

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки
Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (ivabradine) (като хидрохлорид).

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (ivabradine) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки

Бели таблетки с продълговата форма, с делителна черта от едната страна, с размери 4,8×8,8 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ивабрадин Zentiva 7.5 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели кръгли таблетки с диаметър 7,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

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

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

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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/min, 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/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 удара/min или при трайни прояви на брадикардия въпреки намаляването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

Лечението трябва да се започне само при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност. Препоръчително е лекуващият лекар да има опит в лечението на хронична 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/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 удара/min или в случай, че се появят симптоми, свързани с брадикардия като замаяване, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 удара/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/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/min 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. точка 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ивабрадин при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните до момента данни за лечение на хронична сърдечна недостатъчност са описани в точка 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени. Няма налични данни за симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис.

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 удара в минута 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 (кетоконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точка 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

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 удара/min (вж. точка 4.3).

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

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
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

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 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

Силни CYP3A4 инхибитори

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

Умерени СYP3A4 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

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 СYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на ивабрадин с други умерени СYP3A4 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.

СYP3A4 индуктори

Индукторите на СYP3A4 (напр. рифампицин, барбитурати, фенитоин, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) могат да понижат експозицията на ивабрадин и неговото действие. Едновременната употреба на СYP3A4 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 средства

Специфични проучвания за взаимодействия не са показали значим 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, 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 аспириин.

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, 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 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

Ивабрадин не повлиява или повлиява незначително способността за 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.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции с ивабрадин са светлинни феномени (фосфени) (14,5%) и брадикардия (3,3 %). Те 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	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 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 Удължен QT интервал на ЕКГ
	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 спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Повишен креатинин в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, вероятно свързана с брадикардия Умора, вероятно свързана с брадикардия
	Редки*	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия

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

Описание на избрани нежелани реакции

Светлинни феномени (фосфени)

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.

Брадикардия

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

Предсърдно мъждене

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 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Повишено кръвно налягане

В проучването SHIFT повече пациенти са имали епизоди на повишено кръвно налягане, докато са били на лечение с ивабрадин (7,1%) в сравнение с пациентите на плацебо (6,1%). Тези епизоди са се появявали най-често скоро след промяна на лечението за кръвно налягане, били са преходни и не са повлиявали лечебния ефект на ивабрадин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

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 бета-стимулиращи лекарствени продукти, като изопреналин. При нужда може да се предприеме временна сърдечна електростимулация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на сърдечни заболявания, други сърдечни препарати, АТС код: C01EB17

Механизъм на действие

Ивабрадин е 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/min (вж. точка 4.8).

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

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 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиишемична полза от ивабрадин при пациенти на възраст 65 или повече години. Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно върху параметрите на теста с натоварване (обща продължителност на натоварването, време до достигане на лимитираща стенокардия, време до начало на стенокардия и време до достигане на ST депресия от 1 mm) е била потвърдена във всички проучвания и е била свързана с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%. При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова ефикасност.

В рандомизирано плацебо контролирано проучване с 889 пациенти, ивабрадин, добавен към атенолол 50 mg еднократно дневно, показва допълнителна ефикасност при всички параметри на стрес-теста в края на дозовия интервал на 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 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 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 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 антиишемични 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 антиишемична 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 ишемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (LVEF < 40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е 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 ≥ 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 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, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, $p = 0,018$), но не в подгрупата от общата 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, многоцентрично, 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 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 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо групите е 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на относителния риск с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на 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 [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:	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
– Сърдечносъдова смърт	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
– Хоспитализация поради влошаване на СН				
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 сърдечносъдови причини	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% (коефициент на риска: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) и на другите вторични крайни точки, включително обща смъртност (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96], $p = 0,0109$) и сърдечносъдова смърт (коефициент на риска: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97], $p = 0,0166$). При тази подгрупа пациенти, профилът на безопасност на ивабрадин съответства на този на общата популация.

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

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

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване с 97 пациенти, данните, събрани по време на специфични офталмологични проучвания, целящи документиране на функцията на системите от пръчици и колбички и на възходящия зрителен път (напр. електроретинограма, статични и кинетични зрителни полета, цветно виждане, зрителна острота) при пациенти, лекувани с ивабрадин за хронична стабилна стенокардия в продължение на повече от 3 години, не са показали 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 референтния лекарствен продукт, съдържащ ивабрадин, във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на стенокардия (вж. точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

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

Елиминиране

Ивабрадин се елиминира с основен полуживот 2 часа (70 - 75% от AUC) в плазмата и ефективен полуживот 11 часа. Тоталният клирънс е почти 400 ml/min, а бъбречният клирънс е около 70 ml/min. Екскрецията на метаболитите се осъществява в сходна степен чрез изпражненията и урината. Около 4% от 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 от 15 до 60 ml/min) върху фармакокинетиката на ивабрадин е минимално във връзка с ниския принос на бъбречния клирънс (около 20%) спрямо общото елиминиране, 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. точка 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 СУРЗА4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точка 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 проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен 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-активираните I_h токове в ретината, които са много сходни с I_T тока на сърдечния пейсмейкър.

Други дългосрочни проучвания при многократно прилагане и проучвания за канцерогенност 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 (тип А)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза (6 mPa s, тип 2910)
Титанов диоксид (E172)
Макрогол 400
Глицерол (E422)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC-Al блистери

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки

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

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg

Видове опаковки : по 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

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

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

Ивабрадин Zentiva 7.5 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

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

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 29 септември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Румъния

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки
ивабрадин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ивабрадин Zentiva 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки
ивабрадин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

пн [слънце]	пн [луна]
вт [слънце]	вт [луна]
ср [слънце]	ср [луна]
чт [слънце]	чт [луна]
пт [слънце]	пт [луна]
сб [слънце]	сб [луна]
нд [слънце]	нд [луна]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки
ивабрадин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки
ивабрадин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva logo

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

пн [слънце]	пн [луна]
вт [слънце]	вт [луна]
ср [слънце]	ср [луна]
чт [слънце]	чт [луна]
пт [слънце]	пт [луна]
сб [слънце]	сб [луна]
нд [слънце]	нд [луна]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки **Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки**

ивабрадин (ivabradine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ивабрадин Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ивабрадин Zentiva
3. Как да приемате Ивабрадин Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ивабрадин Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ивабрадин Zentiva и за какво се използва

Ивабрадин Zentiva (ивабрадин) е лекарство за сърце, което се използва за лечение на:

- Симптоматична стабилна стенокардия (която предизвиква гръдна болка) при възрастни пациенти със сърдечна честота над или равна на 70 удара в минута. Това лекарство се използва при възрастни, които не понасят или не могат да приемат лекарства за сърце, наречени бета-блокери. Използва се също така в комбинация с бета-блокери при възрастни пациенти, чието състояние не е напълно контролирано с бета-блокер.
- Хронична сърдечна недостатъчност при възрастни пациенти, чиято сърдечна честота е над или равна на 75 удара в минута. Прилага се в комбинация със стандартно лечение, включващо лечение с бета-блокери или когато бета-блокерите са противопоказани, или не се понасят.

За стабилната стенокардия (обикновено наричана “ангина”)

Стабилната стенокардия е сърдечно заболяване, което настъпва когато сърцето не получава достатъчно кислород. Най-честият симптом на стенокардията е гръдната болка или дискомфорт.

За хроничната сърдечна недостатъчност

Хроничната сърдечна недостатъчност е сърдечно заболяване, което се появява, когато сърцето не може да изпомпа достатъчно кръв до останалата част от тялото. Най-честите симптоми на сърдечна недостатъчност са задух, умора, лесна уморяемост и подуване на глезените.

Как действа Ивабрадин Zentiva?

Специфичното, понижаващо сърдечната честота действие на ивабрадин помага:

- за контролиране и намаляване на броя на ангинозните пристъпите като намалява нуждата на сърцето от кислород,
- да се подобри дейността на сърцето и прогнозата за живот при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ивабрадин Zentiva

Не приемайте Ивабрадин Zentiva

- ако сте алергични към ивабрадин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сърдечната Ви честота преди лечението е твърде забавена (под 70 удара в минута).
- ако страдате от кардиогенен шок (сърдечно състояние, което се лекува в болница).
- ако страдате от нарушение на сърдечния ритъм (синдром на болния синусов възел, сино-атриален блок, AV-блок от 3-та степен).
- ако сте с остър миокарден инфаркт.
- ако имате прекалено ниско кръвно налягане.
- ако страдате от нестабилна стенокардия (тежка форма, при която гръдната болка се появява много често, както при физическо усилие, така и в покой).
- ако имате сърдечна недостатъчност, която в последно време се е влошила.
- ако сърдечната Ви честота се определя само от Вашия пейсмейкър.
- ако имате тежки чернодробни проблеми.
- ако в момента приемате лекарства за лечение на гъбични инфекции (като кетоконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (като йозамицин, кларитромицин, телитромицин или еритромицин, даван през устата), лекарства за лечение на инфекции с вируса на СПИН (като нелфинавир, ритонавир) или нефазодон (средство за лечение на депресия), или дилтиазем, верапамил (използвани за високо кръвно налягане или стенокардия).
- ако сте жена, която може да забременее и не използвате надеждна контрацепция.
- ако сте бременна или се опитвате да забременеете.
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ивабрадин Zentiva

- ако страдате от нарушения на сърдечния ритъм (като неравномерна сърдечна дейност, сърцебиене, усилване на гръдната болка) или постоянно предсърдно мъждене (вид неравномерна сърдечна дейност), или имате промяна в електрокардиограмата (ЕКГ), наречена „синдром на удължен QT интервал“.
- ако имате симптоми, като лесна уморяемост, замаяване или недостиг на въздух (това би могло да означава, че сърдечната Ви дейност е прекалено бавна).
- ако страдате от симптоми на предсърдно мъждене (необичайно висока честота на пулса в покой (над 110 удара в минута) или неравномерна честота, която се появява без особена причина и се измерва трудно).
- ако наскоро сте прекарвали инсулт (мозъчен удар).
- ако страдате от леко до умерено понижено кръвно налягане.
- ако страдате от неконтролирано кръвно налягане, особено след промяна на антихипертензивното Ви лечение.

- ако страдате от тежка сърдечна недостатъчност или от сърдечна недостатъчност с промяна в ЕКГ, наречена „бедрен блок“.
- ако страдате от хронично заболяване на ретината на окото.
- ако страдате от умерено чернодробно увреждане.
- ако страдате от тежка бъбречна недостатъчност.

Ако някое от горните състояние се отнася за Вас, незабавно говорете с Вашия лекар преди да започнете да приемате, или докато приемате Ивабрадин Zentiva.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Наличните данни са недостатъчни за тази възрастова група.

Други лекарства и Ивабрадин Zentiva

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи корекция на дозата на Ивабрадин Zentiva или наблюдение:

- флуконазол (противогъбично лекарство).
- рифампицин (антибиотик).
- барбитурати (при трудно заспиване или епилепсия).
- фенитоин (при епилепсия).
- *Hypericum perforatum* или жълт кантарион (билково лекарство при депресия).
- лекарства, удължаващи QT за лечение на нарушения на сърдечния ритъм или други състояния:
 - хинидин, дизопирамид, ибутилид, соталол, амиодарон (за лечение на ритъмни нарушения на сърцето).
 - бепридил (за лечение на стенокардия).
 - някои видове лекарства за лечение на тревожност, шизофрения или други психози (като пимозид, зипразидон, сертиндол).
 - антималярийни лекарства (като мефлоквин или халофантрин).
 - интравенозен еритромицин (антибиотик).
 - пентамидин (противопаразитно лекарство).
 - цизаприд (срещу гастро-езофагеален рефлукс).
- Някои видове диуретици, които могат да причинят намаляване нивото на калия в кръвта, като например фуросемид, хидрохлоротиазид, индапамид (използвани за лечение на оток, високо кръвно налягане).

Ивабрадин Zentiva с храна и напитки

Избягвайте консумацията на сок от грейпфрут по време на лечение с Ивабрадин Zentiva.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете това лекарство.

Не приемайте Ивабрадин Zentiva, ако сте бременна или планирате бременност (вижте “Не приемайте Ивабрадин Zentiva”).

Ако сте бременна и сте приели Ивабрадин Zentiva, говорете с Вашия лекар.

Не приемайте Ивабрадин Zentiva, ако има възможност да забременеете, освен ако не използвате надеждни контрацептивни средства (вижте “Не приемайте Ивабрадин Zentiva”).

Не приемайте Ивабрадин Zentiva, ако кърмите (вижте “Не приемайте Ивабрадин Zentiva”).
Говорете с Вашия лекар ако кърмите или възнамерявате да кърмите, тъй като кърменето трябва да се прекрати, ако приемате Ивабрадин Zentiva.

Шофиране и работа с машини

Ивабрадин Zentiva може да причини временни светлинни зрителни феномени (преходна увеличена яркост в зрителното поле, вижте “Възможни нежелани реакции”). Ако това се случи, бъдете внимателни при шофиране или работа с машини в моментите, когато биха могли да възникнат внезапни промени в интензивността на светлината, особено при шофиране през нощта.

3. Как да приемате Ивабрадин Zentiva

Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашия лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако се лекувате за стабилна стенокардия

Началната доза не трябва да превишава една таблетка Ивабрадин Zentiva 5 mg два пъти дневно. Ако все още имате симптоми на стенокардия и ако понасяте добре дозата 5 mg два пъти дневно, тази доза може да бъде повишена. Поддържащата доза не трябва да превишава 7,5 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще Ви предпише подходящата доза. Обичайната доза е една таблетка сутрин и една таблетка вечер. В някои случаи (напр. ако сте на възраст 75 години или повече), Вашият лекар може да Ви предпише половин доза, т.е. половин таблетка от 5 mg от Ивабрадин Zentiva 5 mg (съответстващо на 2,5 mg ивабрадин) сутрин и половин таблетка от 5 mg вечер.

Ако се лекувате за хронична сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза е една таблетка Ивабрадин Zentiva от 5 mg два пъти дневно, която при нужда се увеличава на една таблетка Ивабрадин Zentiva от 7,5 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще реши коя е подходящата за Вас доза. Обичайната доза е една таблетка сутрин и една таблетка вечер. В някои случаи (напр. ако сте на възраст 75 години или повече), Вашият лекар може да Ви предпише половин доза, т.е. половин таблетка Ивабрадин Zentiva от 5 mg (съответстваща на 2,5 mg ивабрадин) сутрин и половин таблетка от 5 mg вечер.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата два пъти дневно, т.е. веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене. Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки може да бъде разделен на равни дози.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ивабрадин Zentiva

Голямата доза Ивабрадин Zentiva може да предизвика недостиг на въздух или отпадналост, поради прекалено забавяне на сърдечната дейност. Ако това се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Ивабрадин Zentiva

Ако пропуснете доза на Ивабрадин Zentiva, вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза с цел компенсирание на пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Ивабрадин Zentiva

Тъй като лечението на стенокардия или хронична сърдечна недостатъчност обикновено продължава през целия живот, трябва да се посъветвате с Вашия лекар преди да спрете да приемате този лекарствен продукт.

Ако смятате, че ефектът на Ивабрадин Zentiva е прекалено силен или прекалено слаб, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции при това лекарство са зависими от дозата и са свързани с начина на действие:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Светлинни зрителни феномени (кратки моменти на увеличена яркост, предизвикани най-често от внезапни промени в интензивността на светлината). Те могат също да бъдат описани като ореол, цветни проблясъвания, разпадане на изображението или двойно виждане. Те обикновено се появяват през първите два месеца от лечението, след което могат повторно да се появят и да отшумят по време на или след лечението.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Промени в начина на работа на сърцето (симптомите са забавяне на сърдечната честота). Те се появяват основно през първите 2 до 3 месеца след началото на лечението.

Съобщени са и други нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Неравномерен, бърз сърдечен ритъм (предсърдно мъждене), необичайно усещане за сърцебиене (брадикардия, камерни екстрасистоли, AV-блок 1-ва степен (ЕКГ с удължен PQ интервал)), неконтролирано кръвно налягане, главоболие, замаяност и замъглено зрение (размазано виждане).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Сърцебиене и допълнителни сърдечни удари, гадене, запек, диария, коремна болка, чувство на световъртеж (вертиго), затруднено дишане (диспнея), мускулни спазми, високи нива на пикочната киселина в кръвта, по-голям брой еозинофили (вид бели кръвни клетки) и повишен креатинин в кръвта (разпаден продукт при съкращаването на мускулите), кожен обрив, ангиоедем (като подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане), ниско кръвно налягане, припадане, чувство на умора, чувство на слабост, промени в ЕКГ на сърцето, двойно виждане, нарушение на зрението.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Уртикария, сърбеж, зачервяване на кожата, общо неразположение.

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Неравномерен сърдечен ритъм (AV-блок 2-ра и 3-та степен, синдром на болния синусов възел).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ивабрадин Zentiva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ивабрадин Zentiva

- Активното вещество е ивабрадин (като хидрохлорид). Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (като хидрохлорид) или 7,5 mg ивабрадин (като хидрохлорид).
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката:* манитол, кросповидон (тип А), магнезиев стеарат
 - филмово покритие:* хипромелоза (6 mPa s, тип 2910), титанов диоксид (E172), макрогол 400, глицерол (E422).

Как изглежда Ивабрадин Zentiva и какво съдържа опаковката

Ивабрадин Zentiva 5 mg филмирани таблетки са бели таблетки с продълговата форма, с делителна черта от едната страна, с размери 4,8×8,8 mm. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Ивабрадин Zentiva 7,5 mg филмирани таблетки са бели до почти бели кръгли таблетки с диаметър 7,1 mm.

Ивабрадин Zentiva е опакован в ОПА/алуминиеви/PVC-алуминиеви блистери и в картонена кутия.

Таблетките са налични в опаковки от: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Czech Republic

или

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucharest
Румъния

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.