

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Procoralan 5 mg филмирани таблетки

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Procoralan 5 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (ivabradine) (еквивалентно на 5,390 mg ивабрадин като хидрохлорид).

Помощно вещество с известно действие: 63,91 mg лактоза монохидрат

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (ivabradine) (еквивалентно на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид).


Помощно вещество с известно действие: 61,215 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА


Филмирана таблетка

Procoralan 5 mg филмирани таблетки

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

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки

Триъгълна, филмирана таблетка с розово-оранжев цвят, с гравирани надпис "7,5" от едната и  от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия .

Ивабрадин е показан за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия при възрастни с исхемична болест на сърцето с нормален синусов ритъм и сърдечна честота  $\geq 70$  удара в минута. Ивабрадин е показан:

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

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

Симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия

Препоръчва се решението за започване на лечение или за титриране на дозата да се извърши при наличието на поредица от измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24 часово проследяване. Началната доза на ивабрадин не трябва да превишава 5 mg два пъти дневно при пациенти под 75 годишна възраст. След три до четири седмици лечение, ако пациентът все още има симптоми, ако началната доза се понася добре и ако сърдечната честота в покой остава над 60 удара в минута, дозата може да се увеличи до следващата по-висока доза при пациенти, приемащи 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно. Поддържащата доза не трябва да превишава 7,5 mg два пъти дневно.

Ако няма подобрение на симптомите на стенокардия след 3 месеца от началото на лечението, лечението с ивабрадин трябва да се прекрати.

В допълнение, прекратяване на лечението трябва да се обмисли в случай, че има само ограничен симптоматичен отговор и когато няма клинично значимо намаляване на сърдечната честота в покой в рамките на три месеца.

Ако по време на лечението, сърдечната честота в покой се понижи под 50 удара в минута (удара/min) или пациентът получи симптоми свързани с брадикардия, като световъртеж, уморемост или хипотония, дозата трябва да бъде постепенно намалена, включително до най-носната допустима доза от 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно). След намаляване на дозата, сърдечната честота трябва да се проследява (вж.точка 4.4).

Лечението трябва да бъде прекратено, ако сърдечната честота остане под 50 удара/min или при трайни прояви на брадикардия въпреки намаляването на дозата.

Лечение на хронична сърдечна недостатъчност

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

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

Обичайната препоръчителна начална доза на ивабрадин е 5 mg два пъти дневно. След две седмици лечение, дозата може да се увеличи до 7,5 mg два пъти дневно, ако сърдечната честота в покой е трайно над 60 удара в минута или да се намали до 2,5 mg два пъти дневно (половин таблетка от 5 mg два пъти дневно), ако сърдечната честота в покой е трайно под 50 удара в минута или в случай, че се появят симптоми, свързани с брадикардия като замаяване, умора или хипотония. Ако сърдечната честота е между 50 и 60 удара в минута, трябва да се поддържа дозата от 5 mg два пъти дневно.

Ако по време на лечението, сърдечната честота се понижи трайно под 50 удара в минута в покой или ако пациентът получи симптоми, свързани с брадикардия, дозата трябва да се титрира с понижаване до следващата по-ниска доза при пациенти, приемащи 7,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно. Ако сърдечната честота нарасне трайно над 60 удара в минута в покой, дозата може да се титрира до следващата по-висока доза при пациенти, приемащи 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg два пъти дневно.

Лечението трябва да се спре, ако сърдечната честота остава под 50 удара в минута или симптомите на брадикардията персистират (вж. точка 4.4).

### Специална популация

*Старческа възраст*

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

### *Бъбречно увреждане*

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

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

### *Чернодробно увреждане*

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

Ивабрадин е противопоказан за употреба при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, тъй като не е изучен при тази популация и се очаква голямо нарастване на системната експозиция (вж. точки 4.3 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

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

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

### Начин на приложение

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

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества ( изброени в точка 6.1).
- Сърдечна честота в покой под 70 удара/min 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
- Нестабилна или остра сърдечна недостатъчност
- Зависимост от пейсмейкър (сърдечна честота определена само от пейсмейкъра)
- Нестабилна стенокардия
- AV блок III степен
- Комбиниране със силни инхибитори на цитохром P450 3A4, като азолови антимиотици (кетоназол, итраконазол), макролидни антибиотици (кларитромицин, еритромицин *per os*, йозамицин, телитромицин), HIV-протеазни инхибитори (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон (вж. точки 4.5 и 5.2)
- Комбиниране с верапамил или дилтиазем, които са умерени CYP3A4 инхибитори, и които имат понижавачи сърдечната честота свойства (вж. точка 4.5)
- Бременност, кърмене и жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Специални предупреждения

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

Ивабрадин е показан само за симптоматично лечение на хронична стабилна стенокардия, тъй като ивабрадин не носи ползи във връзка с клиничния изход по отношение на сърдечносъдовата система (напр. инфаркт на миокарда или сърдечносъдова смъртност) (вж. точка 5.1).

#### *Измерване на сърдечната честота*

Предвид това, че сърдечната честота може да варира значително във времето, трябва да се обмисли извършването на поредица измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24 часово проследяване, когато се определя сърдечната честота в покой преди започването на лечението с ивабрадин и при пациенти на лечение с ивабрадин, когато се обмисля титриране на дозата. Това се отнася и за пациенти с ниска сърдечна честота, по-специално когато сърдечната честота се понижи под 50 удара/min, или след намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

#### *Сърдечни аритмии*

Ивабрадин не е ефективен при лечението или превенцията на сърдечни аритмии и вероятно губи ефекта си при настъпване на тахиаритмия (напр. камерна или надкамерна тахикардия). Следователно, ивабрадин не се препоръчва при пациенти с предсърдно мъждене или други сърдечни аритмии, които пречат на функцията на синусовия възел.

При пациенти, лекувани с ивабрадин, се повишава риска от развиване на предсърдно мъждене (вж. точка 4.8). Предсърдното мъждене е по-често при пациенти, използващи едновременно амиодарон или мощни антиаритмични средства клас I. Препоръчва се редовно клинично наблюдение на пациенти, лекуващи се с ивабрадин, за поява на предсърдно мъждене (трайно или пристъпно), включително при клинични показания и ЕКГ мониториране (напр. в случай на влошаваща се стенокардия, палпитации, неравномерен пулс).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на предсърдно мъждене и да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако те се появят.

Ако по време на лечението настъпи предсърдно мъждене, съотношението полза/риск за продължаване на лечението с ивабрадин трябва да се обсъди внимателно.

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

#### *Употреба при пациенти с AV блок II степен*

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

#### *Употреба при пациенти с ниска сърдечна честота*

Ивабрадин не трябва да бъде започван при пациенти със сърдечна честота в покой преди лечението под 70 удара/min (вж. точка 4.3).

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

#### *Комбинация с калциеви антагонисти*

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

#### *Хронична сърдечна недостатъчност*

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

### *Инсулт*

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

### *Зрителна функция*

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

### Предпазни мерки при употреба

#### *Пациенти с хипотония*

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

#### *Предсърдно мъждене – сърдечни аритмии*

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

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

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

Намаляването на сърдечния ритъм, причинено от ивабрадин, може да усилва удължаването на QT интервала, което може да доведе до тежки аритмии, по-специално *Torsade de pointes*.

#### *Пациенти с хипертония, при които се налага промяна в лечението на кръвното налягане*

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

#### *Помощни вещества*

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Фармакодинамични взаимодействия

#### *Едновременна употреба не се препоръчва*

Лекарствени продукти удължаващи QT

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

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

#### *Едновременна употреба с повишено внимание*

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

#### Фармакокинетични взаимодействия

##### Цитохром P450 3A4 (CYP3A4)

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

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

#### *Противопоказание за едновременна употреба*

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

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

#### *Едновременна употреба, която не се препоръчва*

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

#### *Едновременна употреба с повишено внимание*

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

#### *Едновременна употреба с други средства*

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

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

#### *Педиатрична популация*

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

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

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на ивабрадин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност. Тези проучвания са показали ембриотоксичен и тератогенен ефект (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Поради това, ивабрадин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

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

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Специфично проучване за оценка на възможното влияние на ивабрадин върху способността за шофиране при здрави доброволци не показва нарушения на способността за шофиране. Обаче, при пост-маркетинговия опит, са съобщени случаи на нарушена способност за шофиране, в резултат на зрителни симптоми. Ивабрадин може да предизвика преходни светлинни възприятия състоящи се главно от фосфени (вж. точка 4.8). Възможната поява на такива светлинни възприятия трябва да се има предвид при шофиране или работа с машини в ситуации, при които може да настъпи внезапна промяна на интензитета на светлината, особено при нощно кормуване. Ивабрадин не повлиява способността за работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила за безопасност

Ивабрадин е проучен в клинични изпитвания обхващащи почти 45 000 участници.



Най-честите нежелани лекарствени реакции с ивабрадин, светлинни феномени (фосфени) и брадикардия, са дозозависими и свързани с фармакологичния ефект на лекарствения продукт.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

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

Системо-органи класове	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хиперурикемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие, обикновено през първия месец от лечението Замайване, вероятно свързано с брадикардия
	Нечести*	Синкоп, вероятно свързан с брадикардия
Нарушения на очите	Много чести	Светлинни феномени (фосфени)
	Чести	Замъглено виждане
	Нечести*	Диплопия Нарушение на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия
		AV блок I степен (удължен PQ интервал на ЕКГ)
		Камерни екстрасистоли
		Предсърдно мъждене
	Нечести	Палпитации, надкамерни екстрасистоли
Много редки	AV блок 2-ра степен, AV блок 3-ра степен	
	Синдром на болния синусов възел	
Съдови нарушения	Чести	Неконтролирано кръвно налягане
	Нечести*	Хипотония, вероятно свързана с брадикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене
		Запек
		Диария
		Коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести*	Ангиоедем
		Обрив

	Редки*	Еритема
		Пруритус
		Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести*	Астения, свързана вероятно с брадикардия
		Умора, свързана вероятно с брадикардия
Изследвания	Нечести	Прималяване, вероятно свързано с брадикардия
		Повишен креатинин в кръвта
		Удължен QT интервал в ЕКГ

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

#### Описание на избраните нежелани лекарствени реакции

Светлинни феномени (фосфени) са били съобщени от 14,5% от пациентите, описват се като преходна увеличена яркост в ограничена зона от зрителното поле. Те обикновено се провокират от внезапни промени в интензивността на светлината. Фосфените могат също да се опишат като ореол, разпадане на изображението (стробоскопски или калейдоскопски ефекти), цветни ярки светлини или двойно виждане (ретинална персистенция). Появата на фосфени става обикновено в първите два месеца от лечението, след което те могат да се явяват многократно. В повечето случаи се съобщава за фосфени с лека до умерена интензивност. Всички фосфени преминават по време на или след прекратяване на лечението, в по-голямата си част (77,5%) по време на лечението. По-малко от 1% от пациентите са променили ежедневните си навици или са преустановили лечението във връзка с фосфени.

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

В проучването SIGNIFY, предсърдно мъждене е било наблюдавано в 5.3% от пациентите, приемащи ivabradine в сравнение с 3.8% в плацебо групата. В сборни анализи на всички двойнослепи контролирани клинични проучвания фази II/III с продължителност от най-малко 3 месеца, включващи повече от 40 000 пациенти, честотата на предсърдно мъждене е била 4,86% при пациентите, лекувани с ивабрадин, в сравнение с 4,08% при контролите, съответстващи на коефициент на риск 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

#### Лечение

Тежката брадикардия трябва да бъде лекувана симптоматично в специализирани условия. В случай на брадикардия с лоша хемодинамична поносимост може да бъде обсъдено

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

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

Ивабрадин може да взаимодейства и с електрическия  $I_h$  поток в ретината, който е много сходен със сърдечния  $I_f$ . Той участва в темпоралната резолюция на зрителната система чрез скъсяване на ретиналния отговор към ярки светлинни стимули.

При провокиращи обстоятелства (напр. бързи промени в яркостта) частичната инхибиция на  $I_h$  от ивабрадин засилва светлинните възприятия, които могат да бъдат понякога усетени от пациентите. Светлинните възприятия (фосфени) се описват като преходно усилване на яркостта в ограничена зона на зрителното поле (вж. точка 4.8).

#### Фармакодинамични ефекти

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

При обичайните препоръчвани дози понижението на сърдечната честота е приблизително 10 удара/min в покой и при физическо усилие.

Това води до намаляване на сърдечната работа и консумацията на кислород от миокарда. Ивабрадин не повлиява вътресърдечната проводимост, контрактилитета (няма негативен инотропен ефект) или камерната реполяризация:

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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Те показват, че ивабрадин 5 mg два пъти дневно оказва ефект върху изпитваните параметри при натоварване в рамките на 3 до 4 седмици след започване на лечението. Доказана е ефикасност със 7,5 mg два пъти дневно. Допълнителната полза спрямо 5 mg два пъти дневно е била установена в сравнително контролирано проучване спрямо атенолол: общата продължителност

на физическото натоварване в момента на минимална плазмена концентрация е нараснала с около 1 минута след едномесечно лечение с 5 mg два пъти дневно и се е подобрила с почти 25 секунди след допълнителен 3-месечен период на лечение след директно преминаване на 7,5 mg два пъти дневно. Това проучване потвърждава антиангинозната и антиишемична полза от ивабрадин при пациенти на възраст 65 или повече години.

Ефикасността на 5 mg и 7,5 mg два пъти дневно върху параметрите на теста с натоварване (обща продължителност на натоварването, време до достигане на лимитираща стенокардия, време до начало на стенокардия и време до достигане на ST депресия от 1 mm) е била потвърдена във всички проучвания и е била свързана с намаляване на честотата на ангинозните пристъпи с около 70%.

При двукратен дневен прием ивабрадин има постоянна 24-часова ефикасност.

В рандомизирано плацебо контролирано проучване с 889 пациенти, ивабрадин, добавен към атенолол 50 mg еднократно дневно, показва допълнителна ефикасност при всички параметри на стрес-теста в края на дозовия интервал на лекарствена активност (12 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване със 725 пациенти ивабрадин не е показал по-голяма ефикасност след прибавяне към амлодипин 10 mg веднъж дневно при минимума на лекарствената активност (12 часа след перорален прием), показал по-голяма ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

В рандомизирано плацебо-контролирано проучване при 1277 пациенти, ивабрадин, добавен към амлодипин 5 mg еднократно дневно или нифедипин GITS 30 mg еднократно дневно, е показал статистически значима допълнителна ефикасност по отношение на отговора към лечението (дефиниран като намаление с най-малко 3 ангинозни пристъпа за седмица и/или увеличение на времето до достигане на ST депресия от 1 mm с най-малко 60 s по време на стрес-теста с бягаша пътека) при най-ниската лекарствена активност (12 часа след перорален прием на ивабрадин) след 6-седмичен период на лечение (OR = 1,3; 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ивабрадин не е показал допълнителна ефикасност върху вторичните крайни точки на параметрите на стрес-теста при най-ниската лекарствена активност, въпреки че е показал допълнителна ефикасност при пика (3-4 часа след перорален прием).

Ефикасността на ивабрадин се запазва напълно през целия 3- или 4 месечен период на лечение при проучванията за ефикасност. Липсват данни за фармакологичен толеранс (загуба на ефективност), възникващ по време на лечение, както и за ребаунд ефект след рязко спиране на лечението. Антиангинозните и антиишемични ефекти на ивабрадин се свързват с доза-зависимо понижаване на сърдечната честота и със значимо намаление на производението на честота и налягане (сърдечна честота x систолно кръвно налягане) в покой и по време на натоварване. Действието върху кръвното налягане и периферното съдово съпротивление е пренебрежимо и няма клинично значение.

Трайно понижаване на сърдечната честота е било демонстрирано при пациенти лекувани с ивабрадин минимум една година (n= 713). Не се наблюдава влияние върху кръвната захар или липидния метаболизъм.

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

Мащабно проучване за заболяемост-смъртност, BEAUTIFUL, е проведено при 10 917 пациенти с исхемична болест на сърцето и левокамерна дисфункция (ЛКФИ<40%) на фона на оптимално лечение, като 86,9% от пациентите са получавали бета-блокери. Основният критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или хоспитализация поради нововъзникнала или влошаваща се сърдечна недостатъчност. Проучването не показва разлика в процента при първичния комбиниран краен резултат в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (релативен риск ивабрадин:плацебо 1,00, p=0,945).

При *post-hoc* подгрупа пациенти със симптоматична стенокардия по време на рандомизацията (n=1507) не е идентифициран сигнал във връзка с безопасността по отношение на сърдечно-съдова смърт, хоспитализация при остър инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (ивабрадин 12,0% срещу плацебо 15,5%, p=0,05).

Проведено е мащабно проучване по отношение на изхода, SIGNIFY, при 19102 пациенти с исхемична болест на сърцето и без клинична сърдечна недостатъчност (ЛКФИ > 40%) на фона на оптимално основно лечение. Използвана е била по-висока терапевтична схема от одобрената дозировка (начална доза 7,5 mg два пъти дневно (5 mg два пъти дневно, ако възрастта е  $\geq$  75 години) и титриране до 10 mg два пъти дневно). Основният критерий за ефикасност е бил комбинацията от сърдечносъдова смърт или нефатален инфаркт на миокарда. Проучването не показва разлика в процента при първичната съставна крайна точка (ПСКТ) в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин в сравнение с плацебо групата (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,08, p=0,197). Съобщена е брадикардия при 17,9% в групата на пациентите, лекувани с ивабрадин (2,1% в плацебо групата). Верапамил, дилтиазем или мощни СYP 3A4 инхибитори са били приемани от 7,1% от пациентите по време на проучването. Малко статистически значимо увеличение на ПСКТ е наблюдавано в предварително определена подгрупа от пациенти със стенокардия клас II по CCS или по-висок при включването (n=12049) (честота на поява 3,4% срещу 2,9% годишно, относителен риск ивабрадин/плацебо 1,18, p=0,018), но не в подгрупата от цялата популация със стенокардия клас  $\geq$  I по CCS (n=14286) (относителен риск ивабрадин/плацебо 1,11, p=0,110). По-високата от одобрената доза, използвана в проучването, не обяснява напълно тези изводи.

Проучването SHIFT е голямо, многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно сляпо, с плацебо-контролирани резултати изпитване, проведено при 6 505 възрастни пациенти със стабилна хронична ЗСН (за  $\geq$  4 седмици), от II до IV клас по NYHA, с намалена левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ  $\leq$  35%) и сърдечна честота в покой  $\geq$  70 удара в минута. Пациентите са получавали стандартно лечение, включващо бета-блокери (89%), ACE-инхибитори и/или ангиотензин II антагонисти (91%), диуретици (83%) и антагонисти на алдостерона (60%). В групата на ивабрадин, 67% от пациентите са били лекувани със 7,5 mg два пъти дневно. Медианата на продължителността на периода на проследяване е била 22,9 месеца. Лечението с ивабрадин е било свързано с намаляване на сърдечната честота средно с 15 удара в минута от изходната стойност от 80 удара в минута. Разликата в сърдечната честота между ивабрадин и плацебо групите е била 10,8 удара в минута на 28 ден, 9,1 удара в минута на 12 месец и 8,3 удара в минута на 24 месец.

Проучването демонстрира клинично и статистически значимо намаление на относителния риск с 18%, на честотата на първичната съставна крайна точка на сърдечносъдова смъртност и хоспитализация, поради влошаване на сърдечната недостатъчност (коефициент на риска: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – p<0,0001), установено до 3 месеца след започване на лечението. Редукцията на абсолютния риск е била 4,2%. Резултатите по първичната крайна точка се изведени главно чрез крайните точки сърдечната недостатъчност, хоспитализация поради влошаване на сърдечната недостатъчност (абсолютен риск намален с 4,7%) и смърт поради сърдечна недостатъчност (абсолютен риск намален с 1,1%).

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

	Ивабрадин (N=3 241) n (%)	Плацебо (N=3 264) n (%)	Коефициент на риска [95% CI]	p- стойност
Първична съставна крайна точка	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Компоненти:				
- Сърдечносъдова смърт	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Хоспитализация поради влошаване на СН	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001

Други вторични крайни точки:	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Обща смъртност	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Смърт от СН	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Общ брой хоспитализации	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002
- Хоспитализация поради сърдечносъдови причини				

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

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

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

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

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

#### Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване със 116 педиатрични пациенти (17 на възраст 6-12 месеца, 36 на възраст 1-3 години и 63 на възраст 3-18 години) с хронична сърдечна недостатъчност и дилатативна кардиомиопатия (DCM) на фона на оптимално основно лечение. 74 са получили ивабрадин (съотношение 2:1). Началната доза е била 0,02 mg/kg два пъти дневно във възрастовата подгрупа 6-12 месеца, 0,05 mg/kg, два пъти дневно при 1-3 години и 3-18 години <40 kg, и 2,5 mg два пъти дневно при 3-18 години и  $\geq 40$  kg. Дозата е била адаптирана в зависимост от терапевтичния отговор с максимални дози от 0,2 mg/kg два пъти дневно, 0,3 mg/kg два пъти дневно и съответно 15 mg два пъти дневно. В това проучване ивабрадин е бил приложен или като перорална течна форма или като таблетка два пъти дневно. Липсата на разлика във фармакокинетиката между тези две форми е била показана в отворено рандомизирано кръстосано проучване с два периода при 24 здрави възрастни доброволци.

При 69,9% от пациентите в групата на ивабрадин е било постигнато намаляване на сърдечната честота с 20% без брадикардия спрямо 12,2% в плацебо групата по време на периода на титриране от 2 до 8 седмици (съотношение на шансовете: E=17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Средните дози ивабрадин, които позволяват да се постигне намаляване на сърдечната честота с 20% са били съответно  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg два пъти дневно,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg два пъти дневно и

4,1 ± 2,2 mg два пъти дневно във възрастовите подгрупи 1-3 години, 3-18 години и <40 kg, и 3-18 години и ≥ 40 kg.

Средната ЛКФИ е нарастнала от 31,8% до 45,3% на M012 в групата на ивабрадин спрямо 35,4% до 42,3% в плацебо групата. Има подобрене в класа по NYHA при 37,7% от пациентите, приемащи ивабрадин, спрямо 25,0% в плацебо групата. Тези подобрения не са били статистически значими.

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

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

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Procoralan във всички подгрупи на педиатричната популация за лечението на стенокардия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Procoralan при деца на възраст от 0 до 6 месеца за лечението на хронична сърдечна недостатъчност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При физиологични условия ивабрадин се освобождава бързо от таблетките и има висока водоразтворимост (>10 mg/ml). Ивабрадин представлява S-енантиомер, който не претърпява биоконверсия *in vivo*. N-дезметилираният дериват на ивабрадин беше идентифициран като главен активен метаболит при човека.

### Абсорбция и бионаличност

Ивабрадин се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение с достигане на максимална плазмена концентрация след около 1 час при прием на гладно. Абсолютната бионаличност на филмираните таблетки е около 40%, поради ефекта на първо преминаване в червата и черния дроб.

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

### Разпределение

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

### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

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

### Специални популации

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

### Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

Анализът на отношението ФК/ФД показва, че сърдечната честота намалява почти линейно с нарастване на плазмените концентрации на ивабрадин и S 18982 за дози до 15-20 mg два пъти дневно. При по-високи дози понижението на сърдечната честота вече не е пропорционално на плазмените концентрации на ивабрадин и показва тенденция към достигане на плато. Високите експозиции на ивабрадин, които могат да настъпят, когато ивабрадин се приложи в комбинация със силни СУРЗА4 инхибитори, могат да доведат до прекомерно понижение на сърдечната честота, въпреки че този риск намалява при умерени СУРЗА4 инхибитори (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5). Връзката ФК-ФД на ивабрадин при педиатричните пациенти с хронична сърдечна недостатъчност на възраст от 6 месеца до по-малко от 18 години е подобна на връзката ФК-ФД, описана при възрастни.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали липса на ефект на ивабрадин върху фертилитета при мъжки и женски плъхове. Когато бременни лабораторни животни са били третирани по време на органогенезата с експозиции, близки до терапевтичните дози, е била наблюдавана по-висока честота на фетуси със сърдечни дефекти при плъхове и малък брой фетуси с ектродактилия при зайци.

При кучета, на които е даван ивабрадин (доза от 2, 7 или 24 mg/kg/ден) за една година, са наблюдавани обратими промени на функцията на ретината, но те не са били свързани с увреждане на очните структури. Тези данни съответстват на фармакологичния ефект на ивабрадин, свързан с взаимодействието му с хиперполяризиращо-активираните I<sub>h</sub> токове в ретината, които са много сходни с I<sub>f</sub> тока на сърдечния пейсмейкър.

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

### Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда от ивабрадин е проведена в съответствие с европейското ръководство за ERA.

Резултатите от тези проучвания подкрепят липсата на риск за околната среда от ивабрадин и ивабрадин не представлява заплаха за околната среда.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Таблетно ядро*

Лактоза монохидрат  
Магнезиев стеарат (Е 470 В)  
Царевично нишесте  
Малтодекстрин  
Силициев диоксид, колоиден безводен (Е 551)

#### *Филмова обвивка*

Хипромелоза (Е 464)  
Титанов диоксид (Е 171)  
Макрогол 6000  
Глицерол (Е 422)  
Магнезиев стеарат (Е 470 В)  
Жълт железен оксид (Е 172)  
Червен железен оксид (Е 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/РVС блистер опакован в картонени кутии.  
Размери на опаковката  
Календарни опаковки съдържащи 14, 28, 56, 84, 98, 100 или 112 филмирани таблетки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Procoralan 5 mg филмирани таблетки

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки  
EU/1/05/316/008-014

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

Дата на първо разрешаване: 25/10/2005  
Дата на последно подновяване: 31/08/2010

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Франция  
Servier (Ирландия) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, Ирландия  
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Полша  
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Испания

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Procoralan 5 mg филмирани таблетки  
Ивабрадин

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

Една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (еквивалентно на 5,39 mg ивабрадин като хидрохлорид)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Прочетете листовката преди употреба  
Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/05/316/001  
[EU/1/05/316/002]  
[EU/1/05/316/003]  
[EU/1/05/316/004]  
[EU/1/05/316/005]  
[EU/1/05/316/006]  
[EU/1/05/316/007]

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ПРОКОРАЛАН 5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Procoralan 5 mg филмирани таблетки  
Ивабрадин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**5. ДРУГО**

**Съкращения на дните от седмицата**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки  
Ивабрадин

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

Една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (еквивалентно на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Прочетете листовката преди употреба  
Перорално приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/05/316/008  
[EU/1/05/316/009]  
[EU/1/05/316/010]  
[EU/1/05/316/011]  
[EU/1/05/316/012]  
[EU/1/05/316/013]  
[EU/1/05/316/014]

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ПРОКОРАЛАН 7,5 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУН ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Procoralan 7,5 mg филмирани таблетки  
Ивабрадин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

LOT

**5. ДРУГО**

**Съкращения на дните от седмицата**

пн  
вт  
ср  
чт  
пт  
сб  
нд

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Procotalan 5 mg филмирани таблетки Procotalan 7,5 mg филмирани таблетки Ивабрадин (Ivabradine)

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

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

#### **Какво съдържа тази листовка:**

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

#### **1. Какво представлява Procotalan и за какво се използва**

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

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

#### **За стабилната стенокардия (обикновено наричана “ангина”):**

Стабилната стенокардия е сърдечно заболяване, което настъпва когато сърцето не получава достатъчно кислород. Тя се появява обикновено между 40- и 50-годишна възраст. Най-честият симптом на стенокардията е гръдната болка или дискомфорт. Стенокардия е по-вероятно да настъпи, когато сърцето бие по-бързо в ситуации като физическо натоварване, емоции, излагане на студ или след нахранване. Това ускорение на сърдечната честота може да причини гръдна болка при хора, които страдат от стенокардия.

#### **За хроничната сърдечна недостатъчност:**

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

#### **Как действа Procotalan?**

Procotalan действа главно чрез понижаване на сърдечната честота с определен брой удари в минута. Това намалява нуждите на сърцето от кислород, особено в ситуацията, при които е по-

вероятно да се появи пристъп на стенокардия. По този начин Procortalan спомага за овладяване и намаляване на броя на пристъпите на стенокардия.

Освен това, тъй като повишената сърдечна честота засяга неблагоприятно дейността на сърцето и прогнозата за живот при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, специфичното, понижаващо сърдечната честота действие на ивабрадин, помага да се подобри дейността на сърцето и прогнозата за живот при тези пациенти.

## **2. Какво трябва да знаете преди да приемете Procortalan**

### **Не приемайте Procortalan**

- ако сте алергични към ивабрадин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- Ако сърдечната Ви честота преди лечението е по-ниска (под 70 удара в минута);
- Ако страдате от кардиогенен шок (сърдечно състояние, което се лекува в болница);
- Ако страдате от нарушение на сърдечния ритъм;
- Ако сте с остър миокарден инфаркт;
- Ако страдате от прекалено ниско кръвно налягане;
- Ако страдате от нестабилна стенокардия (тежка форма, при която гръдните болки са много чести и се появяват при физическо усилие и в покой);
- Ако имате сърдечна недостатъчност, която скоро се е влошила;
- Ако сърдечната Ви честота се определя само от Вашия пейсмейкър;
- Ако имате тежки чернодробни проблеми;
- Ако в момента вземате лекарства за лечение на гъбични инфекции (като кетоконазол, итраконазол), макролидни антибиотици (като йозамицин, кларитромицин, телитромицин или еритромицин давани през устата), лекарства за лечение на инфекции с вируса на СПИН (като нелфинавир, ритонавир) или нефазодон (средство за лечение на депресия) или дилтиазем, верапамил (използвани за високо кръвно налягане или стенокардия);
- Ако сте жена, която би могла да забременее и не използвате надеждна контрацепция;
- Ако сте бременна или се опитвате да забременеете;
- Ако кърмите.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

#### **Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Procortalan**

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

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

### **Деца**

Procortalan не е предназначен за употреба от деца и юноши по-малки от 18 години.

## **Други лекарства и Procoralan**

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

Непременно кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства, тъй като може да се наложи корекция на дозата на Procoralan или медицинско проследяване:

- Флуконазол (противогъбично лекарство)
- Рифампицин (антибиотик)
- Барбитурати (при трудно заспиване или епилепсия)
- Фенитоин (при епилепсия)
- *Hypericum perforatum* или жълт кантарион (билково лечение при депресия)
- Лекарства, удължаващи QT за лечение на нарушения на сърдечния ритъм или други състояния:
  - Хинидин, дизопирамид, ибутилид, соталол, амиодарон (за лечение на ритъмни нарушения на сърцето)
  - Бепридил (за лечение на стенокардия)
  - Някои видове лекарства за лечение на тревожност, шизофрения или други психози (като пимозид, зипразидон, сертиндол)
  - Антималарийни лекарства (като мефлоквин или халофантрин)
  - Интравенозен еритромицин IV (антибиотик)
  - Пентамидин (противопаразитно средство)
  - Цизаприд (срещу гастро-езофагеален рефлукс)
- Някои видове диуретици, които могат да причинят намаляване на калия в кръвта, като фуросемид, хидрохлоротиазид, индапамид (използвани за лечение на оток, високо кръвно налягане).

## **Procoralan с храни и напитки**

Избягвайте консумацията на сок от грейпфрут по време на лечението с Procoralan.

## **Бременност и кърмене**

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

Ако сте бременна и сте приели Procoralan, говорете с Вашия лекар.

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

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

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

## **Шофиране и работа с машини**

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

## **Procoralan съдържа лактоза.**

Ако Ви е казано от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, обърнете се към Вашия лекар преди да започнете да приемате това лекарство.

## **3. Как да приемате Procoralan**

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



Procoralan трябва да се приема по време на хранене.

#### Ако се лекувате за стабилна стенокардия

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

#### Ако се лекувате от хронична сърдечна недостатъчност

Обичайната препоръчителна начална доза е една таблетка Procoralan от 5 mg два пъти дневно, която при нужда се увеличава на една таблетка от 7,5 mg два пъти дневно. Вашият лекар ще реши коя е подходящата за Вас доза. Обичайната доза е една таблетка сутрин и една таблетка вечер.

В някои случаи (напр. ако сте по-възрастен) Вашият лекар може да Ви предпише половин доза, т.е. половин таблетка Procoralan от 5 mg (съответстваща на 2,5 mg ивабрадин) сутрин и половин таблетка от 5 mg вечер.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Procoralan**

Голямата доза Procoralan би могла да предизвика недостиг на въздух или отпадналост, поради прекалено забавяне на сърдечната Ви дейност. Ако това се случи, незабавно се свържете с Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Procoralan**

Ако пропуснете даден прием на Procoralan, вземете следващата доза по обичайното време. Не вземайте двойна доза с цел компенсиране на пропуснатата доза.

Календарът, отпечатан върху блистера, съдържащ таблетките, е предназначен да Ви припомни кога сте взели предишната таблетка Procoralan.

#### **Ако сте спрели употребата на Procoralan**

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

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

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

#### **4. Възможни нежелани реакции**

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

Честотата на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, е дефинирана като се използва следната условна класификация:

много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 човека

чести: могат да засегнат до 1 на 10 човека

нечести: могат да засегнат до 1 на 100 човека

редки: могат да засегнат до 1 на 1 000 човека

много редки: могат да засегнат до 1 на 10 000 човека

с неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата

Най-честите нежелани лекарствени реакции с това лекарство са дозозависими и са свързани с начина на действие:

*Много често:*

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

*Чести:*

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

Наблюдавани са и други нежелани реакции:

*Чести:*

Неравномерен, бърз сърдечен ритъм, необичайно усещане за сърцебиене, неконтролирано кръвно налягане, главоболие, замаяност и замъглено зрение (размазано виждане).

*Нечести:*

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

*Редки:*

Кожен обрив, сърбеж, зачервяване на кожата, общо неразположение.

*Много редки:*

Неравномерни сърдечни удари.

**Съобщаване на нежелани лекарствени реакции**

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

**5. Как да съхранявате Procoralan**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.


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


## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Procoralan

- Активното вещество е ивабрадин (като хидрохлорид).  
Procoralan 5 mg : една филмирана таблетка съдържа 5 mg ивабрадин (еквивалентно на 5,390 mg ивабрадин като хидрохлорид).  
Procoralan 7,5 mg: една филмирана таблетка съдържа 7,5 mg ивабрадин (еквивалентно на 8,085 mg ивабрадин като хидрохлорид).
- Помощните вещества в ядрото на таблетката са: лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E 470 B), царевично нишесте, малтодекстрин, силициев диоксид, колоиден безводен (E 551), а в обвивката на таблетката: хипромелоза (E 464), титанов диоксид (E 171), макрогол 6000, глицерол (E 422), магнезиев стеарат (E 470 B), жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172).

### Как изглежда Procoralan и какво съдържа опаковката

Procoralan 5 mg са продълговати филмирани таблетки с розово-оранжев цвят с делителна черта от двете страни, гравирани с “5” от едната и  от обратната страна.

Procoralan 7,5 mg са триъгълни филмирани таблетки с розово-оранжев цвят, гравирани с “7,5” от едната и  от обратната страна.

Таблетките се предоставят в календарни опаковки (алуминиеви/PVC блистери) от 14, 28, 56, 84, 98, 100 или 112 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба:

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

#### Производители:

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Франция

Servier (Ирландия) Industries Ltd  
Gorey Road  
Arklow - Co. Wicklow  
Ирландия

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

и

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

**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

**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)16638110

**Ísland**

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

**Italia**

Servier Italia S.p.A.

**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

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**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

Tel: +39 06669081

P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

**Sverige**

Servier Sverige AB

Tel: +46(8)5 225 08 00

**Latvija**

SIA Servier Latvia

Tel: + 371 67502039

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd

Tel: +44 (0)1753 666409

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

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

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА  
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

### **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за горе-споменатия(те) лекарствен(и) продукт(и), научните заключения са, както следва:

Резултатите от това проучване на лекарствената използваемост (DUS) са показали по-голяма степен на придържане към препоръките в КХП в периода след въвеждането на мерките за минимизиране на риска (RMM) в сравнение с периода преди въвеждането им. Това по-добро придържане е измерено по отношение на всичките четири критерия на проучването. Затова, с оглед на наличните данни, представени в окончателния доклад от PASS, PRAC счита, че промените в условията на разрешението за употреба са основателни.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

### **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба.**

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването за горе-споменатия(те) лекарствен(и) продукт(и), CHMP счита, че съотношението полза/риск на тези лекарствен(и) продукт(и), е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба на горе-споменатия(те) лекарствен(и) продукт(и).