

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Procoralan 5 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Procoralan 5 mg

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ivabradine (еквивалентно на 5.390 mg ivabradine hydrochloride).

За помощните вещества вижте раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Procoralan 5 mg: продълговата филмирана таблетка с розово-оранжев цвят и с делителна черта от двете страни, с гравирани надпис "5" от едната и от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис при пациенти с нормален синусов ритъм, които имат противопоказание или непоносимост към бета-блокери.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За различните дози се предлагат филмирани таблетки съдържащи, 5 mg и 7.5 mg ivabradine.

Обичайната препоръчвана начална доза на ivabradine е 5 mg два пъти дневно. В зависимост от терапевтичния отговор след три до четири седмици лечение дозата може да бъде увеличена до 7.5 mg два пъти дневно.

Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 удара в минута (у/мин) или пациентът получи симптоми свързани с брадикардия, като световъртеж, уморяемост или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена, включително и до допустимата доза от 2.5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). Лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане трайно под 50 у/мин или при трайни прояви на брадикардия (вижте раздел 4.4).

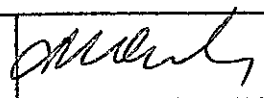
Таблетките трябва да бъдат приемани перорално два пъти дневно, т.е., веднъж сутрин и веднъж вечер по време на хранене (вижте раздел 5.2).

Възрастни пациенти

Тъй като ivabradine е изпитан при ограничен брой пациенти на възраст 75 или повече години, при тези пациенти трябва да се има предвид по-ниска начална доза (2.5 mg два пъти дневно, т.е., половин таблетка от 5 mg два пъти дневно) преди увеличаване на дозата, ако това се налага.

Бъбречна недостатъчност

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

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-12859/18-04-06	
разрешение за употреба №	
694/11-04-06	



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

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане не се изисква корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при употреба на ivabradine при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Ivabradine е противопоказан за употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност; тъй като не е изучен при тази популация и се очаква голямо нарастване на системната експозиция (вижте раздели 4.3 и 5.2).

Деца и подрастващи

Procogan не се препоръчва при деца и подрастващи, тъй като ефикасността и безопасността на ivabradine не са проучени сред тези популации.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към ivabradine или към някое от помощните вещества (вижте раздел 6.1).
- Сърдечна честота в покой под 60 у/мин преди началото на лечението
- Кардиогенен шок
- Остър миокарден инфаркт
- Тежка хипотония (< 90/50 mm Hg)
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Синдром на болния синусов възел
- Сино-атриален блок
- Пациенти със сърдечна недостатъчност III-IV функционален клас по NYHA, поради липса на данни
- Зависимост от пейсмейкър
- Нестабилна ангина
- AV блок III степен
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (ketoconazole, itraconazole), макролидни антибиотици (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), HIV-протеазни инхибитори (nelfinavir, ritonavir) и nefazodone (вижте раздели 4.5 и 5.2)
- Бременност, кърмене (вижте раздел 4.6)

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Сърдечни аритмии

Ivabradine 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, ivabradine не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или други сърдечни аритмии, които пречат на функцията на синусовия възел. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти лекувани с ivabradine за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), включително при клинични



показания и ЕКГ мониториране (напр. в случай на влошаваща се ангина, палпитации, неравномерен пулс).

Употреба при пациенти с AV блок II степен

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

Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота

Ivabradine не трябва да бъде започван при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 60 у/мин (вижте раздел 4.3).

Ако по време на лечението сърдечната честота в покой се понижи трайно под 50 удара в минута (у/мин) или пациентът получи симптоми свързани с брадикардия, като световъртеж, уморяемост или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена или лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане трайно под 50 у/мин или при трайни прояви на брадикардия (вижте раздел 4.2).

Комбинация с други антиангинозни средства

Едновременната употреба на ivabradine с понижаващи сърдечната честота калциеви антагонисти, като verapamil или diltiazem не се препоръчва (вижте раздел 4.5). Досега не са повдигани въпроси относно безопасността на комбиниране на ivabradine с нитрати и дихидропиридинови калциеви антагонисти, като amlodipine. Не е установена допълнителната ефикасност на ivabradine в комбинация с дихидропиридинови калциеви антагонисти (вижте раздел 5.1).

Хронична сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност трябва да бъде съответно овладяна преди обсъждане на лечение с ivabradine. Употребата на ivabradine е противопоказана при пациенти със сърдечна недостатъчност III-IV функционален клас по NYHA, поради липса на данни върху клиничната ефикасност и безопасност (вижте раздел 4.3). Необходимо е повишено внимание при пациенти с безсимптомна лявокамерна дисфункция, както и при пациенти със сърдечна недостатъчност II функционален клас по NYHA, поради ограничения брой проучени пациенти.

Инсулт

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

Зрителна функция

Ivabradine повлиява функцията на ретината (вижте раздел 5.1). Към днешна дата липсват доказателства за токсичен ефект на ivabradine върху ретината, но ефектите върху функцията на ретината при дългосрочно лечение с ivabradine над една година засега не са известни. При поява на неочаквано влошаване на зрителната функция трябва да се обсъди спиране на лечението с ivabradine. При пациенти с retinitis pigmentosa е необходимо повишено внимание.

Помощни вещества

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



Предпазни мерки при употреба

Пациенти с хипотония

Данните при пациенти с лека до умерена хипотония са ограничени и, следователно, ivabradine трябва да бъде използван с повишено внимание при тези пациенти. Ivabradine е противопоказан при пациенти с тежка хипотония (кръвно налягане <90/50 mmHg) (вижте раздел 4.3).

Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии

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

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

Употребата на ivabradine при пациенти с вроден QT синдром или лекувани с лекарствени продукти удължаващи QT трябва да бъде избягвана (вижте раздел 4.5). Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол.

Употреба при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност

Необходимо е повишено внимание при употребата на ivabradine при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (вижте раздел 4.2).

Употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност

Необходимо е повишено внимание при употреба на ivabradine при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 15 ml/min) (вижте раздел 4.2).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременната употреба не се препоръчва

Лекарствени продукти удължаващи QT

- Сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT (напр., quinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).
- Не-сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT (напр., pimozone, ziprasidone, sertindole, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, erythromycin IV).

Едновременната употреба на сърдечносъдови и не-сърдечносъдови лекарствени продукти удължаващи QT с ivabradine трябва да бъде избягвана, тъй като удължаването на QT може да се подчертае при забавяне на сърдечната честота. Ако комбинацията се счете за необходима, тогава се налага чест кардиологичен контрол (вижте раздел 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradine се метаболизира само от CYP3A4 и е много слаб инхибитор на този цитохром.



Беше показано, че ivabradine 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 ivabradine и да повлияват неговия метаболизъм и фармакокинетика до клинично значима степен.

Проучвания за лекарствени взаимодействия установиха, че CYP3A4 инхибиторите повишават плазмените концентрации на ivabradine, докато индукторите ги понижават. Повишените плазмени концентрации на ivabradine могат да бъдат свързани с риск от прекомерна брадикардия (вижте раздел 4.4).

Противопоказание за едновременна употреба

Едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4, като азолови антимиотици (ketoconazole, itraconazole), макролидни антибиотици (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), инхибитори на HIV протеазата (nelfinavir, ritonavir) и nefazodone е противопоказано (вижте раздел 4.3). Мощните CYP3A4 инхибитори ketoconazole (200 mg веднъж дневно) и josamycin (1 g два пъти дневно) са увеличили 7- до 8 -кратно средната плазмена експозиция на ivabradine.

Едновременна употреба не се препоръчва

Умерени CYP3A4 инхибитори: изпитания за специфично взаимодействие при здрави доброволци и пациенти са показали, че комбинацията от ivabradine и средствата забавящи сърдечната честота diltiazem или verapamil е довела до нарастване на експозицията на ivabradine (2- до 3-кратно нарастване на AUC) и допълнително забавяне на сърдечната дейност с 5 u/мин. Едновременната употреба на ivabradine с тези лекарствени продукти не се препоръчва (вижте раздел 4.4).

Едновременна употреба с повишено внимание

- Умерени CYP3A4 инхибитори: едновременната употреба на ivabradine с други умерени CYP3A4 инхибитори (напр., fluconazole) може да се обсъжда, но при начална доза 2.5 mg два пъти дневно и ако сърдечната честота в покой е над 60 u/мин, необходимо е проследяване на сърдечната честота.
- Сок от грейпфрут: експозицията на ivabradine е нараснала двукратно след едновременно приложение със сок от грейпфрут. Следователно, по време на лечение с ivabradine приемът на сок от грейпфрут трябва да се ограничи.
- CYP3A4 индуктори: индукторите на CYP3A4 (напр., rifampicin, барбитурати, phenytoin, *Hypericum perforatum* [жълт кантарион]) могат да понижат експозицията на ivabradine и неговото действие. Едновременната употреба на CYP3A4 индуциращи лекарствени продукти може да наложи корекция на дозата на ivabradine. Беше доказано, че комбинацията от ivabradine 10 mg два пъти дневно с жълт кантарион намалява AUC на ivabradine наполовина. По време на лечение с ivabradine приемът на жълт кантарион трябва да бъде ограничен.



Едновременна употреба с други средства

Специфични проучвания за лекарствени взаимодействия не са показали значим ефект на следните лекарствени продукти върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на ivabradine: инхибитори на протонната помпа (omeprazole, lansoprazole), sildenafil, инхибитори на HMG CoA редуктазата (simvastatin), дихидропиридинови калциеви антагонисти (amlodipine, lacidipine), digoxin и warfarin. Освен това, не е настъпил клинично значим ефект на ivabradine върху фармакокинетиката на simvastatin, amlodipine, lacidipine, върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на digoxin, warfarin и върху фармакодинамиката на aspirin.

В клинични проучвания от фаза III следните лекарствени продукти не са били ограничавани и, седователно, са били комбинирани рутинно с ivabradine, без данни за проблеми свързани с лекарствената безопасност: инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин-рецепторни блокери, диуретици, кратко- и дълго-действащи нитрати, инхибитори на HMG CoA редуктазата, фибрати, инхибитори на протонната помпа, орални противодиабетни средства, аспирин и други антитромбоцитни средства.

4.6. Бременност и кърмене

Липсват съответни данни относно употребата на ivabradine при бременни жени. Репродуктивните изпитания при лабораторни животни да показали ембриотоксични и тератогенни ефекти (вижте раздел 5.3) Потенциалният риск при хора е неизвестен. Следователно, ivabradine е противопоказан по време на бременност.

Проучвания при лабораторни животни сочат, че ivabradine се екскретира в млякото. Следователно, ivabradine е противопоказан при кърмещи жени.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Специфично проучване за оценка на възможното влияние на ivabradine върху способността за шофиране беше проведено при здрави доброволци и то не показва нарушения на способността за шофиране.

Ivabradine не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, ivabradine може да предизвика преходни светлинни усещания състоящи се главно от фосфени (вижте раздел 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.

4.7. Нежелани лекарствени реакции

Procorsalan е проучен в клинични изпитания обхващащи почти 5000 участници. Приблизително 2900 пациенти са лекувани с ivabradine в проучвания от фази II-III. Най-честите нежелани лекарствени реакции към ivabradine са дозо-зависими и свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Следните нежелани лекарствени реакции или събития се съобщават по време на клинични изпитания:

Зрителни разстройства:

Много чести (> 1/10)

- Светещи феномени (фосфени): съобщавани от 14.5% от пациентите, описват се като преходна увеличена яркост на ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се



провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Появата на фосфени става по принцип в първите два месеца лечение, след което те могат да настъпват многократно.

По принцип се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност.

Всички фосфени преминават по време на или след прекратяване на лечението, мнозинството (77.5%) по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили лечението във връзка с фосфени.

Чести (>1/100, <1/10)

- Замъглено виждане

Сърдечносъдови разстройства:

Чести (>1/100, <1/10)

- Брадикардия: 3.3% от пациентите по-специално през първите 2 до 3 месеца след започване на лечението. 0.5% от пациентите са получили изразена брадикардия 40 или по-малко у/мин
- AV блок I степен
- Камерни екстрасистоли

Не чести (>1/1000, <1/100)

- Палпитации, надкамерни екстрасистоли

Следните събития, докладвани по време на клинични изпитания са имали еднаква честота с тази на контролите и/или вероятна връзка с подлежащото заболяване: синусова аритмия, нестабилна ангина, влошена ангина пекторис, предсърдно мъждене, миокардна исхемия, миокарден инфаркт и камерна тахикардия.

Гастроинтестинални разстройства:

Не чести (>1/1000, <1/100)

- Гадене
- Запек
- Диария

Общи разстройства:

Чести (>1/100; <1/10)

- Главоболие, обикновено през първия месец от лечението.
- Замайване, вероятно свързан с брадикардия.

Не чести (>1/1000, <1/100)

- Световъртеж
- Диспнея
- Мускулни крампи

Промени в лабораторните изследвания:

Не чести (>1/1000, <1/100)

- Хиперурикемия
- Еозинофилия



- Повишен креатинин в кръвта

4.8. Предозиране

Предозирането може да доведе до тежка и продължителна брадикардия (вижте раздел 4.8)

Тежката брадикардия трябва да бъде лекувана симптоматично в специализирани условия. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да бъде обсъдено симптоматично лечение включващо интравенозни бета-стимулиращи средства, като isoprenaline. При нужда може да се предприеме временна сърдечна електростимулация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други сърдечни препарати, АТС код: C01EB17.

Ivabradine е средство единствено за понижаване на сърдечната честота, действащо чрез селективна и специфична инхибиция на електрическия *If* поток на сърдечния пейсмекър, който контролира спонтанната диастолна деполяризация в синусовия възел и регулира сърдечната честота. Сърдечните ефекти са специфични за синусовия възел, без ефект върху интра-атриалното, атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводно време, нито върху миокардния контрактилитет или камерната реполяризация.

Ivabradine може да взаимодейства и с електрическия *Ih* поток в ретината, който е много сходен със сърдечния *If*. 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 *Ih* от ivabradine засилва светлинните феномени, които могат да бъдат понякога усетени от пациентите. Светлинните феномени (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вижте раздел 4.8).

Главното фармакодинамично свойство на ivabradine при човека е специфично дозо-зависимо понижаване на сърдечната честота. Анализът на редуциите на сърдечната честота с дози до 20 mg два пъти дневно показва тенденция към плато-ефект, който отговаря на намален риск от тежка брадикардия под 40 у/мин (вижте раздел 4.8).

В обичайни препоръчвани дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 у/мин в покой и при физическо усилие.

Това води до намаляване на сърдечната работа и миокардната кислородна консумация.

Ivabradine не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

- в клинични електрофизиологични проучвания ivabradine не е показал ефект върху атриовентрикуларното или интравентрикуларното проводни времена или коригираните QT интервали;
- при пациенти с лявокамерна дисфункция (лявокамерна изтласкваща фракция [LVEF] между 30 и 45%) ivabradine не имал неблагоприятен ефект върху LVEF.



Антиангинозният и анти-исхемичният ефект на Procogalan е бил проучен в четири двойно-слепи рандомизирани проучвания (две срещу плацебо и по едно срещу atenolol и amlodipine). Тези изпитания са включили общо 3222 пациенти с хронична стабилна ангина пекторис, от които 2168 са получавали ivabradine.

Те показват, че ivabradine 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху параметрите на работната проба в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефективност и със 7.5 mg два пъти дневно. Допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е била установена в сравнително контролно проучване спрямо atenolol: 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 анти-исхемична полза от ivabradine при пациенти на възраст 65 или повече години.

Ефектът 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 ангина, време до начало на ангина и време до достигане на ST депресия от 1 mm) е намирал неизменно потвърждение във всички проучвания и е бил свързан с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%.

При двукратен дневен прием ivabradine има постоянна 24-часова ефективност.

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване със 725 пациенти ivabradine не е показал допълнителен ефект след прибавяне към amlodipine в края на дозовия интервал (12 часа след перорален прием), но такава допълнителна ефикасност е била установена към момента на максимална активност (3-4 часа след перорален прием).

В изпитанията за ефективност на ivabradine последната се запазва напълно през целия 3- или 4 месечен период на лечение. Липсват данни за фармакологичен толеранс (загуба на ефективност) възникващ по време на лечение, нито за ребаунд феномен след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и анти-исхемични ефекти на ivabradine се свързват с дозозависимо понижаване на сърдечната честота и със значимо намаление на двойното произведение (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 било демонстрирано при пациенти лекувани с ivabradine минимум една година (n= 713). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

Антиангинозната и анти-исхемична ефективност на ivabradine се е запазила при диабетици (n = 457) при профил на безопасност сравним с този в общата популация.

5.2. Фармакокинетични свойства

При физиологични условия ivabradine се освобождава бързо от таблетките и е с висока водоразтворимост (>10 mg/ml). Ivabradine представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-деметилираният



дериват на ivabradine беше идентифициран като главен активен метаболит при човека.

Абсорбция и бионаличност

Ivabradine 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 е забавяла абсорбцията с приблизително 1 час и е увеличавала плазмената експозиция с 20 до 30%. Приемът на таблетката по време на хранене се препоръчва, за да се намалят разликите в експозицията при едно и също лице (вижте раздел 4.2).

Разпределение

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

Биотрансформация

Ivabradine се метаболизира главно от черния дроб и червата чрез оксидация само с помощта на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Главният активен метаболит е N-деметиления дериват (S 18982) при експозиция около 40% от тази на едноното вещество. Метаболизмът на този активен метаболит също включва CYP3A4. Ivabradine има нисък афинитет към CYP3A4, не води до клинично доловима 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 CYP3A4 (вижте раздел 4.5)

Елиминация

Ivabradine се елиминира с основен полу-живот 2 часа (70-75% от AUC) в плазмата и ефективен полу-живот 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 оралната доза се екскретира в непроменен вид в урината

Линейност/не-линейност

Кинетиката на ivabradine има линеен характер в диапазона на дозиране 0.5 – 24 mg.

Специфични популации

- По-възрастни: не са наблюдавани фармакокинетични разлики (AUC и C_{max}) между по-възрастни (≥65 години) или много възрастни пациенти (≥75 години) и общата популация. (вижте раздел 4.2).
- Бъбречна недостатъчност: Отражението на бъбречната недостатъчност (креатининов клирънс от 15 до 60 ml/min) върху фармакокинетиката на ivabradine е минимално свързано с ниския принос на бъбречния клирънс (около 20%)



- към общата елиминация както на ivabradine, така и на главния му метаболит S 18982 (вижте раздел 4.2).
- Чернодробна недостатъчност: при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка по Child Pugh до 7) AUC на несвързания ivabradine и главния активен метаболит са били с около 20% по-високи, отколкото при лица с нормална чернодробна функция. Данните са недостатъчни, за да се направят изводи при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Липсват данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (вижте раздели 4.2 и 4.3).

Фармакокинетично/фармакодинамично (ФК/ФД) отношение

Анализът на съотношението ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява по почти линеен начин с нарастване на плазмените концентрации на ivabradine 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 ivabradine и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ivabradine, които могат да настъпят, когато ivabradine се даде в комбинация със силни СУРЗА4 инхибитори могат да доведат до прекомерно понижаване на сърдечната честота, въпреки че риска е по-малък с умерени СУРЗА4 инхибитори (вижте раздели 4.3, 4.4 и 4.5).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ivabradine върху фертилитета при плъхове от мъжки и женски пол. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата при експозиции, близки до терапевтичните дози, тогава 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 ivabradine (доза от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) за една година, са били 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 ivabradine свързан с взаимодействието му с хиперполяризационно-активирани I_h електронни потоци в ретината, които имат големи сходства с електрическия поток I_f в сърдечния пейсмейкър.

Други дългосрочни изпитания с многократни дози и за карциногенност не са довели до разкриване на клинично значими промени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E 470 B)

Maize starch

Maltodextrin

Silica, colloidal anhydrous (E 551)

Филмова обвивка

Hypromellose (E 464)



Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 6000
Glycerol (E 422)
Magnesium stearate (E 470 B)
Yellow iron oxide (E 172)
Red iron oxide (E 172)

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Aluminium/PVC блистер опакован в картонени кутии.

Размери на опаковката

Календарни опаковки съдържащи 14, 28, 56, 84, 98, 100 или 112 филмирани таблетки.

Възможно е не всички размери опаковки да се предлагат на пазара.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специфични изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier

22, rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine

France

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

