

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20170117/18
Разрешение № ВБ/МА/Мр-40798-9
Добавление № 28-03-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Илибрифт 5 mg филмирани таблетки
Илибрифт 7,5 mg филмирани таблетки

Pibrift 5 mg film-coated tablets
Pibrift 7.5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Илибрифт 5 mg филмирани таблетки:
Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (*ivabradine*), еквивалентен на 5,390 mg ивабрадинов хидрохлорид (*ivabradine hydrochloride*).

Илибрифт 7,5 mg филмирани таблетки:
Една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (*ivabradine*), еквивалентен на 8,085 mg ивабрадинов хидрохлорид (*ivabradine hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Илибрифт 5 mg филмирани таблетки:
Бяла таблетка с продълговата форма, с делителна черта от едната страна, с размери $4,8 \pm 0,3 \times 8,8 \pm 0,4$ mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Илибрифт 7,5 mg филмирани таблетки:
Бели до почти бели кръгли таблетки с диаметър $7,1 \pm 0,4$ 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 минура (уд/min). Ивабрадин е показан:

- при възрастни, които имат непоносимост или противопоказание за употреба на β -блокери или
- в комбинация с β -блокери при пациенти, неадекватно контролирани с оптимална доза β -блокери.

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 β -блокери или когато лечението с β -блокери 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 и 7,5 mg ивабрадин.

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

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

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

Поддържащата доза не трябва да превишава 7,5 mg два пъти дневно.

Ако няма 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 уд./min или пациентът получи симптоми свързани с брадикардия, като световъртеж, уморяемост или хипотония, дозата трябва да се намали постепенно, включително до най-ниската 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 се прекрати, ако сърдечната честота остане под 50 уд./min или при трайни прояви на брадикардия въпреки намаляването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Лечението трябва да се започне само при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност.

Препоръчително е лекуващия лекар да има опит в лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

Обичайната препоръчителна начална доза на ивабрадин е 5 mg два пъти дневно. След 2 седмици лечение, дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота в покой е трайно над 60 уд./min, 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 уд./min или в случай, че се появят симптоми, свързани с брадикардия като замаяване, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 уд./min, 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 (уд./min) 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 преустанови, ако сърдечната честота остава под 50 удара в минута или симптомите на брадикардията персистират (вж. точка 4.4).

Специални популации

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 е необходимо.



Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране 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. Поради това, ивабрадин трябва да се използва с повишено внимание при тази популация.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. 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 проучен 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 лечение 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 се приемат перорално два пъти дневно, т.е. веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Сърдечна честота в покой под 70 уд./min преди започване на лечението.
- Кардиогенен шок.
- Остър миокарден инфаркт.
- 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 III степен.
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимикотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2).
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени CYP3A4 инхибитори, и 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 полза по отношение на клиничния изход при пациенти със симптоматична хронична стабилна стенокардия



Ивабрадин е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като няма полза върху клиничния изход по отношение на сърдечносъдовата система (напр. миокарден инфаркт или сърдечносъдова смъртност) (вж. точка 5.1).

Измерване на сърдечната честота

Като се има предвид, 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 започване на лечението с ивабрадин и при пациенти на лечение с ивабрадин, когато се обмисля титриране на дозата. Това се отнася и за пациенти с ниска сърдечна честота, по-специално когато сърдечната честота се понижи под 50 удара/min, или след намаляване на дозата (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, рискът от развитие на предсърдно мъждене е повишен (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациентите, лекуващи се с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), което трябва да включва и ЕКГ мониториране, ако е клинично показано (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, сърцебиене, 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 от продължаване на лечението с ивабрадин трябва да се обмисли внимателно.

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

Употреба при пациенти с AV блок II степен

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

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

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

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

Комбинация с калциеви антагонисти

Едновременната употреба на ивабрадин с калциеви антагонисти, намаляващи сърдечната честота като верапамил или дилтиазем е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5). Досега не са наблюдавани проблеми с безопасността на комбинацията от ивабрадин с нитрати и дихидропиридинови калциеви антагонисти, като амлодипин. Допълнителната ефикасност на ивабрадин в комбинация с дихидропиридинови калциеви антагонисти не е установена (вж. точка 5.1).

Хронична сърдечна недостатъчност



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

Инсулт

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

Зрителна функция

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

Предпазни мерки при употреба

Пациенти с хипотония

Данните при пациенти с лека до умерена хипотония са ограничени и 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) (вж. точка 4.3).

Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

Липсват доказателства за риск от (прекомерна) брадикардия при възстановяване на синусовия ритъм, когато се предприеме фармакологична кардиоверсия при пациенти, лекувани с ивабрадин. Все пак, поради отсъствие на достатъчно данни, неспешна кардиоверсия с прав ток трябва да се предвижда 24 часа след последната доза 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 интервала, трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Ако комбинацията се счита за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол.

Забавянето на сърдечния ритъм, причинено от ивабрадин, може да увеличи 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

В проучването SHIFT, повечето пациенти са имали епизоди на повишено кръвно налягане, докато са били лекувани с ивабрадин (7,1%), в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (6,1%). Тези епизоди са настъпили най-често скоро след промяна в терапията на кръвното налягане, били са преходни и не са засегнали лечебния ефект на ивабрадин. Когато се правят промени в лечението при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, лекувани с ивабрадин, кръвното налягане трябва да се мониторира на подходящи интервали (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременна употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти, удължаващи QT

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

Едновременната употреба на сърдечносъдови и не-сърдечносъдови лекарствени продукти, удължаващи QT с ивабрадин трябва да се избягва, тъй като удължаването на QT може да



екзацерира при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счита за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

Калий-губещи диуретици (тиазидни или бримкови диуретици): хипокалемията може да увеличи риска от аритмия. Тъй като ивабрадин може да предизвика брадикардия, крайната комбинация от хипокалемия и брадикардия е предразполагащ фактор за появата на тежки аритмии, особено при пациенти със синдром на удължен QT интервал, независимо дали е от конгенитален произход или предизвикан от активно вещество.

Фармакокинетични взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ивабрадин се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром. Има данни, че ивабрадин не повлиява метаболизма и плазмените концентрации на други субстрати на CYP3A4 (леки, умерени и силни инхибитори). Инхибиторите и индукторите на CYP3A4 са склонни да взаимодействат с ивабрадин и да повлияват неговия метаболизъм и фармакокинетика до клинично значима степен.

При проучвания за лекарствени взаимодействия е установено, че CYP3A4 инхибиторите повишават плазмените концентрации на ивабрадин, докато индукторите ги понижават. Повишените плазмени концентрации на ивабрадин могат да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вж. точка 4.4).

Противопоказания за едновременна употреба

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

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

Едновременна употреба, която не се препоръчва

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

Едновременна употреба с повишено внимание

- Умерени CYP3A4 инхибитори: едновременната употреба на ивабрадин с други умерени CYP3A4 инхибитори (напр. флуконазол) може да се има предвид при начална доза 2,5 mg два пъти дневно и ако сърдечната честота в покой е над 70 удара/min, с проследяване на сърдечната честота.
- CYP3A4 индуктори: индукторите на CYP3A4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *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. Доказано е, че комбинацията от ивабрадин 10 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява AUC на ивабрадин наполовина. По време на лечение с ивабрадин, приемът на жълт кантарион трябва да бъде ограничен.



Едновременна употреба с други лекарства

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

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (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 не е известен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Проучванията при животни показват, че ивабрадин се екскретира в кърмата. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Жените, които се нуждаят от лечение с ивабрадин, трябва да спрат да кърмят и да изберат друг начин за хранене на тяхното дете.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Специфично проучване за оценка на възможното влияние на ивабрадин върху способността за шофиране, проведено при здрави доброволци не е показало нарушения на способността за шофиране. Обаче, при постмаркетинговия опит има съобщени случаи на нарушена способност за шофиране в резултат на зрителни симптоми. Ивабрадин може да предизвика преходни светлинни възприятия, състоящи се главно от фосфени (вж. точка 4.8). Възможната поява на 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



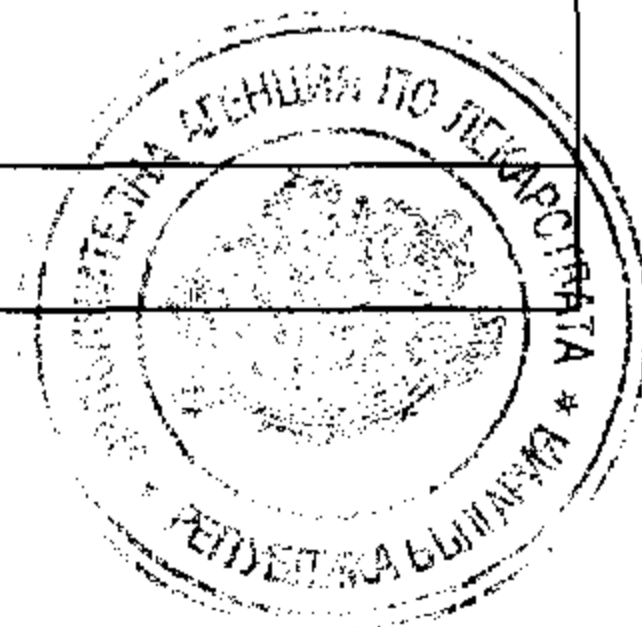
Обобщение на профила на безопасност

Ивабрадин е проучен в клинични изпитвания, включващи приблизително 45 000 участници. Най-честите нежелани лекарствени реакции с ивабрадин, светлинни феномени (фосфени) и брадикардия, са дозозависими и са свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана Лекарствена Реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, обикновено през първия месец от лечението Замайване, вероятно свързано с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Нарушения на очите	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено зрение
	Нечести*	Диплопия Зрително нарушение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия AV блок I степен (удължен PQ интервал на ЕКГ) Камерни екстрасистоли Предсърдно мъждене
	Нечести	Палпитации Надкамерни екстрасистоли
	Много редки	AV блок II и III степен Синдром на болния синусов възел
Съдови нарушения	Чести	Неконтролирано кръвно налягане
	Нечести*	Хипотония, вероятно свързана с брадикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене Запек Диария Коремна болка*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиедем Обрив
	Редки*	Еритема Пруритус Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни крампи



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, вероятно свързана с брадикардия Умора, вероятно свързана с брадикардия
	Редки*	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия
Изследвания	Нечести	Повишен креатинин в кръвта Удължен QT интервал в ЕКГ

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

Описание на избрани нежелани реакции

Светлинни феномени (фосфени) са съобщени при 14,5% от пациентите, описани като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените 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, като по-голямата част (77,5%) преминават по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили лечението във връзка с фосфени.

Съобщава се за брадикардия при 3,3% от пациентите, особено през първите 2 - 3 месеца от започване на лечението. 0,5% от пациентите са получили изразена брадикардия 40 или по-малко удара/min.

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е наблюдавано при 5,3% от пациентите, приемащи ivabradine, в сравнение с 3,8% в плацебо групата. В сборен анализ на всички двойнослепи контролирани клинични изпитвания фаза II/III с продължителност 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 риска (КР) 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ №8, 1303 София, тел.: +359 2 890 34 17 уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни препарати.



АТС код: C01EB17.

Механизъм на действие

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

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

Фармакодинамични ефекти

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

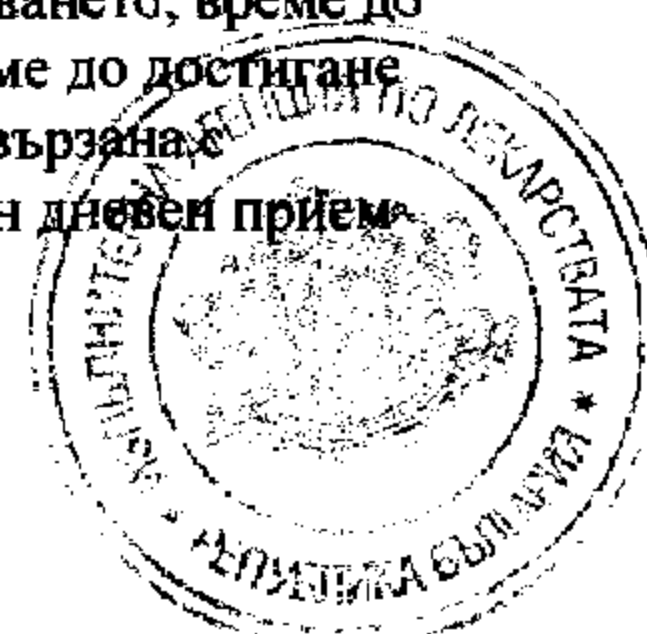
При обичайните препоръчителни дози, понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара/мин в покой и при физическо усилие. Това води до намаляване на сърдечната работа и консумацията на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- В клинични електрофизиологични проучвания, ивабрадин не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводни времена, или коригираните QT интервали.
- При пациенти с левокамерна дисфункция (левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) между 30 и 45%), ивабрадин няма неблагоприятен ефект върху LVEF.

Клинична ефикасност и безопасност

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

Ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефикасност със 7,5 mg два пъти дневно. Допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е била установена в сравнително контролирано проучване спрямо атенолол: общата продължителност на физическото натоварване в момента на минимална плазмена концентрация е нараснала с около 1 min след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 s 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), но е наблюдавана по-голяма ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1 277 пациенти, ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, е показал статистически значима допълнителна ефикасност по отношение на отговора към лечението (дефиниран като намаление с най-малко 3 стенокардни 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 ефикасност), възникващ по време на лечение, както и за ребаунд ефект след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиисхемични ефекти на ивабрадин се свързват с доза-зависимо понижаване 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.

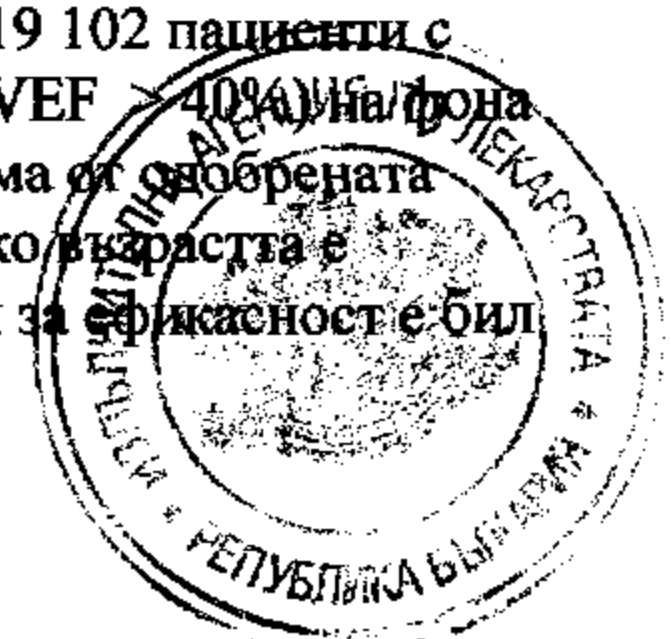
Трайно понижаване на сърдечната честота е наблюдавано при пациенти, лекувани с ивабрадин в продължение на най-малко една година (n = 713). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

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

Проведено е мащабно проучване по отношение на изхода, 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 β -блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечносъдова 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 (релативен риск ивабрадин:плацебо 1,00, p=0,945).

При *post-hoc* подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията (n=1 507), не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечносъдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% спрямо 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 (LVEF > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е \geq 75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил



комбинацията от сърдечносъдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (PCE) в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с плацебо групата (относителен риск (RR) 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 PCE 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, RR ивабрадин/плацебо 1,18, $p = 0,018$), но не в подгрупата от общата популация със стенокардия клас $\geq I$ по CCS ($n = 14\ 286$) (RR 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, плацебо-контролирано изпитване по отношение на изхода, проведено при 6 505 възрастни пациенти със стабилна хронична ЗСН (за ≥ 4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване ($LVEF \leq 35\%$) и сърдечна честота в покой ≥ 70 удара в минута.

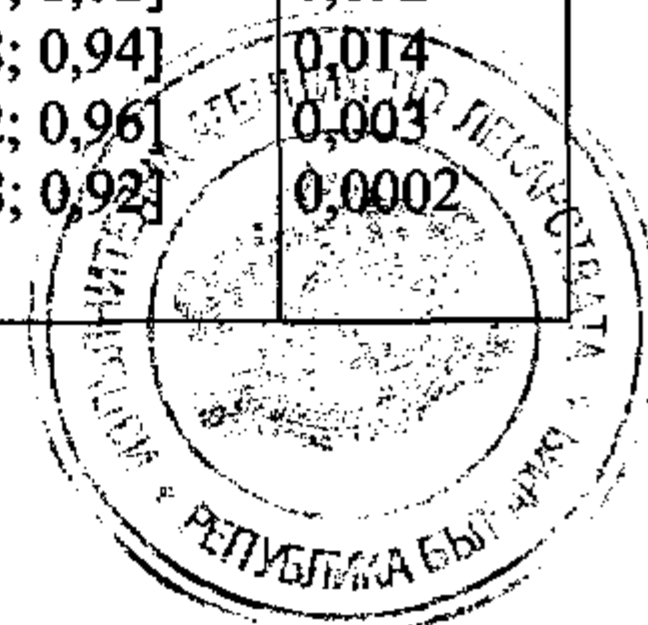
Пациентите са получавали стандартно лечение, включващо β -блокери (89%), ACE-инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин, 67% от пациентите са били лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо групите е 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на RR с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечносъдова 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.

Намаляването на абсолютния риск е 4,2%. Резултатите по отношение на първичната крайна точка се изведени главно чрез крайните точки сърдечна недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечна недостатъчност (абсолютен риск, намален с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (абсолютен риск, намален с 1,1%).

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

	Ивабрадин (N = 3,241) n (%)	Плацебо (N = 3,264) n (%)	Коефициент на риска (HR) [95% CI]	p- стойност
Първична съставна крайна точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Компоненти на съставната крайна точка:				
– Сърдечносъдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
– Хоспитализация поради влошаване на СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Други вторични крайни точки				
– Обща смъртност	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
– Смърт поради СН	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
– Хоспитализация поради всякаква причина	1 231 (37,98)	1 356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
– Хоспитализация поради	977 (30,15)	1 122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002



Намаляването в първичната крайна точка е наблюдавано постоянно, независимо от пол, клас по NYHA, исхемична или не-исхемична етиология на сърдечната недостатъчност и анамнеза за придружаващ диабет или хипертония.

При подгрупата пациенти със сърдечна честота ≥ 75 удара в минута ($n = 4\ 150$) е наблюдавано по-голямо намаляване на първичната съставна крайна точка от 24% (HR: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) и на другите вторични крайни точки, включително обща смъртност (HR: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96], $p = 0,0109$) и сърдечносъдова смърт (HR: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97], $p = 0,0166$). При тази подгрупа пациенти, профилът на безопасност на ивабрадин съответства на този на общата популация.

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

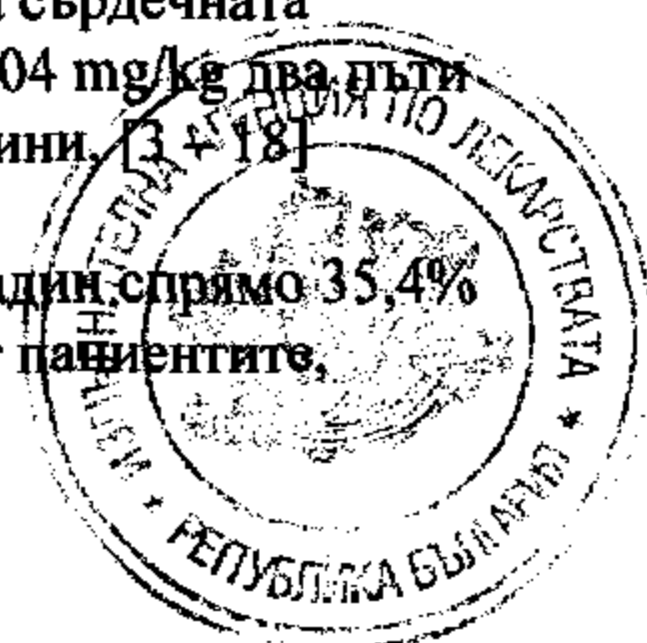
Има значително подобрене на класа по NYHA спрямо последната отчетена стойност: 887 (28%) от пациентите на ивабрадин са имали подобрене, в сравнение със 776 (24%) от пациентите на плацебо ($p = 0,001$).

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване с 97 пациенти, данните, събрани по време на специфични офталмологични проучвания, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (напр. електроретинограма, статични и кинетични зрителни полета, цветно виждане, зрителна острота) при пациенти, лекувани с ивабрадин за хронична стабилна стенокардия в продължение на повече от 3 години, не са показали токсичност за ретината.

Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 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 приемали ивабрадин (съотношение 2:1). Началната доза е 0,02 mg/kg два пъти дневно във възрастовата подгрупа [6 – 12] месеца, 0,05 mg/kg, два пъти дневно при [1 – 3] години и [3 – 18] години < 40 kg, и 2,5 mg два пъти дневно при [3 – 18] години и ≥ 40 kg. Дозата е коригирана 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 прилаган или като перорална течна форма или като таблетка два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е показана в открито рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е постигнато намаляване на сърдечната честота с 20% без брадикардия, спрямо 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (съотношение на шансовете: $E=17,24$, 95% CI [5,91 ; 50,30]). Средните дози на 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 във възрастовите подгрупи [1 – 3] години, [3 – 18] години и < 40 kg, и [3 – 18] години и ≥ 40 kg. Средната LVEF 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 статистически значими.

Профилът на безопасност след 1 година, е подобен на този, описан при възрастни пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

Дългосрочните ефекти на ивабрадин върху растежа, пубертета и общото развитие, както и дългосрочната ефикасност на лечението с ивабрадин в детска възраст за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност не са проучвани.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с 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 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 ($> 10 \text{ mg/ml}$). Ивабрадин представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин е 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

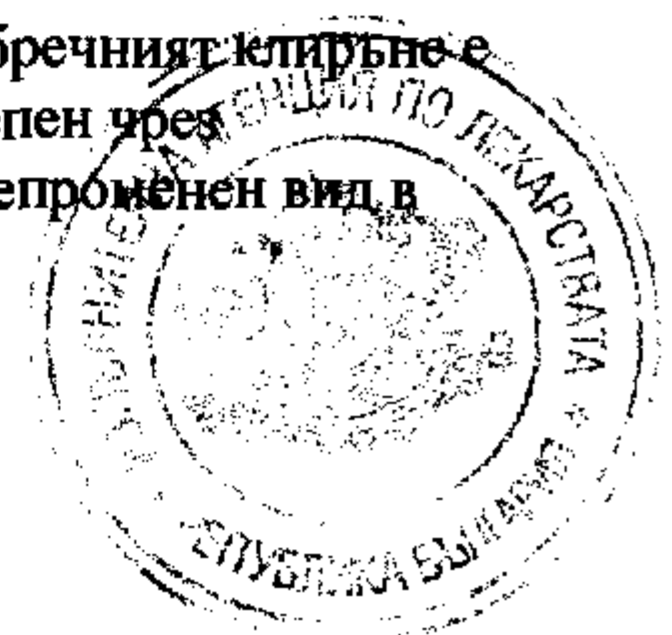
Ивабрадин е приблизително 70% свързан с плазмените белтъци и стационарният обем на разпределение при пациенти е близък до 100 l. Максималната плазмена концентрация след хронично приложение в препоръчителната доза от 5 mg два пъти дневно е 22 ng/ml (CV = 29%). Средната стационарна плазмена концентрация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

Биотрансформация

Ивабрадин се метаболизира главно в черния дроб и червата само чрез оксидация с цитохром P4503A4 (CYP3A4). Главният активен метаболит е N-дезметилираният дериват (S 18982) с експозиция около 40% от тази на изходното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит също включва CYP3A4. Ивабрадин има нисък афинитет към CYP3A4, не води до клинично значима индукция или инхибиция на CYP3A4 и следователно е малко вероятно да промени метаболизма или плазмената концентрация на субстратите на CYP3A4. Напротив, мощните инхибитори и индуктори могат значително да засегнат плазмените концентрации на ивабрадин (вж. точка 4.5)

Елиминиране

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



Линейност-нелинейност

Кинетиката на ивабрадин има линеен характер в дозовия диапазон при перорално приложение 0,5 – 24 mg.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречната недостатъчност (креатининов клирънс 15 - 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 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 педиатрични 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 тегло.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

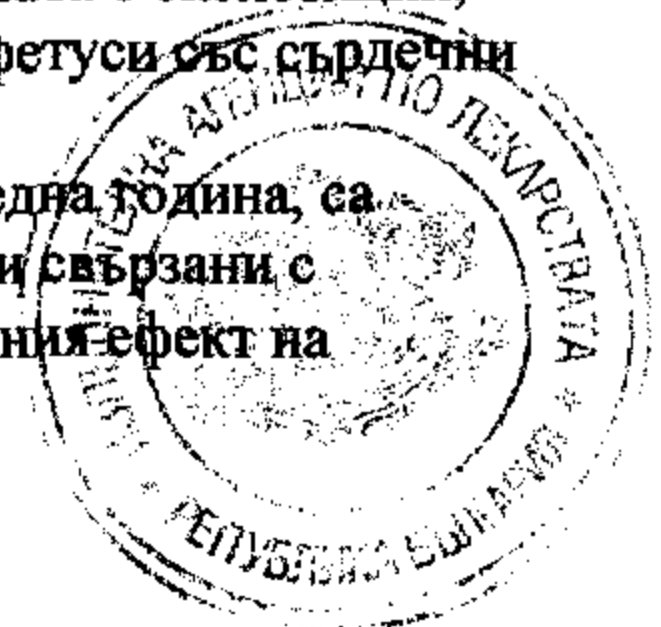
Анализът на връзката ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява почти линейно с нарастване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 за дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози, понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни CYP3A4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени CYP3A4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Връзката ФК/ФД на ивабрадин при педиатрични 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 хиперполяризиционно-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 установили клинично значими промени.

Оценка на риска 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 на ивабрадин и ивабрадин не представлява заплаха за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Манитол
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 400
Глицерол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Alu/PVC-Alu блистери, картонена кутия.

Размер на опаковката:

Илибрифт 5 mg: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 филмирани таблетки

Илибрифт 7,5 mg: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 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

ZENTIVA, k.s.,
U Kabelovny 130,
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Илибрифт 5 mg филмирани таблетки: 20170117
Илибрифт 7,5 mg филмирани таблетки: 20170118

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

Дата на първо разрешаване: 23.03.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24/07/2017

