ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ivabradina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 63,91 mg de lactose monohidratada.

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 7,5 mg de ivabradina (sob a forma de cloridrato).

Excipiente com efeito conhecido:
Cada comprimido revestido por película contém 61,215 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de cor salmão, oblongo, com ranhura em ambas as faces, gravado com "5" numa face e "S" na outra face.
O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, de cor salmão, triangular, gravado com "7,5" numa face e "S" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da angina de peito crónica estável

A ivabradina está indicada para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em adultos com doença arterial coronária com ritmo sinusal normal e uma frequência cardíaca ≥ 70 bpm. A ivabradina está indicada:

- em adultos com intolerância ou em que seja contraindicado o uso de bloqueadores beta.

- ou em combinação com os bloqueadores beta em doentes controlados inadequadamente com um bloqueador beta na dose ótima.

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica

A ivabradina está indicada na insuficiência cardíaca crónica classe NYHA II a IV com disfunção sistólica, em doentes adultos com ritmo sinusal e cuja frequência cardíaca é ≥ 75 bpm, em associação com a terapêutica padrão, incluindo terapêutica com bloqueadores beta ou quando a terapêutica com bloqueadores beta está contraindicada ou não é tolerada (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento sintomático da angina de peito crónica estável
Recomenda-se que a decisão de iniciar ou ajustar o tratamento se baseie numa série de medições de frequência cardíaca, electrocardiograma (ECG) ou monitorização ambulatória de 24 horas.
A dose inicial de ivabradina não deve exceder as 5 mg duas vezes por dia em doentes com idade inferior a 75 anos. Após três a quatro semanas de tratamento, se o doente ainda tiver sintomas, a dose inicial for bem tolerada e a frequência cardíaca em repouso continuar acima dos 60 bpm, a dose pode ser aumentada para a dose seguinte em doentes a tomar 2,5 mg ou 5 mg duas vezes por dia. A dose de manutenção não deve exceder 7,5 mg duas vezes por dia.
Se não houver melhoria dos sintomas da angina de peito nos 3 meses seguintes ao início do tratamento com ivabradina, este deve ser descontinuado.
Adicionalmente, a descontinuação do tratamento deve ser considerada se a resposta for apenas sintomática e quando não existir uma redução clínica relevante na frequência cardíaca em repouso no período de três meses.
Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca diminuir abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm) em repouso, ou se o doente apresentar sintomas relacionados com bradicardia tais como tonturas, fadiga ou hipotensão, a dose deve ser titulada para baixo incluindo a dose mais baixa de 2,5 mg duas vezes por dia (metade de um comprimido de 5 mg duas vezes por dia). Após a diminuição da dose, a frequência cardíaca deve ser monitorizada (ver secção 4.4). O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca permanecer inferior a 50 bpm ou se persistirem sintomas de bradicardia, mesmo com a diminuição da dose.

Tratamento da insuficiência cardíaca crónica
O tratamento tem de ser iniciado apenas nos doentes com insuficiência cardíaca estável. Recomenda-se que o médico assistente tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.
A dose inicial de ivabradina normalmente recomendada é de 5 mg duas vezes ao dia. Após duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia se a frequência cardíaca em repouso estiver persistentemente acima dos 60 bpm ou diminuída para 2,5 mg duas vezes ao dia (metade do comprimido de 5 mg duas vezes ao dia) se a frequência cardíaca em repouso estiver persistentemente abaixo dos 50 bpm ou em caso de sintomas relacionados com bradicardia, como sejam tonturas, fadiga ou hipotensão. Se a frequência cardíaca estiver entre os 50 e 60 bpm, a dose de 5 mg duas vezes ao dia deve ser mantida.
Se durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente abaixo dos 50 batimentos por minuto (bpm) ou se o doente apresentar sintomas relacionados com bradicardia, a dose deve ser diminuída para a dose inferior mais próxima nos doentes a tomarem 7,5 mg duas vezes ao dia ou 5 mg duas vezes ao dia. Se a frequência cardíaca aumentar persistentemente acima de 60 batimentos por minuto em repouso, a dose pode ser aumentada para a dose superior mais próxima nos doentes a tomarem 2,5 mg duas vezes ao dia ou 5 mg duas vezes ao dia.
O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca se mantiver abaixo dos 50 bpm ou os sintomas de bradicardia persistirem (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos
Em doentes com 75 anos ou mais, deve ser considerada a dose inicial mais baixa (2,5 mg duas vezes por dia i.e. meio comprimido de 5 mg duas vezes por dia) antes da titulação crescente, se necessário.

Compromisso renal
Não é necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência renal e *clearance* da creatinina acima de 15 ml/min (ver secção 5.2).
Não existem dados disponíveis em doentes com *clearance* da creatinina abaixo de 15 ml/min. A ivabradina deve ser, portanto, usada com precaução nesta população.

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro.
Devem tomar-se precauções quando se usa a ivabradina em doentes com compromisso hepático moderado. A ivabradina está contraindicada para utilização em doentes com insuficiência hepática grave, dado que não foi estudada nesta população e porque se antecipa um grande aumento da exposição sistémica (ver secções 4.3 e 5.2).

População pediátrica
A segurança e eficácia de ivabradina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas.
Os dados atualmente disponíveis para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica encontram-se descritos na secção 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.
Não existem dados disponíveis para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados duas vezes por dia por via oral, i.e. uma vez de manhã e outra à noite durante as refeições (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto antes do tratamento
- Choque cardiogénico
- Enfarte agudo do miocárdio
- Hipotensão grave (< 90/50 mmHg)
- Insuficiência hepática grave
- Síndrome do nódulo sinusal
- Bloqueio sino-auricular
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável
- Dependência de *pacemaker* (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo *pacemaker*)
- Angina instável
- Bloqueio AV de 3º grau
- Combinação com fortes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do VIH (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona (ver secções 4.5 e 5.2)
- Associação com verapamil ou diltiazem, que são inibidores moderados do CYP3A4, com propriedades de reduzir a frequência cardíaca (ver secção 4.5)
- Gravidez, aleitamento e mulheres com potencial para engravidar que não estejam a usar medidas contracetivas apropriadas (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Falta de benefício nos resultados clínicos, em doentes com angina de peito crónica estável sintomática

A ivabradina está indicada apenas para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável,

visto que não tem benefícios nos resultados cardiovasculares, por exemplo, enfarte do miocárdio ou morte cardiovascular (ver secção 5.1).

Medição de frequência cardíaca

Dado que a frequência cardíaca pode variar consideravelmente ao longo do tempo, uma série de medições da frequência cardíaca, ECG ou monitorização ambulatória de 24 horas devem ser considerados para determinar a frequência cardíaca em repouso antes do início do tratamento com ivabradina e em doentes em tratamento com ivabradina quando a titulação é considerada. Esta recomendação também se aplica a doentes com uma frequência cardíaca baixa, em particular, quando a frequência cardíaca diminui abaixo de 50 bpm, ou após redução da dose (ver secção 4.2).

Arritmias cardíacas

A ivabradina não é eficaz no tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas e provavelmente perde a sua eficácia quando ocorre uma taquiarritmia (por ex. taquicardia ventricular ou supraventricular). Portanto a ivabradina não é recomendada em doentes com fibrilhação auricular ou outras arritmias cardíacas que interferem com a função do nódulo sinusal.
O risco de desenvolver fibrilhação auricular aumenta em doentes tratados com ivabradina (ver secção 4.8). A fibrilhação auricular tem sido mais comum em doentes que utilizam concomitantemente amiodarona ou potentes antiarrítmicos de classe I.
Recomenda-se a monitorização clínica regular da ocorrência de fibrilhação auricular (persistente ou paroxística) dos doentes tratados com ivabradina, que deve também incluir monitorização por ECG se clinicamente indicado (i.e. em caso de angina agravada, palpitações, pulso irregular). Os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas da fibrilhação auricular e avisados para contactarem o seu médico, se estes ocorrerem.
Caso se desenvolva fibrilhação auricular durante o tratamento com ivabradina, a relação entre os benefícios e os riscos da continuação do tratamento deve ser cuidadosamente reconsiderada.
Doentes insuficientes cardíacos crónicos com defeitos na condução intraventricular (bloqueio do ramo esquerdo do feixe, bloqueio do ramo direito do feixe) e dessincronia ventricular devem ser cuidadosamente monitorizados.

Utilização em doentes com bloqueio AV de 2º grau

A ivabradina não é recomendada em doentes com bloqueio AV de 2º grau.

Utilização em doentes com frequência cardíaca baixa

A ivabradina não pode ser iniciada em doentes com uma frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto (bpm) (ver secção 4.3).
Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso descer persistentemente abaixo de 50 bpm ou se o doente apresentar sintomas relacionados com bradicardia tais como tonturas, fadiga ou hipotensão, a dose deve ser titulada para baixo ou o tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca abaixo de 50 bpm persistir ou persistirem os sintomas de bradicardia (ver secção 4.2).

Combinação com bloqueadores dos canais de cálcio

A utilização concomitante de ivabradina com bloqueadores dos canais do cálcio que reduzem a frequência cardíaca, tais como verapamilo ou diltiazem é contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5). Não surgiu qualquer problema de segurança relacionado com a combinação de ivabradina com nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, tal como a amlodipina. Não foi estabelecida eficácia adicional da ivabradina em combinação com os bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos (ver secção 5.1).

Insuficiência cardíaca crónica

A insuficiência cardíaca deve estar estável antes de se considerar o tratamento com ivabradina. A ivabradina deve ser usada com precaução em doentes com insuficiência cardíaca com classificação funcional IV pela NYHA devido à quantidade limitada de dados nesta população.

AVC

A utilização de ivabradina não é recomendada imediatamente após um AVC porque não existem dados nesta situação.

Função visual

Ivabradina influencia a função retiniana. Não existe evidência de efeito tóxico na retina com tratamento a longo prazo com ivabradina (ver secção 5.1). A interrupção do tratamento deve ser considerada se ocorrer alguma deterioração inesperada na função visual. Devem tomar-se precauções em doentes com retinite pigmentosa.

Doentes com hipotensão

Os dados existentes são limitados em doentes com hipotensão ligeira a moderada, e a ivabradina deve ser utilizada com precaução nestes doentes. A ivabradina é contraindicada em doentes com hipotensão grave (pressão arterial < 90/50 mmHg) (ver secção 4.3).

Fibrilhação auricular – Arritmias cardíacas

Não existe evidência de risco de bradicardia (excessiva) no retorno ao ritmo sinusal quando é iniciada cardioversão farmacológica em doentes tratados com ivabradina. No entanto, na ausência de dados extensos, deve ser considerada cardioversão elétrica não urgente 24 horas após a última dose de ivabradina.

Utilização em doentes com síndrome QT congénito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT

A utilização de ivabradina deve ser evitada em doentes com síndrome QT congénito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5). Se a combinação for necessária, impõe-se cuidadosa monitorização cardíaca.
A diminuição da frequência cardíaca, como a causada pela ivabradina, pode exacerbar o prolongamento do intervalo QT, o que pode dar origem a arritmias graves, em particular *Torsades de pointes*.

Doentes hipertensos que requerem modificações do tratamento da pressão arterial

Quando forem feitas modificações ao tratamento de doentes com insuficiência cardíaca crónica tratados com ivabradina, a pressão arterial deve ser monitorizada em intervalos apropriados (ver secção 4.8).

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Utilização concomitante não recomendada

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

- Medicamentos cardiovasculares que prolongam o intervalo QT (por ex. quinidina, disopiramida, bepridilo, sotalol, ibutilida, amiodarona).
- Medicamentos não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT (por ex. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina e cisaprida, eritromicina intravenosa).

A utilização concomitante de ivabradina com medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT deve ser evitada porque o prolongamento do intervalo QT pode ser exacerbado pela redução da frequência cardíaca. Se a combinação for necessária, impõe-se cuidadosa monitorização cardíaca (ver secção 4.4).

Uso concomitante com precaução

Diuréticos depletores de potássio (diuréticos tiazidicos e diuréticos da ansa)
A hipocaliemia pode aumentar o risco de arritmias. Como a ivabradina pode causar bradicardia, a combinação de hipocalemia e bradicardia é um fator de predisposição para o aparecimento de arritmias graves, especialmente em doentes com o intervalo QT longo, de origem congénita ou induzido por uma substância.

Interações farmacocinéticas

A ivabradina é metabolizada só pelo CYP3A4 e é um inibidor muito fraco deste citocromo. A ivabradina demonstrou não influenciar o metabolismo e as concentrações plasmáticas de outros substratos do CYP3A4 (inibidores fracos, moderados e fortes). Os inibidores e indutores do CYP3A4 são suscetíveis a uma interação com a ivabradina e influenciam o seu metabolismo e farmacocinética numa extensão clinicamente significativa. Estudos de interação estabeleceram que os inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas de ivabradina, enquanto os indutores as diminuem. As concentrações plasmáticas aumentadas de ivabradina podem estar associadas ao risco de bradicardia excessiva (ver secção 4.4).

Utilização concomitante contraindicada

Inibidores potentes do CYP3A4
A utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolidos (claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do VIH (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona está contraindicada (ver secção 4.3). Os inibidores potentes do CYP3A4, cetoconazol (200 mg uma vez por dia) e josamicina (1 g duas vezes por dia), aumentaram a exposição plasmática média da ivabradina em 7 a 8 vezes.

Inibidores moderados do CYP3A4
Estudos específicos de interação em voluntários saudáveis e doentes mostraram que a combinação de ivabradina com os agentes que reduzem a frequência cardíaca diltiazem ou verapamilo resultou num aumento da exposição da ivabradina (aumento de 2 a 3 vezes na AUC) e numa redução adicional da frequência cardíaca de 5 bpm. A utilização concomitante da ivabradina com estes medicamentos é contraindicada (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada
A exposição à ivabradina aumentou 2 vezes após a coadministração com sumo de toranja. Assim, a ingestão de sumo de toranja deve ser evitada.

Utilização concomitante com precauções

Inibidores moderados do CYP3A4
A utilização concomitante de ivabradina com outros inibidores moderados de CYP3A4 (ex. fluconazol) pode ser considerada com a dose inicial de 2,5 mg duas vezes por dia e se a frequência cardíaca em repouso estiver acima de 70 bpm, com monitorização da frequência cardíaca.

Indutores do CYP3A4:
Os indutores do CYP3A4 (por ex. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [hipericão]) podem diminuir a exposição e a atividade da ivabradina. A utilização concomitante de medicamentos indutores do CYP3A4 pode requerer um ajuste de dose de ivabradina. A combinação de ivabradina 10 mg duas vezes por dia com o hipericão demonstrou reduzir a AUC da ivabradina para metade. A ingestão do hipericão deve ser restrita durante o tratamento com ivabradina.

Outras utilizações concomitantes
Estudos específicos de interação demonstraram que não existe efeito clinicamente significativo dos seguintes medicamentos na farmacocinética e farmacodinâmica da ivabradina: inibidores da bomba de protões (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inibidores da redutase HMG CoA (sinvastatina), bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridinicos (amlodipina, lacidipina), digoxina e varfarina. Adicionalmente não houve qualquer efeito clinicamente significativo da ivabradina sobre a farmacocinética da sinvastatina, amlodipina, lacidipina, sobre a farmacocinética e farmacodinâmica da digoxina, varfarina e sobre a farmacodinâmica da aspirina.
Nos ensaios clínicos iniciais de fase III foram combinados normalmente com a ivabradina sem evidência de problemas de segurança, os seguintes medicamentos: inibidores do enzima conversor da angiotensina, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores beta, diuréticos, antagonistas da aldosterona, nitratos de curta e longa ação, inibidores da redutase HMG CoA, fibratos, inibidores da bomba de protões, antidiabéticos orais, aspirina e outros medicamentos anti-plaquetários.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem usar medidas contracetivas apropriadas durante o tratamento (ver secção 4.3).

Gravidez

Não existem dados ou uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de ivabradina em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Estes estudos revelaram efeitos embriotóxico e teratogênico (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Portanto, a ivabradina está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Os estudos em animais indicam que a ivabradina é excretada no leite. Portanto, a ivabradina está contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).
As mulheres que precisam de tratamento com a ivabradina devem parar de amamentar, e escolher outra maneira de alimentar as suas crianças.

Fertilidade

Estudos em ratos não revelaram efeitos na fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da ivabradina sobre a capacidade de utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.
Um estudo específico para determinar a possível influência da ivabradina na capacidade de conduzir foi efetuado em voluntários saudáveis no qual não foi evidenciada qualquer alteração na capacidade de conduzir. Contudo, na experiência pós-comercialização, têm sido notificados casos de

comprometimento da capacidade de conduzir devido a sintomas visuais. A ivabradina pode causar fenómenos luminosos transitórios que consistem principalmente em fosfenos (ver secção 4.8). A possível ocorrência destes fenómenos luminosos deve ser tida em conta durante a condução ou utilização de máquinas em situações onde possam ocorrer variações súbitas da intensidade da luz, especialmente durante a condução noturna.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com a ivabradina são fenómenos luminosos (fosfenos) (14,5%) e bradicardia (3,3%). São reações dose dependentes e estão relacionadas com o efeito farmacológico do medicamento.

Tabela com a lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas durante ensaios clínicos e são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muito raros (< 1/10.000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	**Frequência**	**Termo preferido**
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequente	Eosinofilia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequente	Hiperuricémia
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias, geralmente durante o primeiro mês de tratamento
		Tonturas, possivelmente relacionadas com bradicardia
	Pouco frequente*	Síncope, possivelmente relacionada com bradicardia
Afeções oculares	Muito frequente	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frequente	Visão turva
	Pouco frequente*	Diplopia
		Alteração visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Vertigem
Cardiopatias	Frequente	Bradicardia
		Bloqueio AV de 1º grau (intervalo PQ prolongado no ECG)
		Extrassístoles ventriculares
		Fibrilhação auricular
	Pouco frequente	Palpitações, extrassístoles supraventriculares, ECG com o intervalo QT prolongado
	Muito raro	Bloqueio atrioventricular de 2º grau, Bloqueio atrioventricular de 3º grau
		Síndrome do nó sinoatrial

Vasculopatias	Frequente	Pressão arterial não controlada
	Pouco frequente*	Hipotensão, possivelmente relacionada com bradicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequente	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequente	Náusea
		Obstipação
		Diarreia
		Dor abdominal*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente*	Angioedema
		Erupção cutânea
	Raro*	Eritema
		Prurido
		Urticária
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Creatinemia elevada
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequente*	Astenia, possivelmente relacionada com a bradicardia
		Fadiga, possivelmente relacionada com a bradicardia
	Raro*	Mal-estar geral, possivelmente relacionada com bradicardia

* – Frequência calculada com base nos acontecimentos adversos detetados a partir das notificações espontâneas dos ensaios clínicos.

Descrição de determinadas reações adversas

Fenómenos luminosos (fosfenos) foram reportados por 14,5% dos doentes, descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual. São geralmente desencadeados por variações súbitas na intensidade da luz. Os fosfenos podem também ser descritos como um halo, imagem decomposta (efeito estroboscópico ou caleidoscópico), luzes coloridas e brilhantes, ou imagens múltiplas (persistência retinal). O aparecimento dos fosfenos ocorre geralmente durante os primeiros dois meses de tratamento após os quais podem ocorrer repetidamente. Os fosfenos foram geralmente notificados como de intensidade ligeira a moderada. Todos os fosfenos desapareceram durante ou após o tratamento, dos quais a maioria (77,5%) desapareceram durante o tratamento. Menos de 1% dos doentes alteraram a sua rotina diária ou interromperam o tratamento por causa dos fosfenos.

Bradicardia foi reportada por 3,3% dos doentes, particularmente durante os primeiros 2 a 3 meses do início do tratamento. 0,5% dos doentes apresentaram bradicardia grave igual ou inferior a 40 bpm.

No estudo SIGNIFY foi observada fibrilhação auricular em 5,3% dos doentes a tomarem ivabradina em comparação com 3,8 % no grupo de controlo. Numa análise conjunta de todos os ensaios clínicos de Fase II / III controlados e com dupla ocultação, com duração de pelo menos 3 meses, incluindo

mais de 40.000 doentes, a incidência de fibrilhação auricular foi de 4,86% em doentes tratados com ivabradina em comparação com 4,08% no grupo de controlo, o que corresponde a uma taxa de risco de 1,26, 95% IC [1,15-1,39].

No estudo SHIFT houve mais doentes a apresentarem episódios de aumento da pressão arterial quando tratados com ivabradina (7,1%) comparativamente com doentes tratados com placebo (6,1%). Estes episódios ocorreram com mais frequência pouco tempo após a modificação do tratamento da pressão arterial, foram transitórios, e não afetaram o efeito do tratamento da ivabradina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V*.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem pode originar bradicardia grave e prolongada (ver secção 4.8).

Tratamento

A bradicardia grave deve ser tratada sintomaticamente em meio especializado. No caso de bradicardia com baixa tolerância hemodinâmica deve ser considerado o tratamento sintomático incluindo medicamentos intravenosos beta-estimulantes tais como a isoprenalina. Pode ser instituída, se necessário, terapêutica com *pacemaker* provisório.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapia cardíaca, outras preparações cardíacas, código ATC: C01EB17

Mecanismo de ação

A ivabradina é um agente que diminui puramente a frequência cardíaca, atuando através da inibição seletiva e específica da corrente $\boldsymbol{I}_{\mathrm{f}}$ do "pacemaker" cardíaco que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-auricular, auriculo-ventricular ou intraventricular, nem sobre a contractilidade do miocárdio ou sobre a repolarização ventricular.

A ivabradina pode também interagir com a corrente $\boldsymbol{I}_h$ retiniana que é muito parecida com a $\boldsymbol{I}_{\mathrm{f}}$ cardíaca. Participa na resolução temporal do sistema visual reduzindo a resposta da retina aos estímulos luminosos brilhantes. Desencadeado por circunstâncias específicas (tais como alterações repentinas da luminosidade), a inibição parcial da $\boldsymbol{I}_h$ pela ivabradina justifica os fenómenos luminosos que podem ser ocasionalmente apresentados pelos doentes. Os fenómenos luminosos (fosfenos) são descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual (ver secção 4.8).

Efeitos farmacodinâmicos

A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução específica da frequência cardíaca, dose dependente. A análise da redução da frequência cardíaca com doses até

20 mg duas vezes por dia, indicam uma tendência para um efeito *plateau,* o que é consistente com um risco reduzido de bradicardia grave abaixo de 40 bpm (ver secção 4.8).
Com as doses usualmente recomendadas, a redução da frequência cardíaca é aproximadamente 10 bpm em repouso e durante o exercício. Isto origina uma redução da carga de trabalho cardíaco e do consumo de oxigénio pelo miocárdio.
A ivabradina não influencia a condução intracardíaca, a contractilidade (sem efeito inotrópico negativo) ou a repolarização ventricular:

- em estudos clínicos de eletrofisiologia, a ivabradina não teve efeito sobre os tempos de condução auriculo-ventricular ou intraventricular ou sobre os intervalos QT corrigidos;
- em doentes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) entre 30 e 45%), a ivabradina não apresentou qualquer influência deletéria sobre a FEVE.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia antianginosa e anti-isquémica da ivabradina foi estudada em cinco ensaios aleatorizados em dupla ocultação (três versus placebo, um versus atenolol e um versus amlodipina). Estes ensaios incluíram um total de 4.111 doentes com angina de peito estável, dos quais 2.617 receberam ivabradina.

A ivabradina 5 mg duas vezes por dia mostrou ser eficaz nos parâmetros da prova de esforço ao fim de 3 a 4 semanas de tratamento. A eficácia foi confirmada com 7,5 mg duas vezes por dia. Em particular, o benefício adicional relativamente a 5 mg duas vezes por dia foi estabelecido num estudo controlado por referência, versus atenolol: a duração total do exercício no vale aumentou em cerca de 1 minuto após um mês de tratamento com 5 mg duas vezes por dia e melhorou em cerca de mais 25 segundos após um período adicional de 3 meses com titulação forçada para 7,5 mg duas vezes por dia.
Neste estudo, os benefícios antianginosos e anti-isquémicos da ivabradina foram confirmados em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. A eficácia de 5 e 7,5 mg duas vezes por dia foi consistente em todos os estudos nos parâmetros da prova de esforço (duração total do exercício, tempo para angina limitante, tempo para aparecimento de angina e tempo para depressão de 1 mm do segmento ST) e foi associada a uma diminuição de cerca de 70% da taxa de crises de angina. O regime de administração de ivabradina duas vezes por dia assegurou eficácia uniforme durante 24 horas.

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 889 doentes, ivabradina adicionada ao atenolol 50 mg o.d. demonstrou eficácia adicional em todos os parâmetros TTE no vale da atividade do medicamento (12 horas após a toma oral).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 725 doentes, ivabradina não mostrou eficácia adicional sobre amlodipina 10 mg o.d. no vale da atividade do medicamento (12 horas após toma oral) enquanto que no pico mostrou uma eficácia adicional (3-4 horas após toma oral).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 1.277 doentes, a ivabradina demonstrou uma eficácia adicional estatisticamente significativa na resposta ao tratamento (definido como uma diminuição de pelo menos 3 ataques de angina por semana e / ou um aumento do tempo para depressão de 1 mm do segmento ST de pelo menos 60 s durante um TTE em passadeira) adicionado à amlodipina 5 mg o.d. ou à nifedipina GITS 30 mg o.d. no vale da atividade do medicamento (12 horas após a ingestão oral de ivabradina) ao longo de um período de tratamento de 6 semanas (OR = 1,3, IC 95% [1,0-1,7], p = 0,012). A ivabradina não mostrou eficácia adicional nos objetivos secundários dos parâmetros do TTE no vale da atividade do medicamento enquanto uma eficácia adicional foi mostrada no pico (3-4 horas após a ingestão de ivabradina oral).

A eficácia da ivabradina manteve-se completamente durante os períodos de tratamento de 3 ou 4 meses nos ensaios de eficácia. Não houve evidência de tolerância farmacológica (perda de eficácia) desenvolvida durante o tratamento nem de fenómenos “rebound” após descontinuação súbita do tratamento. Os efeitos antianginosos e anti-isquémicos da ivabradina foram associados a reduções dependentes da dose da frequência cardíaca e com uma diminuição significativa do produto frequência pressão (frequência cardíaca x pressão sistólica) em repouso e durante o exercício. Os efeitos sobre a pressão arterial e a resistência vascular periférica foram reduzidos e clinicamente não significativos.

Foi demonstrada uma redução mantida da frequência cardíaca em doentes tratados com ivabradina pelo menos durante um ano (n=713). Não se observou influência no metabolismo da glucose ou lipídico.

A eficácia antianginosa e anti-isquémica da ivabradina foi mantida em doentes diabéticos (n = 457) com um perfil de segurança semelhante ao da população em geral.

Foi realizado um grande estudo, BEAUTIFUL, em 10917 doentes com doença arterial coronária e disfunção ventricular esquerda (FEVE < 40%) já tratados com a terapêutica considerada ótima, em que 86,9% dos doentes recebiam bloqueadores beta. O critério principal de eficácia foi o resultado combinado da morte cardiovascular, hospitalização por EM agudo ou hospitalização por novo aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca. O estudo não apresentou diferença na frequência do resultado primário combinado do grupo ivabradina em comparação com o grupo placebo (risco relativo ivabradina:placebo 1,00, p=0,945).
Num subgrupo *post-hoc* de doentes com angina sintomática na aleatorização (n=1507) não foi identificado qualquer sinal de segurança relativamente à morte cardiovascular, hospitalização por EM agudo ou insuficiência cardíaca (ivabradina 12,0% versus placebo15,5%, p=0,05)

Foi realizado um grande estudo, SIGNIFY, em 19.102 doentes com doença arterial coronária e sem insuficiência cardíaca clínica (FEVE> 40%) já tratados com a terapêutica considerada ótima. Foi utilizado um esquema terapêutico superior à posologia aprovada (dose inicial de 7,5 mg duas vezes por dia (5 mg duas vezes por dia, se a idade ≥ 75 anos) e titulada até 10 mg duas vezes por dia). O critério principal de eficácia foi o resultado combinado de morte cardiovascular ou EM não fatal. O estudo não mostrou diferenças entre a taxa do objetivo composto primário (OCP) no grupo da ivabradina em comparação com o grupo do placebo (risco relativo da ivabradina/placebo 1,08, p = 0,197). Bradicardia foi reportada em 17,9% dos doentes no grupo da ivabradina (2,1% no grupo placebo). 7,1% dos doentes durante o estudo receberam verapamil, diltiazem ou fortes inibidores do CYP 3A4.
Foi observado um pequeno aumento, estatisticamente significativo, do objetivo composto primário num subgrupo pré-especificado de doentes com angina classe II CCS ou superior no início do estudo (n = 12.049) (taxa anual de 3,4% versus 2,9%, risco relativo da ivabradina/placebo 1,18, p = 0,018), mas não no subgrupo da população total de doentes com angina classe ≥ I CCS (n = 14.286) (risco relativo da ivabradina/placebo 1,11, p = 0,110).
A dose superior à aprovada utilizada no estudo não explica completamente estes resultados.

O estudo SHIFT foi um grande estudo multicêntrico, internacional, aleatório, duplamente cego e controlado com placebo, realizado em 6505 doentes adultos com IC crónica estável (com duração ≥ 4 semanas), classe NYHA II a IV, com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE ≤ 35%) e a frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm.
Os doentes receberam o tratamento padrão, incluindo bloqueadores beta (89%), IECAs e/ou antagonistas da Angiotensina II (91%), diuréticos (83%), e antagonistas da aldosterona (60%). No grupo da ivabradina, 67 % dos doentes foram tratados com 7,5 mg duas vezes ao dia. A mediana da duração do seguimento foi de 22,9 meses. O tratamento com ivabradina foi associado com uma redução média da frequência cardíaca de 15 bpm a partir do valor base de 80 bpm. A diferença da frequência cardíaca entre o ramo da ivabradina e do placebo foi de 10,8 bpm aos 28 dias, 9,1 bpm aos doze meses e 8,3 bpm aos 24 meses.

O estudo demonstrou clinicamente e estatisticamente uma redução significativa do risco relativo de 18 % na taxa do objetivo primário composto pela mortalidade cardiovascular e hospitalizações por agravamentos da insuficiência cardíaca (risco relativo:0,82, IC 95% [0,75:0,90] – p<0,0001) evidente após 3 meses do início do tratamento. A redução do risco absoluto foi de 4,2%. Os resultados do objetivo primário são motivados principalmente pelos resultados da insuficiência cardíaca, hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto em 4,7%) e morte por insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto em 1,1%).

Efeito do tratamento no objetivo primário composto, seus componentes e objetivos secundários

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Risco relativo [IC 95%]	Valor do p
Objetivo primário composto	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Componentes do composto: - Morte cardiovascular - Hospitalização por agravamento da IC	 449 (13.85) 514 (15.86)	 491 (15.04) 672 (20.59)	 0.91 [0.80; 1.03] 0.74 [0.66; 0.83]	 0.128 <0.0001
Outros objetivos secundários: - Morte por todas as causas - Morte por insuficiência cardiaca - Hospitalização por qualquer causa - Hospitalização por razões cardiovasculares.	 503 (15.52) 113 (3.49) 1231 (37.98) 977 (30.15)	 552 (16.91) 151 (4.63) 1356 (41.54) 1122 (34.38)	 0.90 [0.80; 1.02] 0.74 [0.58;0.94] 0.89 [0.82;0.96] 0.85 [0.78; 0.92]	 0.092 0.014 0.003 0.0002

A redução do objetivo primário foi observada de forma consistente, independentemente do género, classe NYHA, insuficiência cardíaca de etiologia isquémica ou não-isquémica e história prévia de diabetes ou hipertensão.

No subgrupo de doentes com FC ≥ 75 bpm (n=4150), a maior redução foi observada no objetivo primário composto de 24% (risco relativo: 0,76, 95 % IC [0,68;0,85] - p<0.0001) e para outros objetivos secundários, incluindo morte por todas as causas (risco relativo: 0,83, 95% IC [0,72;0,96] – p=0,0109) e morte cardiovascular (risco relativo: 0,83, IC 95% [0,71;0,97] – p=0,0166]). Neste subgrupo de doentes, o perfil de segurança da ivabradina está em linha com o da população em geral.

Um efeito significativo foi observado no objetivo primário composto para a generalidade do grupo de doentes que receberam tratamento com bloqueador beta (risco relativo: 0,85, IC 95% [0,76;0,94]). No subgrupo de doentes com FC≥ 75 bpm e com a dose alvo recomendada de bloqueador beta, não foi observado qualquer benefício estatisticamente significativo no objetivo primário composto (risco relativo: 0,97, IC 95% [0,74;1,28]) e nos outros objetivos secundários, incluindo hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,79, 95% IC [0,56;1,10]) ou morte por insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,69, 95% IC [0,31;1,53]).

Houve uma melhoria significativa da classe NYHA nos últimos dados recolhidos, 887 (28%) dos doentes tratados com ivabradina melhoraram *versus* 776 (24%) dos doentes com placebo (p=0,001).

Num estudo aleatorizado controlado com placebo em 97 doentes, os dados recolhidos durante as investigações específicas de oftalmologia, com o objetivo de documentar a função dos sistemas de cone e bastonete e a via visual ascendente (ou seja, electroretinograma, campos visuais estático e cinético, visão de cores, acuidade visual), em doentes tratados com ivabradina para a angina de peito crónica estável ao longo de 3 anos, não mostrou qualquer toxicidade retiniana.

<u>População pediátrica</u>

Um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo foi realizado em 116 doentes pediátricos (17 com idade entre [6-12[meses, 36 com idade entre [1-3[anos e 63 com idade entre [3-18[anos) com insuficiência cardíaca crónica e cardiomiopatia dilatada já tratados com a terapêutica considerada ótima. 74 doentes receberam ivabradina (proporção 2:1). A dose inicial foi de 0,02 mg / kg duas vez ao dia no subgrupo de idades [6-12[meses, 0,05 mg / kg duas vezes ao dia nos grupos [1-3[anos e [3-18[anos com <40 kg e 2,5 mg duas vezes ao dia no grupo [3 -18[anos e com ≥ 40 kg. A dose foi adaptada dependendo da resposta terapêutica, com doses máximas de 0,2 mg / kg duas vezes ao dia, 0,3 mg/kg duas vezes ao dia e 15 mg duas vezes ao dia, respetivamente. Neste estudo, a ivabradina foi administrada sob a forma de solução oral ou comprimido duas vezes ao dia. A ausência de diferenças farmacocinéticas entre as 2 formulações foi demostrada num estudo randomizado aberto

com dois períodos cruzados em 24 voluntários adultos saudáveis.
Uma redução de 20% da frequência cardíaca (FC), sem bradicardia, foi conseguida em 69,9% dos doentes no grupo da ivabradina versus 12,2% no grupo do placebo durante o período de titulação de 2 a 8 semanas (*Odds Ratio*: E = 17,24, IC 95% [5,91 ; 50,30]).
As doses médias (mg / kg duas vezes ao dia) de ivabradina que permitiram alcançar uma redução de 20 % da FC foram de 0,13 ± 0,04 mg/kg duas vezes ao dia, 0,10 ± 0,04 mg/kg duas vezes ao dia e 4,1 ± 2,2 mg duas vezes ao dia nos subgrupos de idade [1-3[anos, [3-18[anos e <40 kg e [3-18[anos e ≥ 40 kg, respetivamente.
A FEVE média aumentou de 31,8% para 45,3% em M012 no grupo da ivabradina versus 35,4% para 42,3% no grupo placebo. Houve uma melhoria da classe NYHA em 37,7% nos doentes a tomarem ivabradina contra 25,0% no grupo placebo. Estas melhorias não foram estatisticamente significativas.
O perfil de segurança, após um ano, foi semelhante ao descrito em doentes adultos com insuficiência cardíaca crónica.

Os efeitos a longo prazo da ivabradina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral, bem como a eficácia a longo prazo da terapia com ivabradina na infância para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular não foram estudados.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ivabradina Anpharm em todos os sub-grupos da população pediátrica para o tratamento da angina de peito.
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ivabradina Anpharm em crianças com menos de 6 meses para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em condições fisiológicas, a ivabradina liberta-se rapidamente e é altamente solúvel (> 10 mg/ml). A ivabradina é o S-enantiómero sem bioconversão demonstrada *in vivo*. O derivado N-desmetilado da ivabradina foi identificado como o principal metabolito ativo no homem.

Absorção e biodisponibilidade

A ivabradina é rápida e quase completamente absorvida após administração oral, com um pico plasmático alcançado ao fim de cerca de 1 hora em jejum. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos revestidos é cerca de 40%, devido ao efeito de primeira passagem no intestino e no fígado.
Os alimentos retardaram a absorção em cerca de 1 hora, e aumentaram a exposição plasmática em cerca de 20 a 30%. A toma do comprimido durante as refeições é recomendada de forma a diminuir a variabilidade intra-individual à exposição (ver secção 4.2).

Distribuição

A ivabradina liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 70% e o volume de distribuição no estado de equilíbrio é cerca de 100 l nos doentes. A concentração plasmática máxima após administração crónica da dose recomendada de 5 mg duas vezes por dia, é 22 ng/ml (CV=29%). A concentração plasmática média é de 10 ng/ml (CV=38%) no estado de equilíbrio.

Biotransformação

A ivabradina é extensamente metabolizada pelo fígado e pelo intestino por oxidação, exclusivamente através do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). O principal metabolito ativo é o derivado N-desmetilado (S 18982), com uma exposição de cerca de 40% do composto original. O metabolismo deste metabolito ativo envolve também o CYP3A4. Ivabradina tem baixa afinidade para o CYP3A4, não mostra indução ou inibição clinicamente relevante do CYP3A4 e portanto não é provável que modifique o metabolismo do substrato do CYP3A4 ou as concentrações plasmáticas. Inversamente os

potentes inibidores e indutores podem afetar substancialmente as concentrações plasmáticas da ivabradina (ver secção 4.5).

Eliminação

A ivabradina é eliminada com uma semi-vida principal de 2 horas (70-75% da AUC) no plasma e com semi-vida efetiva de 11 horas. A *clearance* total é cerca de 400 ml/min e a *clearance* renal é cerca de 70 ml/min. A excreção de metabolitos ocorre numa extensão semelhante por via urinária e gastrointestinal. Cerca de 4% da dose oral é excretada inalterada na urina.

Linearidade/não linearidade

A cinética da ivabradina é linear num intervalo de dose oral de 0,5-24 mg.

Populações especiais

Idosos
Não se observaram diferenças farmacocinéticas (AUC e Cmáx) entre doentes idosos (≥ 65 anos), muito idosos (≥ 75 anos) e a população em geral (ver secção 4.2).

Compromisso renal
O impacto da insuficiência renal (*clearance* da creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre a farmacocinética da ivabradina é mínimo, em relação com a reduzida contribuição da *clearance* renal (cerca de 20%) para a eliminação total quer para a ivabradina quer para o seu principal metabolito S 18982 (ver secção 4.2).

Compromisso hepático
Em doentes com compromisso hepático ligeiro (com um *score* de Child-Pugh até 7) a AUC não ligado da ivabradina e o principal metabolito ativo foram cerca de 20% superiores aos de indivíduos com função hepática normal. Os dados são insuficientes para tirar conclusões em doentes com compromisso hepático moderado. Não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.2 e 4.3).

População pediátrica
O perfil farmacocinético da ivabradina nos doentes pediátricos, entre os 6 meses e os 18 anos, com insuficiência cardíaca crónica é similar à farmacocinética descrita nos adultos, quando se utiliza o esquema posológico baseado na idade e no peso.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (PC/PD)

A análise da relação PC/PD demonstrou que a frequência cardíaca diminui quase linearmente com o aumento das concentrações plasmáticas de ivabradina e do S 18982 para doses até 15-20 mg duas vezes por dia. Para doses superiores, a diminuição da frequência cardíaca deixa de ser proporcional às concentrações plasmáticas de ivabradina e tende a alcançar um *plateau.* Exposições elevadas à ivabradina que podem ocorrer quando a ivabradina é administrada em combinação com fortes inibidores do CYP3A4, podem originar uma diminuição excessiva da frequência cardíaca, embora este risco seja reduzido com inibidores moderados do CYP3A4 (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5). A relação PC/PD da ivabradina nos doentes pediátricos, entre os 6 meses e os 18 anos, com insuficiência cardíaca crónica é similar à relação PC/PD descrita nos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico. Os estudos de toxicidade reprodutiva não demonstraram efeito da ivabradina sobre a fertilidade de ratos machos e fêmeas. Quando as fêmeas grávidas foram tratadas durante a organogénese com

exposições próximas às doses terapêuticas observou-se uma maior incidência de fetos com defeitos cardíacos no rato e um pequeno número de fetos com ectrodactilia no coelho.
Nos cães que receberam ivabradina (doses de 2, 7 ou 24 mg/Kg/dia) durante um ano observaram-se alterações reversíveis da função retiniana mas não associadas com quaisquer danos das estruturas oculares. Estes dados são consistentes com o efeito farmacológico da ivabradina relacionado com a sua interação com correntes I_h ativadas por hiperpolarização na retina, que partilham uma extensa homologia com a corrente I_f do *pacemaker* cardíaco.
Outros estudos a longo prazo de doses repetidas e de carcinogenicidade não revelaram alterações clinicamente relevantes.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

A avaliação do risco ambiental da ivabradina tem sido conduzida de acordo com as guidelines Europeias da ARA.
Os resultados destas avaliações suportam a falta de risco ambiental da ivabradina e que a ivabradina não representa uma ameaça para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E 470 B)
Amido de milho
Maltodextrina
Sílica coloidal anidra (E 551)

Revestimento

Hipromelose (E 464)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol (6000)
Glicerol (E 422)
Estearato de magnésio (E 470 B)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/PVC embalados em caixas de cartão.

Apresentações

Embalagens calendário contendo 14, 28, 56, 84, 98, 100 ou 112 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03–236 Warszawa - Polónia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1041/001-007

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1041/008-014

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de setembro de 2015
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, França
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, Irlanda
Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polónia
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película
ivabradina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ivabradina (sob a forma de cloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03–236 Warszawa - Polónia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1041/001
EU/1/15/1041/002
EU/1/15/1041/003
EU/1/15/1041/004
EU/1/15/1041/005
EU/1/15/1041/006
EU/1/15/1041/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ivabradina anpharm 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimido revestido por película
ivabradina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Abreviações para os dias da semana

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película
ivabradina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 7,5 mg de ivabradina (como cloridrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03–236 Warszawa - Polónia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1041/008
EU/1/15/1041/009
EU/1/15/1041/010
EU/1/15/1041/011
EU/1/15/1041/012
EU/1/15/1041/013
EU/1/15/1041/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ivabradina anpharm 7,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimido revestido por película
ivabradina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Abreviações para os dias da semana

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente
Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película
Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película
ivabradina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ivabradina Anpharm e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ivabradina Anpharm
3. Como tomar Ivabradina Anpharm
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ivabradina Anpharm
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ivabradina Anpharm e para que é utilizado

Ivabradina Anpharm (ivabradina) é um medicamento para o coração, usado para tratar:
- A angina de peito estável sintomática (que causa dor de peito) em doentes adultos, cuja frequência cardíaca (ritmo do coração) seja igual ou superior a 70 batimentos por minuto. É usado em doentes adultos que não toleram ou não possam tomar medicamentos para o coração chamados bloqueadores beta. É também usado em combinação com bloqueadores beta em doentes adultos que não tenham a sua condição completamente controlada com o bloqueador beta.
- Insuficiência cardíaca crónica em doentes adultos que tenham uma frequência cardíaca (ritmo do coração) igual ou superior a 75 batimentos por minuto. O medicamento é utilizado em combinação com a terapêutica padrão, incluindo terapêutica com bloqueadores beta ou quando os bloqueadores beta são contraindicados ou não tolerados.

<u>Sobre a angina de peito estável (normalmente referida como “angina”):</u>
A angina estável é uma doença de coração que ocorre quando o coração não recebe oxigénio suficiente. O sintoma mais comum da angina é dor de peito ou desconforto.

<u>Sobre a insuficiência cardíaca crónica:</u>
Insuficiência cardíaca crónica é uma doença do coração que ocorre quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para o resto do seu corpo. Os sintomas mais comuns da insuficiência cardíaca são falta de ar, fadiga, cansaço e tornozelos inchados.

<u>Como atua o Ivabradina Anpharm?</u>
A ação específica da ivabradina na redução da frequência cardíaca ajuda:
- a controlar e reduzir o número de ataques de angina, diminuindo as necessidade do coração em oxigénio,
- a melhorar o funcionamento do coração e prognóstico de vida em pacientes com insuficiência cardíaca crónica.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ivabradina Anpharm

Não tome Ivabradina Anpharm
- se tem alergia à ivabradina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se a sua frequência cardíaca (ritmo do coração) em repouso antes do tratamento for muito baixa (inferior a 70 batimentos por minuto);
- se sofre de choque cardiogénico (uma situação cardíaca tratada em hospital);
- se sofrer de uma perturbação do ritmo cardíaco (síndrome do nódulo sinusal, bloqueio sinoatrial, bloqueio AV de 3º grau);
- se estiver a sofrer um ataque cardíaco;
- se sofrer de tensão arterial muito baixa;
- se sofrer de angina instável (uma forma grave na qual a dor de peito ocorre muito frequentemente e com ou sem esforço);
- se tiver insuficiência cardíaca que piorou recentemente;
- se o batimento do coração for imposto exclusivamente pelo seu *pacemaker*;
- se sofrer de problemas graves do fígado;
- se já estiver a tomar medicamentos para o tratamento de infeções fúngicas (tais como cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (tais como josamicina, claritromicina, telitromicina ou eritromicina tomada oralmente), medicamentos para tratar as infeções por VIH (tais como nelfinavir, ritonavir) ou nefezadona (medicamento para tratar depressão) ou diltiazem, verapamil (utilizado para a tensão arterial elevada ou angina de peito);
- se for uma mulher que possa engravidar e se não estiver a usar contraceção de confiança;
- se estiver grávida ou a tentar engravidar;
- se estiver a amamentar.

Advertências e precauções
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ivabradina Anpharm:
- se sofrer de perturbações do ritmo cardíaco (tal como batimento cardíaco irregular, palpitações, aumento das dores no peito) ou fibrilhação auricular mantida (um tipo irregular de batimento cardíaco), ou uma anormalidade no eletrocardiograma (ECG) denominada por "síndrome de QT longo",
- se tiver sintomas de cansaço, tonturas ou falta de ar (isto pode significar que o seu coração abrandou demasiado),
- se tem sintomas de fibrilhação auricular (frequência do pulso em repouso invulgarmente elevada (mais de 110 batimentos por minuto) ou irregular, sem qualquer razão aparente, tornando-se difícil de medir),
- se teve um AVC recente (derrame cerebral),
- se sofre de hipotensão (tensão baixa) ligeira a moderada,
- se sofre de tensão arterial não controlada, especialmente após uma alteração do seu tratamento anti-hipertensor.
- se sofre de insuficiência cardíaca grave ou insuficiência cardíaca com uma anormalidade no ECG denominada como "bloqueio de ramo",
- se sofrer de doença ocular retiniana crónica,
- se sofre de problemas moderados de fígado,
- se sofrer de problemas renais graves.

Se qualquer destas situações se aplicar a si, fale imediatamente com o seu médico antes ou durante o tratamento com Ivabradina Anpharm.

Crianças
Não administre este medicamento a crianças e adolescentes menores de 18 anos. Os dados disponíveis são insuficientes para esta faixa etária.

Outros medicamentos e Ivabradina Anpharm
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer dos seguintes medicamentos, uma vez que pode ser necessário um ajuste da dose de Ivabradina Anpharm ou a sua monitorização:

- fluconazol (um medicamento antifúngico)
- rifampicina (um antibiótico)
- barbitúricos (para dificuldade em dormir ou epilepsia)
- fenitoína (para epilepsia)
- hipericão ou erva de S. João (tratamento à base de ervas para a depressão)
- medicamentos que prolongam o intervalo QT para tratar quer alterações do ritmo cardíaco quer outras condições:
  - quinidina, disopiramida, ibutilida, sotalol, amiodarona (para tratar perturbações do ritmo cardíaco)
  - bepridilo (para tratar angina de peito)
  - certos tipos de medicamentos para tratar ansiedade, esquizofrenia ou outras psicoses (tais como pimozida, ziprasidona, sertindol)
  - medicamentos antimaláricos (tais como mefloquina ou halofantrina)
  - eritromicina intravenosa (um antibiótico)
  - pentamidina (medicamento antiparasitário)
  - cisaprida (contra o refluxo gastroesofágico).
- alguns tipos de diuréticos que podem diminuir o nível de potássio no sangue, tais como a furosemida, hidroclorotiazida, indapamida (usada no tratamento de edema e tensão arterial elevada).

Ivabradina Anpharm com alimentos e bebidas
Evite o sumo de toranja durante o tratamento com Ivabradina Anpharm.

Gravidez e amamentação
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Não tome Ivabradina Anpharm se estiver grávida ou estiver a planear engravidar (ver "Não tome Ivabradina Anpharm").
Se estiver grávida e tiver tomado Ivabradina Anpharm, fale com o seu médico.
Não tome Ivabradina Anpharm se tiver possibilidade de engravidar, a não ser que use medidas contracetivas de confiança (ver " Não tome Ivabradina Anpharm).

Não tome Ivabradina Anpharm se estiver a amamentar (ver "Não tome Ivabradina Anpharm"). Fale com o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar, uma vez que a amamentação deve ser descontinuada se estiver a tomar Ivabradina Anpharm.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Ivabradina Anpharm pode causar temporariamente fenómenos visuais luminosos (luminosidade transitória no campo visual, ver "Efeitos secundários possíveis").
Se isto lhe acontecer, tenha cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas nas ocasiões em que possam ocorrer alterações súbitas na intensidade da luz, especialmente quando conduzir à noite.

Ivabradina Anpharm contém lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem alguma intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Ivabradina Anpharm

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Ivabradina Anpharm deve ser tomado durante as refeições.
O comprimido de Ivabradina Anpharm 5 mg pode ser dividido em doses iguais.

<u>Se está a ser tratado para a angina de peito estável</u>
A dose inicial não deve exceder um comprimido de Ivabradina Anpharm 5 mg duas vezes por dia. Se ainda tiver sintomas de angina e se tiver tolerado bem a dose de 5 mg duas vezes por dia, a dose pode

ser aumentada. A dose de manutenção não deve exceder os 7,5 mg duas vezes por dia. O seu médico irá prescrever a dose certa para si. A dose habitual é de um comprimido de manhã e um comprimido à noite. Em alguns casos (por exemplo, se tiver 75 anos ou mais), o seu médico pode prescrever metade da dose, isto é, meio comprimido de Ivabradina Anpharm 5 mg (o que correspondente a 2,5 mg de ivabradina) de manhã e meio comprimido de 5 mg à noite.

Se está a ser tratado para a insuficiência cardíaca crónica
A dose inicial habitualmente recomendada é um comprimido de Ivabradina Anpharm 5 mg duas vezes por dia aumentando se necessário para um comprimido de Ivabradina Anpharm 7,5 mg duas vezes por dia. O seu médico decidirá sobre a dose apropriada para si. A dose habitual é um comprimido de manhã e um comprimido à noite. Nalguns casos (por ex. se tiver 75 anos ou mais), o seu médico pode prescrever metade da dose i.e. meio comprimido de Ivabradina Anpharm 5 mg (correspondente a 2,5 mg de ivabradina) de manhã e meio comprimido de 5 mg à noite.

Se tomar mais Ivabradina Anpharm do que deveria:
Uma dose elevada de Ivabradina Anpharm pode provocar-lhe falta de ar ou cansaço porque o seu coração bate menos. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Ivabradina Anpharm:
Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Ivabradina Anpharm, tome a próxima dose à hora habitual.
Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

O calendário impresso na placa que contém os comprimidos ajuda-o a lembrar-se de quando tomou o último comprimido de Ivabradina Anpharm.

Se parar de tomar Ivabradina Anpharm:
Como o tratamento para a angina ou para a insuficiência cardíaca crónica é normalmente um tratamento prolongado, deve falar com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que Ivabradina Anpharm é demasiado forte ou demasiado fraco.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode ter efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais comuns com este medicamento são dependentes da dose e relacionados com o seu modo de ação:

Muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)*:*
Fenómenos luminosos visuais (breves momentos de luminosidade aumentada, causados frequentemente por alterações súbitas na intensidade da luz). Também podem ser descritos como uma auréola, luzes coloridas intermitentes, decomposição de imagens ou imagens múltiplas. Geralmente, estes ocorrem durante os primeiros dois meses de tratamento, após os quais podem ocorrer repetidamente e desaparecer durante ou após o tratamento.

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas)*:*
Modificação do funcionamento cardíaco (os sintomas são uma diminuição do ritmo do coração). Esta situação, em particular, pode ocorrer durante os primeiros 2 a 3 meses de tratamento.

Outros efeitos secundários também notificados:

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)*:*
Contração rápida e irregular do coração (fibrilhação auricular), perceção anormal do batimento cardíaco (bradicardia, extrassístoles ventriculares, bloqueio AV de 1º grau (intervalo PQ prolongado do ECG)), tensão arterial não controlada, dor de cabeça, tonturas e visão turva (visão nebulada).

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)*:*
Palpitações e batimentos cardíacos extra, sentir-se doente (náusea), obstipação (prisão de ventre), diarreia, dor abdominal, sensação de rotação (vertigens), dificuldade em respirar (dispneia), espasmos musculares (contração involuntária dos músculos), elevados níveis de ácido úrico no sangue, excesso de eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) e elevada creatinina no sangue (produto de degradação do músculo), erupção na pele, angioedema (tal como inchaço da face, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir), tensão arterial baixa, desmaio, sensação de cansaço, sensação de fraqueza, traçado anormal do ECG, visão dupla, alteração visual.

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)*:*
Urticária, comichão, pele vermelha, sensação de mal-estar.

Muito raros (pode afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)*:*
Batimentos irregulares do coração (bloqueio AV de 2º grau, bloqueio AV de 3º grau, síndrome do nódulo sinusal).

Comunicação de efeitos secundários
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ivabradina Anpharm

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ivabradina Anpharm:
- A substância ativa é ivabradina (sob a forma de cloridrato).

Ivabradina Anpharm 5 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de ivabradina (sob a forma de cloridrato).

Ivabradina Anpharm 7,5 mg comprimidos revestidos por película:
Cada comprimido revestido por película contém 7,5 mg de ivabradina (sob a forma de cloridrato).

- Os outros componentes são:

núcleo: lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E 470 B), amido de milho, maltodextrina, sílica coloidal anidra (E 551),
revestimento por película: hipromelose (E 464), dióxido de titânio (E 171), macrogol (6000), glicerol (E 422), estearato de magnésio (E 470 B), óxido de ferro amarelo (E 172) e óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspeto de Ivabradina Anpharm e conteúdo da embalagem
Ivabradina Anpharm 5 mg são comprimidos de cor salmão, oblongos revestidos por película, com ranhura em ambas as faces, gravados com "5" numa face e "S" na outra.
Ivabradina Anpharm 7,5 mg são comprimidos de cor salmão, triangulares revestidos por película, gravados com "7,5" numa face e "S" na outra.

Os comprimidos de Ivabradina Anpharm estão disponíveis em embalagens calendário (Alumínio/PVC blister) com 14, 28, 56, 84, 98, 100 ou 112 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03–236 Warszawa - Polónia

Fabricante
Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy - França

Servier (Ireland) Industrie Ltd
Gorey Road
Arklow-Co. Wicklow
Irlanda

Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annopol 6B- 03-236 Warzawa
Polónia

Laboratorios Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Espanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel.: + 36 1 238 77 99

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
C/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska SP. Z O.O.
Tel.: + 48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46(8)5 225 08 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.