

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бредивал 5 mg филмирани таблетки
Бредивал 7,5 mg филмирани таблетки

Brediwal 5 mg film-coated tablets
Brediwal 7.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Бредивал 5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (еквивалентно на 5,961 mg ивабрадин като оксалат).

Бредивал 7,5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (*ivabradine*) (еквивалентно на 8,941 mg ивабрадин като оксалат).

Бредивал 5 mg филмирани таблетки
Помощно вещество с известно действие: 70,965 mg безводна лактоза

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бредивал 5 mg филмирани таблетки
Жълто оцветени, кръгли (6,0 mm), филмирани таблетки с надпис „5” от едната страна и с делителна черта от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Бредивал 7,5 mg филмирани таблетки
Оранжево-жълто оцветени, кръгли (6,5 mm), двойноизпъкнали, филмирани таблетки с надпис „7,5” от едната страна.

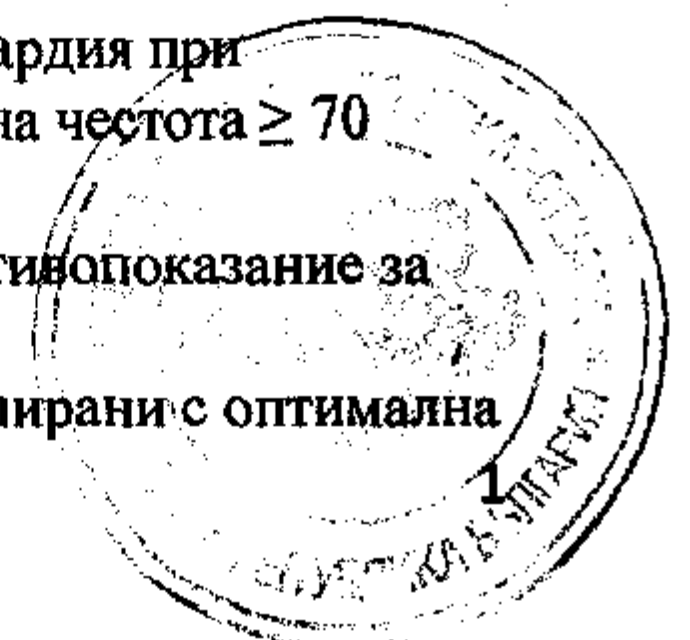
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

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 сърдечна честота ≥ 70 удара в минута. Ивабрадин е показан:

- при възрастни, които имат непоносимост към бета-блокери или противопоказание за употребата им
- или в комбинация с бета-блокери при пациенти, неадекватно контролирани с оптимална

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160427/25
Разрешение № 11-35924-28-12-2015
Одобрение №/.....



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 (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Препоръчва се решението за започване на лечение или за титриране на дозата да се вземе 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 под 75-годишна възраст.

След три до четири седмици лечение, ако пациентът все още има симптоми, началната доза се понася добре и 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.

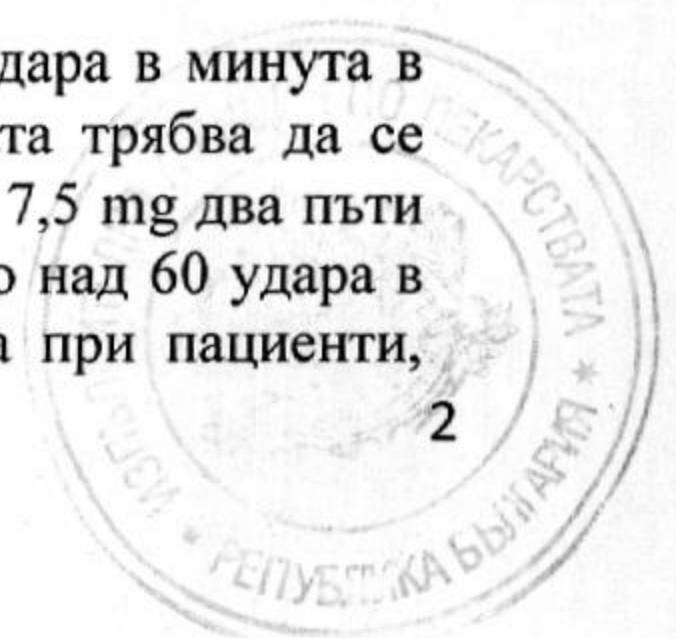
Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи под 50 удара в минута или пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, като замаяност, умора или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена, включително до най-ниската допустима доза от 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). След намаляване на дозата, сърдечната честота трябва да се проследява (вж. точка 4.4). Лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане под 50 удара в минута 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 замаяност, 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 се повиши 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 брадикардия персистират (вж. точка 4.4).

Специална популация

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при употреба на ивабрадин при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Ивабрадин е противопоказан за употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е изучен при тази популация и се очаква голямо нарастване на системната експозиция (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

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

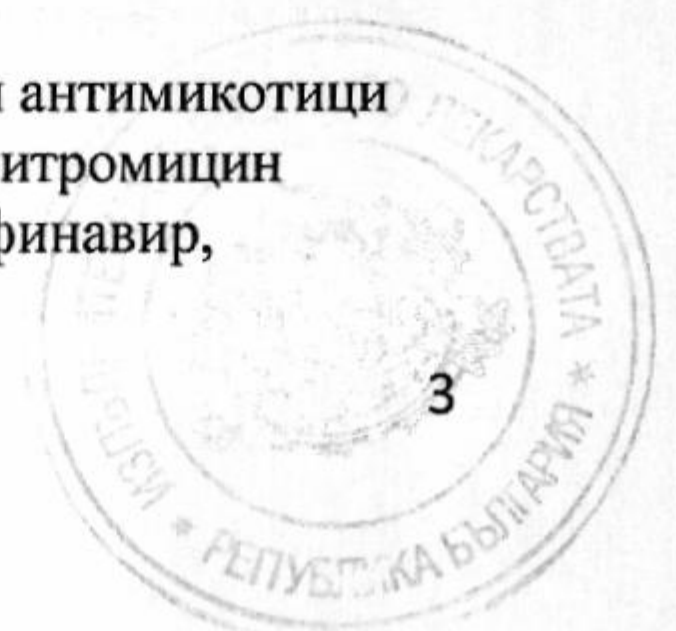
Наличните данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Сърдечна честота в покой под 70 удара в минута преди началото на лечението
- 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 (сърдечна честота определена само от пейсмейкъра)
- Нестабилна стенокардия
- AV блок 3-та степен
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин перорално, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2)



- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени СУР3А4 инхибитори, и които имат понижаващи сърдечната честота свойства (вж. точка 4.5)
- Бременност, кърмене и жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

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

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 сърдечносъдова смъртност) (вж. точка 5.1).

Измерване на сърдечната честота

Предвид това, че сърдечната честота може да варира значително във времето, трябва да се обмисли извършването на поредица измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово проследяване, когато се определя сърдечната честота в покой преди 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 в минута, или след намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Сърдечни аритмии

Ивабрадин не е ефективен при лечението или превенцията на сърдечни аритмии и вероятно губи ефекта си при настъпване на тахиаритмия (напр. камерна или надкамерна тахикардия). Следователно, 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 предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства от клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти, лекуващи се с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), включително при клинични показания и ЕКГ мониториране (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс). Пациентите трябва да 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 диссинхрония трябва да се наблюдават внимателно.

Употреба при пациенти с AV блок от II степен

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

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Употребата на ивабрадин не трябва да бъде започвана при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 70 удара в минута (вж. 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 замаяност, умора или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена или лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане трайно под 50 удара в минута или при трайни

прояви на брадикардия (вж. точка 4.2).

Комбинация с блокери на калциевите канали

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

Хронична сърдечна недостатъчност

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

Инсулт

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

Зрителна функция

Ивабрадин повлиява функцията на ретината (вж. точка 5.1). Досега няма доказателства за токсичен ефект върху ретината, но ефектите от дългосрочно лечение с ивабрадин над една година върху функцията на ретината понастоящем не са известни. При поява на неочаквано влошаване на зрителната функция трябва да се обсъди спиране на лечението. 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) (вж. точка 4.3).

Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

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

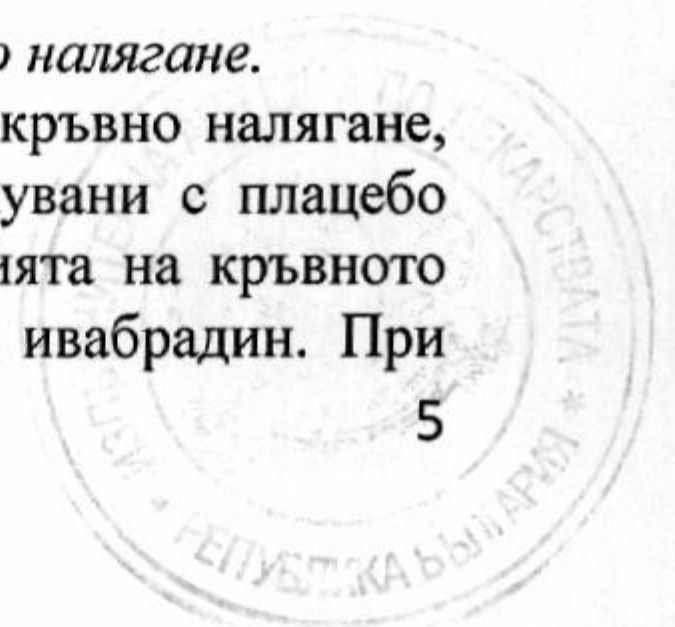
Употреба при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти удължаващи QT

Употребата на ивабрадин при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти удължаващи QT трябва да бъде избягвана (вж. точка 4.5). Ако комбинацията се сметне за необходима, тогава се налага често кардиологично мониториране.

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 възниквали най-често скоро след промяна в терапията на кръвното налягане, били са преходни и не са повлияли на терапевтичния ефект на ивабрадин. При



промени в терапията при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, приемащи лечение с ивабрадин, артериалното налягане трябва да се мониторира на подходящи интервали (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти удължаващи QT

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

Едновременната употреба на сърдечносъдови и други лекарствени продукти, удължаващи QT с ивабрадин трябва да бъде избягвана, тъй като удължаването на QT може да се обостри при забавяне на сърдечната честота. Ако употребата на комбинацията се прецени като необходима, трябва да се провежда често кардиологично мониториране (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

Калий-изчерпващи диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): хипокалемията може да повиши 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 вроден, или предизвикан от активно вещество.

Фармакокинетични взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

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

Противопоказания за едновременна употреба

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

Умерени CYP3A4 инхибитори: изпитвания за специфично взаимодействие при здрави доброволци и пациенти са показали, че комбинацията от ивабрадин и средствата, забавящи сърдечната честота, дилтиазем или верапамил е довела до нарастване на експозицията на

ивабрадин (2 до 3 пъти увеличаване на AUC) и допълнително забавяне на сърдечната дейност с 5 удара в минута. Едновременната употреба на ивабрадин с тези лекарствени продукти е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба, която не се препоръчва

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

Едновременна употреба, при която е необходимо повишено внимание

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

Едновременна употреба с други средства

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

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

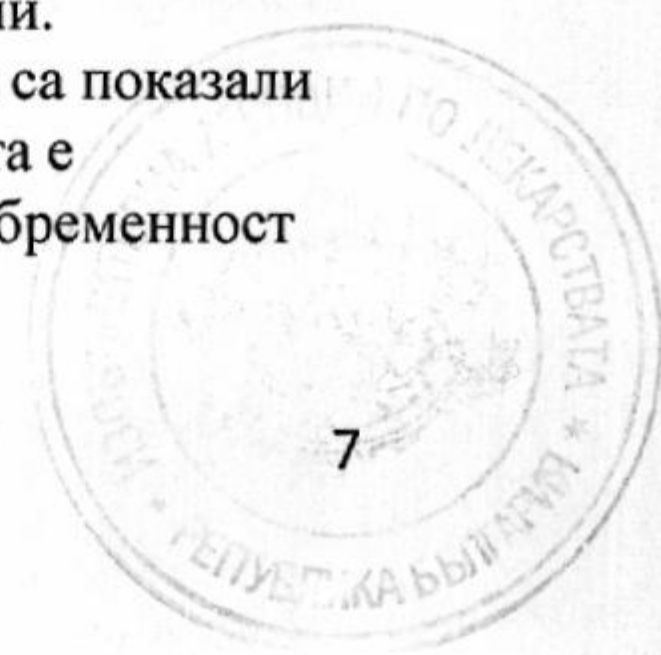
Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на ивабрадин при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Тези проучвания са показали ембриотоксичен и тератогенен ефект (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това употребата на ивабрадин е противопоказана по време на бременност (вж. точка 4.3).



Кърмене

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

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Специално проучване за оценка на потенциалното влияние на ивабрадин върху способността за шофиране при здрави доброволци не е показало нарушения на способността за шофиране. През постмаркетинговия период обаче са съобщени случаи на нарушена способност за шофиране поради симптоми, свързани със зрението. Ивабрадин може да предизвика преходни светлинни възприятия, състоящи се главно от фосфени (вж. 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

Обобщение на профила за безопасност

Ивабрадин е проучен в клинични изпитвания при близо 45 000 участници.

Най-честите нежелани лекарствени реакции към 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 лекарствени реакции се съобщават по време на клинични изпитвания и се класифицират според следните категории на честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен 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, обикновено през първия месец от лечението Замаяност, вероятно свързана с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Нарушения на очите	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено виждане
	Нечести*	Диплопия Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия

		AV блок I степен (удължен PQ интервал при ЕКГ)
		Камерни екстрасистоли
		Предсърдно мъждене
	Нечести	Палпитации, надкамерни екстрасистоли
	Много редки	AV блок II степен, AV блок III степен
		Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	Чести	Неконтролирано кръвно налягане
	Нечести*	Хипотония, вероятно свързана с брадикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
		Запек
		Диария
		Болка в корема*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиедем
		Обрив
	Редки*	Еритем
		Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, вероятно свързана с брадикардия
		Умора, вероятно свързана с брадикардия
	Редки*	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия
Изследвания	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
		Удължен QT интервал при ЕКГ

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

Описание на избраните нежелани лекарствени реакции

Светлинни феномени (фосфени) са съобщени от 14,5% от пациентите, описват се като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензитета на светлината. Фосфените могат също да се опишат като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или двойно виждане (ретинална персистенция). Появата на фосфени става обикновено в първите два месеца от лечението, след което те могат да се явяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени преминават 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 възникването на фосфени.

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

малко удара в минута.

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е наблюдавано при 5.3% от пациентите, приемащи ивабрадин, в сравнение с 3.8% в плацебо групата. В обобщени анализи на всички двойно-слепи контролирани клинични проучвания от фаза 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 Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

Тежката брадикардия трябва да 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 лекарствени продукти, АТС код: C01EB17.

Механизъм на действие

Ивабрадин е средство единствено за понижаване на сърдечната честота, действащо чрез селективно и специфично инхибиране 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) частичното инхибиране 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 (вж. точка 4.8).

Фармакодинамични ефекти



Главното 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 отговаря на намален риск от тежка брадикардия под 40 удара в минута (вж. точка 4.8).

При обичайните препоръчвани дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара в минута в покой и при физическо усилие. Това води до намаляване на сърдечната дейност 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 не е имал неблагоприятен ефект върху LVEF.

Клинична ефикасност и безопасност

Антиангинозната и антиисхемичната ефикасност на ивабрадин е била проучена в пет двойно-слепи рандомизирани проучвания (три срещу плацебо и по едно срещу атенолол и амлодипин). Тези проучвания са включвали общо 4111 пациенти с хронична стабилна стенокардия, от които 2617 са получавали ивабрадин.

Те показват, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефикасност със 7,5 mg два пъти дневно. По-специално, 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 плазмена концентрация е нараснала с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиисхемична 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), докато е показал по-голяма ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1277 пациенти, ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, 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 пика (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 дозозависимо 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 кръвната захар или липидния метаболизъм.

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

Масщабно проучване за заболяемост-смъртност, BEAUTIFUL, е проведено при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (ЛКФИ<40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация поради нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлика в процента при първичния комбиниран краен резултат в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен 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 мащабно 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 била по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е \geq 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечно-съдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата 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 СYP 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=14 286) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11, p=0,110).

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

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, с плацебо-контролирани резултати изпитване, проведено при 6505 възрастни пациенти със

стабилна хронична ЗСН (за ≥ 4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ $\leq 35\%$) и сърдечна честота в покой ≥ 70 удара в минута. Пациентите са получавали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), ACE-инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин, 67% от пациентите са били лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е била 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е било свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо групите е била 10,8 удара в минута на 28 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. Редукцията на абсолютния риск е била 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка се извеждат главно чрез крайните точки сърдечната недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (абсолютен риск намален с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (абсолютен риск намален с 1,1%).

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

	Ивабрадин (N=3241) 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 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 сърдечно-съдови причини	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

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

Наблюдаван е значителен ефект върху първичната съставна крайна точка, при общата група пациенти, приемащи лечение с бета-блокери (коефициент на риска: 0,85, 95%CI [0,76;0,94]). При подгрупата пациенти, със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута и на препоръчителната таргетна доза на бета-блокери, не е била 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 сърдечна недостатъчност (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 подобрене на класа по NYHA, спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са имали подобрене, в сравнение със 776 (24%) от пациентите на плацебо (p=0,001).

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване със 116 педиатрични пациенти (17 на възраст 6-12 месеца, 36 на възраст 1-3 години и 63 на възраст 3-18 години) с хронична сърдечна недостатъчност и дилатативна кардиомиопатия (DCM) на фона на оптимално основно лечение. 74 са получили ивабрадин (съотношение 2:1). Началната доза е 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 била 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 бил приложен или като перорална течна форма или като таблетка два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е била показана в отворено рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е било постигнато намаляване на сърдечната честота с 20% без брадикардия спрямо 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (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 били 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 съответно 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 подобрене 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 бил 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 сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност не са били проучвани.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния 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 референтния 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 абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с достигане на максимална плазмена концентрация след около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40%, поради ефекта на първо преминаване в червата и черния дроб.

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот 11 часа. Общият 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

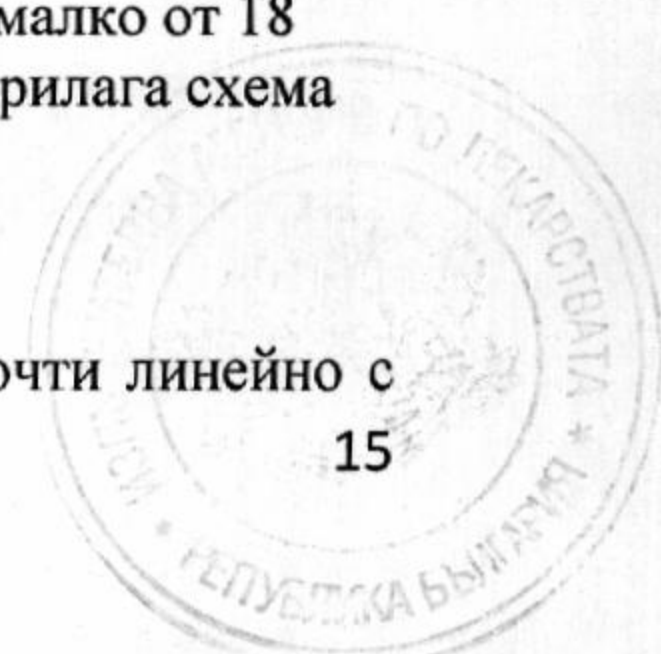
Кинетиката на ивабрадин има линеен характер в диапазона на орално дозиране 0,5 – 24 mg.

Специални популации

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

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

Анализът на отношението ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява почти линейно с



нарастване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 за дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни СУРЗА4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). 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 прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата с експозиции, близки до терапевтичните дози, е била наблюдавана по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци.

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

Сърцевина

Лактоза безводна

Силициев диоксид, колоиден безводен

Кроскармелоза натрий (E468)

Бутилхидрокситолуен (E321)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000

Магнезиев стеарат (E470b)

Железен оксид, жълт (E172)

Глицерол (E422)



Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери OPA/Al/PVC/Al
Блистери PVC/PE/PVdC/Al
2 години

HDPE бутилки
18 месеца

Срок на годност след първо отваряне на бутилката: 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание

Блистери от OPA/Al/PVC/Al
Опаковки от 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 филмирани таблетки
Календарни опаковки от 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 филмирани таблетки

Блистери от PVC/PE/PVdC/Al
Опаковки от 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 филмирани таблетки
Календарни опаковки от 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 филмирани таблетки

Опаковка за таблетки HDPE бутилка с капачка на винт от PP, защитена срещу отваряне от деца, съдържаща сушител (силикагел).

Опаковки от 100, 250 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Бредивал 5 mg- Рег.№:
Бредивал 7,5 mg- Рег.№:



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

Дата на първо разрешаване за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
10/2016

