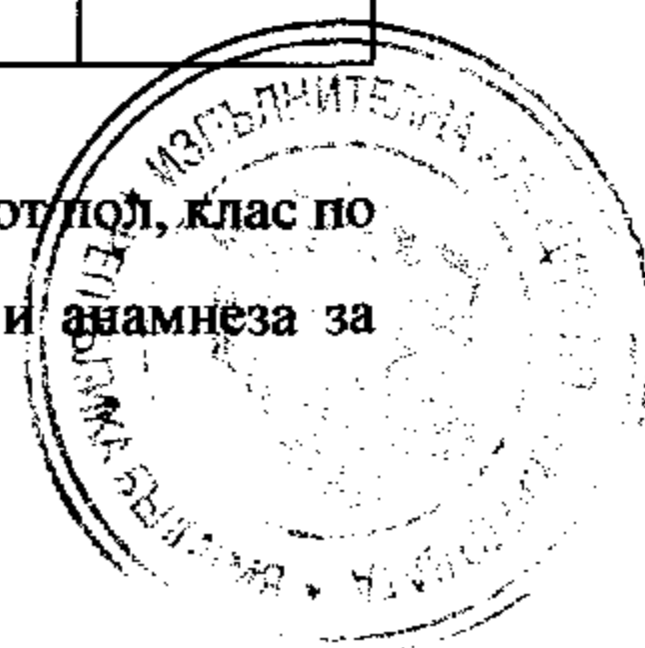
Поциентите са получавали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), ACE инхибитори и/ или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антиалдостеронови агенти (60%). В групата на ивабрадин 67% от пациентите са лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на проследяване е била 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин се свързва със средно понижаване на сърдечната честота от 15 уд./ мин. спрямо изходното ниво от 80 уд./ мин.. Разликата в сърдечната честота между рамената на ивабрадин и плацебо е била 10,8 уд./ мин. на 28-ия ден, 9,1 уд./ мин. на 12-ия месец и 8,3 уд./ мин. на 24-ия месец.

Проучването е показало клинично и статистически значимо понижаване на относителния риск с 18% в честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт и хоспитализация за влошаване на сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,82, 95%CI [0,75;0,90] – $p < 0,0001$), установено в рамките на 3 месеца от започване на лечението. Абсолютният риск се понижава с 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка са изведени основно от крайната точка за сърдечна недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (понижен абсолютен риск с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (понижен абсолютен риск с 1,1%).

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

	Ивабрадин (N=3241) n (%)	Плацебо (N=3264) 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:				
- сърдечно-съдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- хоспитализация поради влошаване на сърдечна недостатъчност	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Други вторични крайни точки:	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- обща смъртност	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- смърт поради сърдечна недостатъчност	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- общ брой хоспитализации - хоспитализации поради сърдечно-съдови причини	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Понижението на първичната крайна точка е наблюдавано постоянно, независимо от пол, клас по NYHA, исхемична или неисхемична етиология на сърдечната недостатъчност и анамнеза за съпътстващ диабет или хипертония.



В подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 уд./ мин. ($n=4150$) е наблюдавано по-голямо намаление 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] – $p=0,0166$). В тази подгрупа пациенти профилът на безопасност на ивабрадин е в съответствие с този в общата популация.

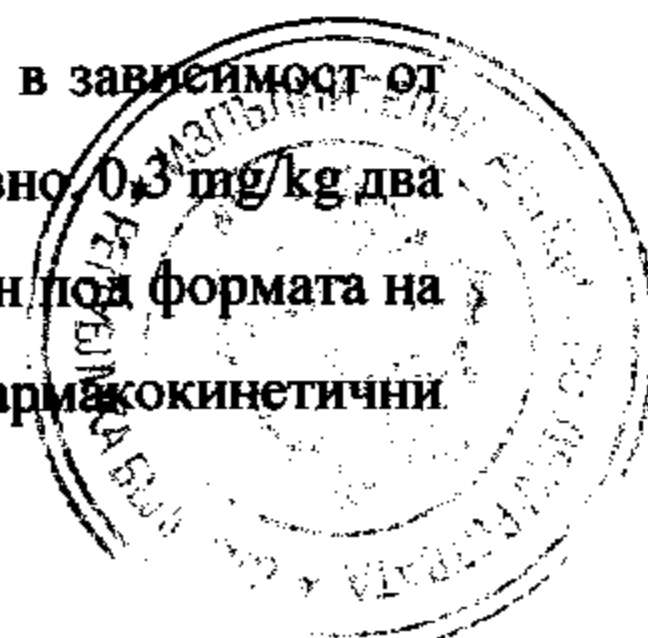
Значим ефект е наблюдаван върху първичната съставна крайна точка в общата група пациенти, които са получавали лечение с бета-блокери (коефициент на риска: 0,85, 95%CI [0,76;0,94]). В подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 уд./ мин. и на препоръчителната таргетна доза бета-блокери не е наблюдавана статистически значима полза върху първичната съставна крайна точка (коефициент на риска: 0,97, 95%CI [0,74;1,28]) и другите вторични крайни точки, включително хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (коефициент на риска: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) или смърт поради сърдечна недостатъчност (коефициент на риска: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

Налице е значително подобрене на класа по NYHA спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са с подобро състояние спрямо 776 (24%) от пациентите на плацебо ($p=0.001$).

При рандомизирано, плацебо контролирано проучване, обхващащо 97 пациента, данните, събрани при специфични офталмологични прегледи, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (например електроретинограма, статични и кинетични зрителни полета, цветно зрение, зрителна острота), при пациенти, лекувани с ивабрадин за хронична стенокардия за период от повече от 3 години, не показват ретинална токсичност.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване, обхващащо 116 педиатрични пациента (17 на възраст 6-12 месеца, 36 на възраст 1-3 години и 63 на възраст 3-18 години) с ИБС и дилатативна кардиомиопатия (ДКМ) на фона на оптимално основно лечение. 74 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 съответно 0,2 mg/kg два пъти дневно, 0,3 mg/kg два пъти дневно и 15 mg два пъти дневно. При това проучване ивабрадин е приеман под формата на перорален течен разтвор или таблетка два пъти дневно. Отсъствието на фармакокинетични



разлики между двете форми е доказано при отворено, рандомизирано, кръстосано проучване в два периода, обхващащо 24 здрави възрастни доброволци.

Постигнато е понижение на сърдечната честота с 20% без брадикардия при 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин спрямо 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмица (съотношение на шансовете: $E = 17,24$, 95% CI [5,91; 50,30]).

Средните дози ивабрадин, които позволяват да се постигне 20% понижение на сърдечната честота са били $0,13 \pm 0,04$ 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 съответно в подгрупите 1-3 години, 3-18 години и <40 kg и 3-18 години и ≥ 40 kg.

Средно LVEF се е повишила от 31,8% до 45,3% на M012 в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо групата. Наблюдавано е подобрене в класа по NYHA при 37,7% от пациентите на ивабрадин спрямо 25,0% в плацебо групата. Тези подобрения нямат статистическа значимост.

Профилът на безопасност над 1 година е сходен с този, описан при възрастни пациенти с ИБС.

Дългосрочните ефекти на ивабрадин върху растежа, пубертета и общото развитие, както и дългосрочната ефикасност на лечението с ивабрадин в детска възраст за понижаване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност не са проучени.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с ивабрадин във всички подгрупи на педиатричната популация лечение на стенокардия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с ивабрадин при деца на възраст от 0 до 6 месеца за лечение 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 е S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин е идентифициран като основния активен метаболит при хора.

Абсорбция и бионаличност

Ивабрадин се абсорбира бързо и почти изцяло след перорално приложение, а пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на около 1 час 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 повишава плазмената експозиция с 20 до 30%. Прием на таблетките по време на хранене се препоръчва, за да се намали интериндивидуалната вариабилност на експозицията (вижте точка 4.2).

Разпределение

Ивабрадин се свързва с плазмените протеини приблизително 70%, а обемът на разпределение при пациенти е близък до 100 l. Максималната плазмена концентрация след хронично приложение при препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV=29%). Средната плазмена концентрация в стабилно състояние е 10 ng/ml (CV=38%).

Биотрансформация

Ивабрадин се метаболизира предимно в черния дроб и червата само чрез оксидация с цитохорм P450 3A4 (CYP3A4). Основният активен метаболит е N-дезметилираният дериват (S 18982) с експозиция около 40% от тази на изходното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит включва също CYP3A4. Ивабрадин има слаб афинитет към CYP3A4, не показва клинично значими CYP3A4 индукция или инхибиране и поради това е малко вероятно да промени метаболизма или плазмените концентрации на CYP3A4 субстратите. Напротив, мощните инхибитори и индуктори могат значимо да повлияят плазмените концентрации на ивабрадин (вижте точка 4.5).

Елиминиране

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот от 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот от 11 часа. Общият клирънс е около 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 екскретират в непроменен вид в урината.

Линейност/ нелинейност

Кинетиката на ивабрадин е линейна в диапазона на перорално дозиране от 0,5 – 24 0.5 – 24 mg.

Специални популации

-Пациенти в старческа възраст

Не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и C_{max}) между възрастни пациенти (≥ 65 години) или пациенти в старческа възраст (≥ 75 години) и общата популация (вижте точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане (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 неговия основен метаболит S 18982 (вижте точка 4.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (резултат по Child Pugh скалата до 7) AUC на несвързания ивабрадин и основния активен метаболит са били около 20% по-високи отколкото при субекти с нормална чернодробна функция. Данните не са достатъчни, за да се направят изводи при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Няма налични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вижте точки 4.2 и 4.3).

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на ивабрадин при педиатрични пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до 18 години е сходен с фармакокинетиката, описана при възрастни, когато се прилага схемата на титриране въз основа на възрастта и теглото.

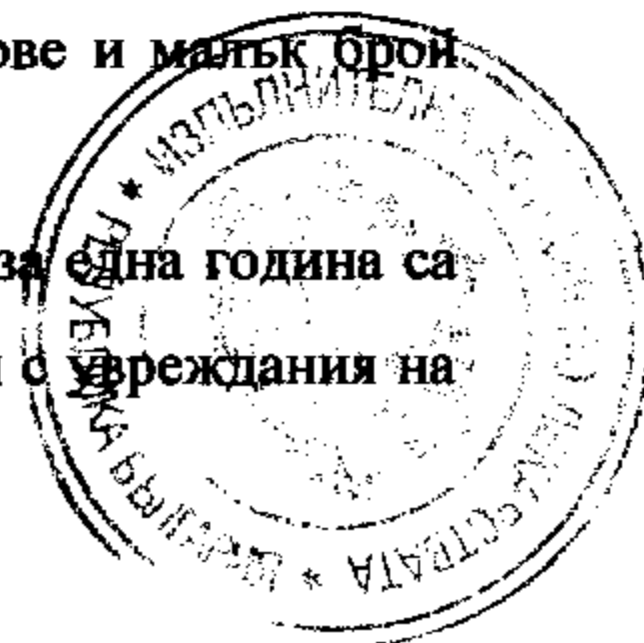
Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Анализът на връзката фармакокинетика-фармакодинамика показва, че сърдечната честота се понижава почти линейно с повишаване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 при 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 има тенденция към достигане на плато. Високата експозиция на ивабрадин, която може да настъпи, когато ивабрадин се прилага съвместно със силни CYP3A4 инхибитори, може да доведе до прекомерно понижаване на сърдечната честота, въпреки че този риск е по-малък при умерени CYP3A4 инхибитори (вижте точка 4.3, 4.4 и 4.5). Връзката фармакокинетика-фармакодинамика на ивабрадин при педиатрични пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до 18 години е сходна с връзката фармакокинетика-фармакодинамика, описана при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни животни са лекувани 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 ектродиктилия при зайци.

При кучета, на които е даден ивабрадин (доза от 2, 7 или 24 mg/kg/дневно) за една година са наблюдавани обратими промени в ретиналната функция, но те не са свързани с увреждания на



очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризиционно активираните 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 показали клинично значими промени.

Риск за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда на 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

Микрокристална целулоза

Колоиден силициев диоксид, хидратиран

Магнезиев стеарат (E470 B)

Филмово покритие

Опадрай II Бяло 85F18422:

- Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
- Титанов диоксид (E171)
- Макрогол 4000
- Талк

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 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 PA/Al/PVC/алуминий в картонени кутии.

Видове опаковки: 14, 28, 56, 84, 98, 100 или 112 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street 3011, Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АПРЕДОНАВ 5 mg филмирани таблетки Рег. №:20190062

АПРЕДОНАВ 7,5 mg филмирани таблетки Рег. №:20190063

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

Дата на първо разрешаване: 28 март 2019 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2023

