

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 5,390 mg ivabradine ως hydrochloride).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 63,91 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 8,085 mg ivabradine ως hydrochloride).


Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 61,215 mg λακτόζη μονοϋδρική

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ


Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σωμόν χρώματος, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διχοτομούμενο και από τις δυο πλευρές, χαραγμένο με την ένδειξη «5» στη μία όψη και  στην άλλη όψη.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σωμόν χρώματος, τριγωνικό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, χαραγμένο με την ένδειξη «7.5» στη μία όψη και  στην άλλη όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης.

Η ivabradine ενδείκνυται για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης στη στεφανιαία νόσο σε ενήλικες με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα ≥ 70 bpm. Η ivabradine ενδείκνυται:

- σε ενήλικες οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη στη χρήση των β-αποκλειστών
- ή σε συνδυασμό με β-αποκλειστές σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη βέλτιστη δόση β-αποκλειστή.

Θεραπευτική αγωγή της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η ivabradine ενδείκνυται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV κατά NYHA, με

συστολική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα ≥ 75 bpm, σε συνδυασμό με τυπική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της αγωγής με β -αποκλειστή ή όταν η αγωγή με β -αποκλειστή αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή (βλ παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για τις διαφορετικές δοσολογίες, διατίθενται επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που περιέχουν 5 mg και 7,5 mg ivabradine.

Συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης

Συνιστάται να λαμβάνεται η απόφαση για έναρξη ή τιτλοποίηση της αγωγής όταν υπάρχουν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση. Η δόση έναρξης της ivabradine δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 75 ετών. Μετά από τρεις έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, εάν ο ασθενής εξακολουθεί να είναι συμπτωματικός, εάν η αρχική δόση γίνεται καλά ανεκτή και εάν η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας παραμένει πάνω από 60 bpm, η δόση μπορεί να αυξηθεί στην επόμενη υψηλότερη δόση, σε ασθενείς που λαμβάνουν 2,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα. Η δόση συντήρησης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν δεν σημειωθεί βελτίωση των στηθαγχικών συμπτωμάτων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της αγωγής, η αγωγή με ivabradine πρέπει να διακόπτεται.

Επιπλέον, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της αγωγής, εάν η συμπτωματική ανταπόκριση είναι μόνο περιορισμένη και όταν δεν σημειώνεται κλινικά σχετική μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας μέσα σε τρεις μήνες.

Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής μειωθεί η καρδιακή συχνότητα κάτω από 50 παλμούς ανά λεπτό (bpm) σε ηρεμία ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, η δόση πρέπει να τιτλοποιηθεί σε χαμηλότερα επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης και της ελάχιστης δόσης των 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα). Μετά τη μείωση της δόσης, πρέπει να παρακολουθείται η καρδιακή συχνότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν η καρδιακή συχνότητα παραμένει κάτω από 50 bpm ή εάν επιμένουν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας, παρά τη μείωση της δόσης.

Θεραπευτική αγωγή της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας

Η αγωγή πρέπει να ξεκινάει μόνο σε ασθενή με σταθερή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται, ο θεράπων ιατρός να είναι έμπειρος στην αντιμετώπιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης της ivabradine είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από δύο εβδομάδες αγωγής, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα, εάν η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία παραμένει σταθερά πάνω από 60 bpm ή να μειωθεί στα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα (μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα), εάν η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία είναι σταθερά κάτω από 50 bpm ή σε περίπτωση συμπτωμάτων που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση. Εάν η καρδιακή συχνότητα είναι μεταξύ 50 και 60 bpm, πρέπει να διατηρείται η δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής, η καρδιακή συχνότητα μειώνεται σταθερά κάτω από 50 παλμούς το λεπτό (bpm) σε ηρεμία ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, η δόση πρέπει να μειώνεται στην επόμενη χαμηλότερη δόση στους ασθενείς που λαμβάνουν 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται σταθερά πάνω από 60 παλμούς το λεπτό σε ηρεμία, η δόση μπορεί να αυξάνεται στην επόμενη υψηλότερη δόση σε ασθενείς που λαμβάνουν 2,5 mg δύο φορές την ημέρα ή 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν η καρδιακή συχνότητα παραμένει κάτω από 50 bpm ή εάν τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης (2,5 mg δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μισό δισκίο των 5 mg δύο φορές την ημέρα) πριν την αύξηση της δόσης με τιτλοποίηση, εάν χρειαστεί.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 15 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 15 ml/min. Η ivabradine πρέπει, επομένως, να χρησιμοποιείται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Προσοχή πρέπει να δίνεται κατά τη χορήγηση ivabradine σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Η ivabradine αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, αφού δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό και αναμένεται μεγάλη αύξηση της συστηματικής έκθεσης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ivabradine ως αγωγή για τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από του στόματος δύο φορές την ημέρα, δηλαδή μία φορά το πρωί και μία το βράδυ, κατά τη διάρκεια των γευμάτων (βλ. παράγραφο 5.2)

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία χαμηλότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό πριν την αγωγή
- Καρδιογενής καταπληξία
- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Σοβαρή υπόταση (<90/50 mmHg)
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου
- Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός
- Ασταθής ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
- Εξάρτηση από βηματοδότη (καρδιακή συχνότητα που επιβάλλεται αποκλειστικά από το βηματοδότη)
- Ασταθής στηθάγχη
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3^{ου} βαθμού
- Συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 όπως αζολικά αντιμυκητησιακά (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη χορηγούμενη από του στόματος, ζοσαμυκίνη, τελιθρομυκίνη), αναστολείς HIV πρωτεάσης (νελφιναβίρη, ριτοναβίρη) και νεφαζοδόνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2)
- Συνδυασμός με βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη, που είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 με ιδιότητες μείωσης της καρδιακής συχνότητας (βλ. παράγραφο 4.5)
- Κύηση, γαλουχία και γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Απουσία οφέλους στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς με συμπτωματική χρόνια σταθερή στηθάγχη

Η ivabradine ενδείκνυται μόνο για τη συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης, γιατί η ivabradine δεν έχει οφέλη για τις καρδιαγγειακές εκβάσεις (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακός θάνατος) (βλ. παράγραφο 5.1).

Μέτρηση της καρδιακής συχνότητας

Δεδομένου ότι η καρδιακή συχνότητα μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις με τον χρόνο, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν διαδοχικές μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας, ΗΚΓ ή περιπατητική 24ωρη παρακολούθηση, όταν καθορίζεται η καρδιακή συχνότητα, πριν την έναρξη αγωγής με ivabradine και σε ασθενείς υπό αγωγή με ivabradine όταν εξετάζεται η περίπτωση της τιτλοποίησης. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα, ιδιαίτερα όταν η καρδιακή συχνότητα μειώνεται κάτω από 50 bpm ή μετά από μείωση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιακές αρρυθμίες

Η ivabradine δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπευτική αγωγή ή πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών και πιθανώς χάνει την αποτελεσματικότητά της όταν εκδηλώνεται ταχυαρρυθμία (π.χ. κοιλιακή ή υπερκοιλιακή ταχυκαρδία). Συνεπώς η ivabradine δεν συνιστάται σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες καρδιακές αρρυθμίες που επηρεάζουν τη λειτουργία του φλεβοκόμβου. Σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ivabradine, είναι αυξημένος ο κίνδυνος εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής (βλ. παράγραφο 4.8). Η κολπική μαρμαρυγή είναι συχνότερη σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αμιοδαρόνη ή ισχυρά αντιαρρυθμικά κατηγορίας I. Συνιστάται να παρακολουθούνται κλινικά σε τακτική βάση οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ivabradine για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής (εμμένουσας ή παροξυσμικής), ενώ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και ΗΚΓ παρακολούθηση εφόσον υπάρχει κλινική ένδειξη (π.χ. σε περίπτωση επιδεινωθείσας στηθάγχης, αισθήματος παλμών, άτακτου σφυγμού). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της κολπικής μαρμαρυγής και να τους δίνεται η συμβουλή να επικοινωνούν με τον γιατρό τους, εάν αυτά εκδηλωθούν.

Εάν εκδηλωθεί κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της αγωγής, πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά η σχέση οφέλους – κινδύνου της εξακολούθησης της αγωγής με ivabradine.

Ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύεται από διαταραχές της ενδοκοιλιακής επαγωγής (αποκλεισμός αριστερού σκέλους, αποκλεισμός δεξιού σκέλους) και κοιλιακό δυσσυχρονισμό πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Χρήση σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^ο βαθμού

Η ivabradine δεν συνιστάται σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό 2^ο βαθμού.

Χρήση σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή συχνότητα

Η ivabradine δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που πριν την έναρξη της αγωγής έχουν καρδιακή συχνότητα χαμηλότερη από 70 παλμούς ανά λεπτό σε ηρεμία (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία μειωθεί σταθερά κάτω από 50 bpm ή εάν ο ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που σχετίζονται με βραδυκαρδία, όπως ζάλη, κόπωση ή υπόταση, πρέπει να μειωθεί σταδιακά η δόση ή να διακοπεί η αγωγή, εάν η καρδιακή συχνότητα παραμείνει κάτω από 50 bpm ή τα συμπτώματα της βραδυκαρδίας επιμένουν (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνδυασμός με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Η ταυτόχρονη χορήγηση της ivabradine με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα όπως η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Δεν έχει τεθεί θέμα ασφάλειας αναφορικά με το συνδυασμό της ivabradine με νιτρόδη και διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η αμιλοδιπίνη. Η επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα της ivabradine σε συνδυασμό με διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι σταθερή, πριν εξεταστεί η χορήγηση της ivabradine. Η ivabradine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κατάταξης IV κατά NYHA, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε αυτόν τον πληθυσμό.

Εγκεφαλικό επεισόδιο

Η χρήση της ivabradine δεν συνιστάται αμέσως μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία γι' αυτές τις περιπτώσεις.

Οπτική λειτουργία

Η ivabradine επηρεάζει τη λειτουργία του αμφιβληστροειδή. Δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικής επίδρασης από τη μακροχρόνια αγωγή της ivabradine στον αμφιβληστροειδή (βλ. παράγραφο 5.1). Αν εμφανιστεί μη αναμενόμενη επιδείνωση της οπτικής λειτουργίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της αγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να ασκείται σε ασθενείς με μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Προφυλάξεις για τη χρήση

Ασθενείς με υπόταση

Τα στοιχεία που υπάρχουν για ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπόταση είναι περιορισμένα και συνεπώς η ivabradine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Η ivabradine αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση (αρτηριακή πίεση < 90/50 mmHg) (βλ. παράγραφο 4.3).

Κολπική μαρμαρυγή – Καρδιακές αρρυθμίες

Δεν υπάρχουν στοιχεία κινδύνου εμφάνισης (υπερβολικής) βραδυκαρδίας κατά την επαναφορά του φλεβοκομβικού

ρυθμού, όταν ξεκινά η φαρμακολογική καρδιοανάταξη σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με ivabradine. Ωστόσο, λόγω απουσίας εκτεταμένων στοιχείων, το ενδεχόμενο μη επείγουσας καρδιοανάταξης με συνεχόμενο ρεύμα θα πρέπει να εξετάζεται 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ivabradine.

Χρήση σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

Η χρήση ivabradine σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο QT ή που ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιμηκύνουν το διάστημα QT πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση.

Η μείωση της καρδιακής συχνότητας που προκαλείται από την ivabradine, μπορεί να επιδεινώσει την επιμήκυνση του διαστήματος QT το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αρρυθμίες, ειδικότερα την κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (*Torsade de pointes*).

Υπερτασικοί ασθενείς που χρειάζονται αλλαγές στην αντιυπερτασική αγωγή τους

Στη μελέτη SHIFT, περισσότεροι ασθενείς εκδήλωσαν επεισόδια αυξημένης αρτηριακής πίεσης ενώ ακολουθούσαν αγωγή με ivabradine (7,1%), συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (6,1%). Τα επεισόδια αυτά ήταν πιο συχνά αμέσως μετά την αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής, ήταν παροδικά και δεν επηρέασαν τη θεραπευτική δράση της ivabradine. Όταν πραγματοποιούνται αλλαγές στη θεραπεία ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ακολουθούν αγωγή με ivabradine, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται ανά τακτά διαστήματα (βλ. παράγραφο 4.8).

Εκδοχα

Επειδή τα δισκία περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης κατά Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT

- Καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη, μπεπριδίλη, σοταλόλη, ιβουτιλίδη, αμιοδαρόνη)
- Μη καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα, που επιμηκύνουν το διάστημα QT (π.χ. πιμοζίδη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη, μεφλοκίνη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη, σιζαπρίδη, ερυθρομυκίνη με ενδοφλέβια χορήγηση)

Η ταυτόχρονη χορήγηση καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών φαρμακευτικών προϊόντων που επιμηκύνουν το διάστημα QT με ivabradine πρέπει να αποφεύγεται, γιατί μπορεί η επιμήκυνση του QT να επιδεινωθεί από τη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, απαιτείται στενή καρδιολογική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση με προσοχή

Διουρητικά που μειώνουν το κάλιο (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης): η υποκαλιαιμία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμιών. Καθώς η ivabradine μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία, το αποτέλεσμα του συνδυασμού υποκαλιαιμίας και βραδυκαρδίας αποτελεί παράγοντα προδιάθεσης για την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών, ιδιαίτερα σε ασθενείς που είτε λόγω συγγενής ανωμαλίας είτε προκαλούμενο από κάποια ουσία εμφανίζουν παρατεταμένο το διάστημα QT.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4)

Η ivabradine μεταβολίζεται μόνο από το CYP3A4 και είναι πολύ ασθενής αναστολέας αυτού του κυτοχρώματος.

Έχει αποδειχτεί ότι η ivabradine δεν επηρεάζει το μεταβολισμό και τις συγκεντρώσεις των άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 (ήπιων, μέτριων και ισχυρών αναστολέων) στο πλάσμα. Οι αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 τείνουν να αλληλεπιδρούν με την ivabradine και να επηρεάζουν το μεταβολισμό και τη φαρμακοκινητική της σε βαθμό κλινικά σημαντικό. Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν αποδείξει ότι οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα, ενώ οι επαγωγείς τις μειώνουν. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα μπορεί να συνδέονται με κίνδυνο υπερβολικής βραδυκαρδίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντενδείξεις ταυτόχρονης χορήγησης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως αζολικά αντιμυκητιασικά (κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη από του στόματος, ζοσαμυκίνη, τελιθρομυκίνη), αναστολείς της HIV πρωτεάσης (νελφίναβιρη, ριτοναβίρη) και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 κετοконаζόλη (200 mg μία φορά την ημέρα) και ζοσαμυκίνη (1 g δύο φορές την ημέρα) αύξησαν τη μέση έκθεση της ivabradine στο πλάσμα κατά 7 έως 8 φορές.

Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς έδειξαν ότι ο συνδυασμός της ivabradine με τους παράγοντες διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της έκθεσης της ivabradine (αύξηση της AUC κατά 2 έως 3 φορές) και επιπλέον τη μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 5 bpm. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ivabradine με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση

Χυμός γκρέιπφρουτ: η έκθεση στην ivabradine διπλασιάστηκε μετά από συγχορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ. Επομένως, πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ.

Ταυτόχρονη χορήγηση με προφυλάξεις

- Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4: η ταυτόχρονη χορήγηση ivabradine με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. φλουκοναζόλη) μπορεί να επιτραπεί με δόση έναρξης τα 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και εφόσον η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας είναι μεγαλύτερη από 70 bpm, με παρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας.
- Επαγωγείς του CYP3A4: οι επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά, φαινοτοΐνη, *Hypericum perforatum* [St John's Wort]) μπορεί να μειώσουν την έκθεση και τη δραστηριότητα της ivabradine. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 μπορεί να απαιτεί προσαρμογή της δόσης της ivabradine. Έχει αποδειχτεί ότι ο συνδυασμός ivabradine 10 mg δύο φορές την ημέρα με St John's Wort υποδιπλασιάζει την AUC της ivabradine. Η λήψη St John's Wort πρέπει να περιορίζεται κατά την αγωγή με ivabradine.

Άλλες συγχορηγήσεις

Ειδικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν έχουν αποδείξει κλινικά σημαντική επίδραση των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ivabradine: αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη), σιλденаφίλη, αναστολείς της HMG CoA ρεδουκτάσης (σιμβαστατίνη), διϋδροπυριδινικού τύπου αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη, λασιδιπίνη), διγοξίνη και βαρφαρίνη. Επιπλέον, δεν σημειώθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της ivabradine στη φαρμακοκινητική της σιμβαστατίνης, αμλοδιπίνης, λασιδιπίνης, στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της διγοξίνης, βαρφαρίνης και στη φαρμακοδυναμική της ασπιρίνης.

Σε βασικές κλινικές μελέτες φάσης III, τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα συνδυάστηκαν κανονικά με ivabradine, χωρίς να παρατηρηθούν ανησυχητικές ενδείξεις: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, β-αποκλειστές, διουρητικά, παράγοντες αντι-αλδοστερόνης, νιτρικά μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης, αναστολείς HMG CoA ρεδουκτάσης, φιμπράτες, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιδιαβητικά από του στόματος, ασπιρίνη και άλλα αντι-αιμοπεταλιακά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει κατά τη διάρκεια της αγωγής, να χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. παράγραφο 4.3)

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία για τη χρήση της ivabradine σε εγκύους.

Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει εμβρυοτοξικότητα και τερατογενετικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Επομένως, η ivabradine αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ivabradine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, η ivabradine αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οι γυναίκες που χρήζουν θεραπείας με ivabradine, θα πρέπει να διακόψουν τη γαλουχία και να επιλέξουν εναλλακτικό τρόπο διατροφής του παιδιού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε αρουραίους δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μία ειδική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της ivabradine στην ικανότητα οδήγησης πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους δεν διαπιστώθηκε μεταβολή της απόδοσης στην οδήγηση. Εντούτοις, αναφέρθηκαν, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, περιστατικά διαταραγμένης ικανότητας οδήγησης λόγω οφθαλμικών συμπτωμάτων. Η ivabradine μπορεί να προκαλέσει παροδικά φωτεινά φαινόμενα, που συνίστανται κυρίως σε φωτοψίες (βλ. παράγραφο 4.8). Η πιθανή εκδήλωση τέτοιων φωτεινών φαινομένων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών, σε συνθήκες όπου μπορεί να συμβούν αιφνίδιες μεταβολές της έντασης του φωτός, ιδιαίτερα κατά τη νυχτερινή οδήγηση. Η ivabradine δεν επηρεάζει την ικανότητα χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ivabradine έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες οι οποίες περιέλαβαν σχεδόν 45.000 συμμετέχοντες. Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες με ivabradine, φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) και βραδυκαρδία, είναι δοσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και κατατάσσονται με βάση την ακόλουθη συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Προτιμώμενος όρος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Υπερουριχαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, συνήθως τον πρώτο μήνα αγωγής Ζάλη πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
	Όχι συχνές*	Συγκοπή, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Οφθαλμικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες)
	Συχνές	Θαμπή όραση
	Όχι συχνές*	Διπλωπία Οπτική διαταραχή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία
		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 1 ^{ου} βαθμού (ΗΚΓ παρατεταμένο διάστημα QT)
		Κοιλιακές έκτακτες συστολές Κολπική μαρμαρυγή
	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
Πολύ σπάνιες	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2 ^{ου} βαθμού. Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 3 ^{ου} βαθμού	

		Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή πίεση
	Όχι συχνές*	Υπόταση, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ναυτία
		Δυσκοιλιότητα
		Διάρροια
		Κοιλιακό άλγος*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές*	Αγγειοοίδημα
		Εξάνθημα
	Σπάνιες*	Ερύθημα
		Κνησμός
Κνίδωση		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές*	Αίσθημα αδυναμίας, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
	Σπάνιες*	Αίσθημα κόπωσης, πιθανά λόγω βραδυκαρδίας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Αυξημένη κρεατινίνη αίματος
		Παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

* Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες, για ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Φωτεινά φαινόμενα (φωτοψίες) αναφέρθηκαν από το 14,5% των ασθενών και περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου. Πυροδοτούνται συνήθως από αιφνίδιες διακυμάνσεις της έντασης του φωτός. Οι φωτοψίες μπορεί επίσης να περιγράφονται ως άλω, διάσπαση εικόνας (φαινόμενο στροβοσκοπίου ή καλειδοσκοπίου), λαμπρό χρωματιστό φως ή πολλαπλά είδωλα (διατήρηση της εικόνας στον αμφιβληστροειδή). Οι φωτοψίες ξεκινούν συνήθως μέσα στους πρώτους δύο μήνες της αγωγής και, μετά από αυτό το διάστημα, μπορεί να επαναλαμβάνονται. Οι φωτοψίες αναφέρθηκαν ως ήπιες έως μέτριας έντασης. Όλες οι φωτοψίες υποχώρησαν κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή, με την πλειονότητα (77,5%) να έχει υποχωρήσει κατά τη διάρκεια της αγωγής. Λιγότερο από το 1% των ασθενών άλλαξε τις καθημερινές του συνήθειες ή διέκοψε την αγωγή για τις φωτοψίες.

Βραδυκαρδία αναφέρθηκε από το 3,3% των ασθενών, ιδιαίτερα κατά τους πρώτους 2 με 3 μήνες αγωγής. Το 0,5% των ασθενών εκδήλωσε σοβαρή βραδυκαρδία κάτω από ή ίση με 40 bpm.

Στη μελέτη SIGNIFY παρατηρήθηκε κολπική μαρμαρυγή στο 5,3% των ασθενών που λάμβαναν ivabradine σε σύγκριση με 3,8% της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Σε μετα-ανάλυση όλων των Φάσης II/III διπλά τυφλών ελεγχόμενων κλινικών μελετών, διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών, όπου συμπεριλήφθηκαν πάνω από 40.000 ασθενείς, η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν

4,86% στους ασθενείς που έλαβαν ivabradine, συγκριτικά με 4,08% στους μάρτυρες ελέγχου, που αντιστοιχεί σε αναλογία κινδύνου 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V*](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και παρατεταμένη βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντιμετώπιση

Η σοβαρή βραδυκαρδία πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά σε εξειδικευμένο περιβάλλον. Σε περίπτωση βραδυκαρδίας με ασθενή αιμοδυναμική ανοχή, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση συμπτωματικής αγωγής που θα περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα β-διέγερσης, όπως η ισοπρεναλίνη. Μπορεί να εφαρμοστεί προσωρινή καρδιακή ηλεκτρική βηματοδότηση, εάν απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: καρδιακή θεραπεία, άλλα καρδιακά σκευάσματα, κωδικός ATC: C01EB17

Μηχανισμός δράσης

Η ivabradine είναι αμιγής παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, που δρα με εκλεκτική και ειδική αναστολή του ρεύματος I_f του καρδιακού βηματοδότη, το οποίο ελέγχει την αυτόματη διαστολική εκπόλωση στο φλεβόκομβο και ρυθμίζει την καρδιακή συχνότητα. Οι καρδιακές επιδράσεις είναι ειδικές για το φλεβόκομβο, χωρίς επίδραση στους χρόνους ενδοκοιλιακής, κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής, ούτε στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή την κοιλιακή επαναπόλωση.

Η ivabradine μπορεί επίσης να αλληλεπιδράσει με το αμφιβληστροειδικό ρεύμα I_h που μοιάζει πολύ με το καρδιακό I_f . Συμμετέχει στη χρονική διακριτική ικανότητα του οπτικού συστήματος, περιορίζοντας την αμφιβληστροειδική απόκριση σε ερεθίσματα έντονου φωτός. Κάτω από συνθήκες πυροδότησης (π.χ. ταχείες μεταβολές της φωτεινότητας), η μερική αναστολή του I_h από την ivabradine προκαλεί τα φωτεινά φαινόμενα που μπορεί να εμφανίζουν περιστασιακά οι ασθενείς. Τα φωτεινά φαινόμενα (φωτονίες) περιγράφονται ως παροδική αυξημένη φωτεινότητα σε περιορισμένη περιοχή του οπτικού πεδίου (βλ. παράγραφο 4.8).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η κύρια φαρμακοδυναμική ιδιότητα της ivabradine στους ανθρώπους είναι η ειδική δοσοεξαρτώμενη μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η ανάλυση της μείωσης της καρδιακής συχνότητας με δόσεις έως 20 mg δύο φορές την ημέρα υποδεικνύει μία τάση προς εμφάνιση επιπέδου κόρου (πλατώ), η οποία συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο σοβαρής βραδυκαρδίας κάτω από 40 bpm (βλ. παράγραφο 4.8). Στις συνθήκες συνιστώμενες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας είναι περίπου 10 bpm σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιακού φορτίου έργου και της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο.

Η ivabradine δεν επηρεάζει την ενδοκαρδιακή αγωγή, τη συσταλτικότητα (απουσία αρνητικής ινοτρόπου δράσης) ή την κοιλιακή επαναπόλωση:

- σε κλινικές ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, η ivabradine δεν είχε καμιά επίδραση στους χρόνους κολλοκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής ή στα διορθωμένα διαστήματα QT
- σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας [LVEF] μεταξύ 30 και 45%), η ivabradine δεν είχε καμιά βλαβερή επίδραση στο LVEF.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αντιστηθαγγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ivabradine μελετήθηκε σε πέντε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες (τρεις έναντι placebo και από μία έναντι ατενολόλης και αμλοδιπίνης). Στις μελέτες αυτές συμπεριλήφθηκαν συνολικά 4.111 ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη, εκ των οποίων οι 2.617 έλαβαν ivabradine.

Η ivabradine 5 mg δύο φορές ημερησίως αποδείχτηκε αποτελεσματική στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης μέσα σε 3 έως 4 εβδομάδες αγωγής. Η αποτελεσματικότητα επιβεβαιώθηκε με τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Συγκεκριμένα, το επιπρόσθετο όφελος πάνω από τα 5 mg δύο φορές την ημέρα τεκμηριώθηκε σε ελεγχόμενη μελέτη αναφοράς έναντι ατενολόλης: η συνολική διάρκεια άσκησης κατά την ύφεση αυξήθηκε περίπου κατά 1 λεπτό μετά από ένα μήνα αγωγής με 5 mg δύο φορές την ημέρα και βελτιώθηκε περαιτέρω κατά σχεδόν 25 δευτερόλεπτα μετά από επιπλέον διάστημα 3 μηνών με υποχρεωτική τιτλοποίηση στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Στη μελέτη αυτή, τα αντιστηθαγγχικά και αντι-ισχαιμικά οφέλη της ivabradine επιβεβαιώθηκαν σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Η αποτελεσματικότητα των 5 και των 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ήταν σταθερή σε όλες τις μελέτες, όσον αφορά στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης (συνολική διάρκεια άσκησης, χρόνος έως την εκδήλωση περιοριστικής στηθάγχης, χρόνος έως την εκδήλωση στηθάγχης και χρόνος έως την κατάσπαση του διαστήματος ST κατά 1 mm) και συνδέθηκε με μείωση κατά 70% περίπου του ποσοστού στηθαγγικών κρίσεων. Η χορήγηση ivabradine δύο φορές την ημέρα παρείχε ομοιόμορφη αποτελεσματικότητα καθ' όλο το 24ωρο.

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 889 ασθενείς, η ivabradine που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ατενολόλη 50 mg μία φορά ημερησίως (o.d) έδειξε επιπλέον αποτελεσματικότητα σε όλες τις παραμέτρους ΔΚ στο κατώτερο σημείο της δραστηριότητας του φαρμάκου (12 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση).

Σε μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που περιέλαβε 725 ασθενείς, η ivabradine δεν έδειξε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάστηκε με αμλοδιπίνη στη φάση ύφεσης της δραστηριότητας του φαρμάκου (12 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος), ενώ αντίθετα καταδείχθηκε επιπρόσθετη αποτελεσματικότητα στη φάση αιχμής (3-4 ώρες μετά τη λήψη από του στόματος).

Η αποτελεσματικότητα της ivabradine διατηρήθηκε πλήρως καθ' όλο το τρίμηνο ή τετράμηνο διάστημα αγωγής μεταξύ των μελετών αποτελεσματικότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις φαρμακολογικής ανοχής (απώλεια αποτελεσματικότητας) κατά τη διάρκεια της αγωγής ούτε φαινόμενα αναζωπύρωσης (rebound) κατά την αιφνίδια διακοπή της αγωγής. Η αντιστηθαγγχική και αντι-ισχαιμική δράση της ivabradine συνδέθηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της καρδιακής συχνότητας και σημαντική μείωση του γινομένου συχνότητας-πίεσης (καρδιακή συχνότητα x συστολική αρτηριακή πίεση) σε ηρεμία και κατά την άσκηση. Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και την περιφερική αγγειακή αντίσταση ήταν πολύ μικρές και όχι κλινικά σημαντικές.

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ivabradine για τουλάχιστον ένα έτος (n=713) διαπιστώθηκε ότι διατηρείται η μείωση της καρδιακής συχνότητας. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στο μεταβολισμό της γλυκόζης ή των λιπιδίων.

Η αντιστηθαγγχική και αντι-ισχαιμική αποτελεσματικότητα της ivabradine διατηρήθηκε στους διαβητικούς ασθενείς (n=457), με παρόμοιο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό.

Μια μεγάλη μελέτη έκβασης, η BEAUTIFUL, πραγματοποιήθηκε σε 10.917 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVEF <40%) σε συνδυασμό με τη βέλτιστη θεραπεία υποβάθρου και με το 86,9% των ασθενών να λαμβάνουν β-αποκλειστές. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή νοσηλεία για νέα εμφάνιση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου στην ομάδα της ivabradine σε σύγκριση με την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος ivabradine: εικονικό φάρμακο 1,00, $p=0,945$). Σε μία post-hoc υποομάδα ασθενών με συμπτωματική στηθάγχη κατά την τυχαιοποίηση ($n=1507$), δεν εξακριβώθηκε κάποιο σήμα που αφορούσε την ασφάλεια όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο, τη νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή την καρδιακή ανεπάρκεια (ivabradine 12.0% έναντι εικονικού φαρμάκου 15.5%, $p=0.05$).

Μία μεγάλη μελέτη έκβασης, η SIGNIFY, πραγματοποιήθηκε σε 19102 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και χωρίς κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας (KEAK > 40%), επιπρόσθετα της βέλτιστης τυπικής αγωγής. Χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικό σχήμα υψηλότερο της εγκεκριμένης δοσολογίας για τη νόσο [εναρκτήρια δόση 7,5 mg b.i.d. (5 mg b.i.d, εάν ηλικία ≥ 75 ετών) και τιτλοποίηση έως 10 mg b.i.d]. Το κύριο σύνθετο κριτήριο αποτελεσματικότητας ήταν καρδιαγγειακός θάνατος ή μη μοιραίο ΕΜ. Η μελέτη δεν έδειξε διαφορά στη συχνότητα του πρωτεύοντος τελικού σημείου μεταξύ των ομάδων ivabradine και εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,08, $p=0,197$). Βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 17,9 % των ασθενών της ομάδας ivabradine (2,1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου). Βεραπαμίλη, διλτιαζέμη ή ισχυρούς αναστολείς του CYP 3A4 έλαβε το 7,1% των ασθενών, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Παρατηρήθηκε μικρή στατιστικά σημαντική αύξηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου σε προκαθορισμένη υπο-ομάδα ασθενών με στηθάγχη κατηγορίας II κατά CCS ή υψηλότερης κατά την έναρξη ($n=12049$) (ετήσια ποσοστά 3,4% έναντι 2,9%, σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,18, $p=0,018$), αλλά όχι στην υπο-ομάδα του συνολικού πληθυσμού με στηθάγχη κατηγορίας $\geq I$ κατά CCS ($n=14286$) (σχετικός κίνδυνος ivabradine/εικονικό φάρμακο 1,11, $p=0,110$).

Η υψηλότερη της εγκεκριμένης δόσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη δεν ερμηνεύει πλήρως αυτά τα ευρήματα.

Η μελέτη SHIFT ήταν μία μεγάλη πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη έκβασης που πραγματοποιήθηκε σε 6505 ενήλικες ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (για ≥ 4 εβδομάδες), κατηγορίας II έως IV κατά NYHA, με μειωμένο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (KEAK $\leq 35\%$) και καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία ≥ 70 bpm.

Οι ασθενείς λάμβαναν τυπική αγωγή που περιελάμβανε β-αποκλειστές (89%), αναστολείς του ΜΕΑ ή/και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II (91%), διουρητικά (83%) και παράγοντες αντι-αλδοστερόνης (60%). Στην ομάδα ivabradine, το 67% των ασθενών λάμβανε 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 22,9 μήνες. Η αγωγή με ivabradine συνδέθηκε με μέση μείωση της καρδιακής συχνότητας κατά 15 bpm σε σχέση με την αρχική τιμή των 80 bpm. Η διαφορά της καρδιακής συχνότητας μεταξύ των δυο ομάδων ivabradine και εικονικού φαρμάκου ήταν 10.8 bpm στις 28 ημέρες, 9.1 bpm στους 12 μήνες και 8.3 bpm στους 24 μήνες

Η μελέτη απέδειξε κλινικά και στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 18% στο ποσοστό του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηλείας λόγω επιδεινωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος: 0.82, 95% CI [0.75; 0.90] – $p<0.0001$) εμφανή μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της αγωγής. Η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 4,2%. Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος τελικού σημείου καθοδηγούνται κυρίως από τα τελικά σημεία που αφορούν την καρδιακή ανεπάρκεια, νοσηλεία λόγω επιδεινωθείσας καρδιακής ανεπάρκειας, (απόλυτος κίνδυνος μειωμένος κατά 4,7%) και θάνατοι λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (απόλυτος κίνδυνος μειωμένος κατά 1,1%).

Θεραπευτική δράση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο, τα επιμέρους σημεία του και τα δευτερεύοντα τελικά σημεία

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	Τιμή p
Πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001
Επιμέρους σημεία του σύνθετου τελικού σημείου:				
- Καρδιαγγειακός θάνατος	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- Νοσηλεία λόγω επιδεινωθείσας ΚΑ	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
Άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία:				
- Θάνατος κάθε αιτιολογίας	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- Θάνατος λόγω ΚΑ	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Νοσηλεία κάθε αιτιολογίας	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
- Νοσηλεία κ/α αιτιολογίας	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

Η μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου παρατηρούνταν σταθερά ανεξάρτητα από φύλο, κατηγορία NYHA, καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής ή μη ισχαιμικής αιτιολογίας και προηγούμενο ιστορικό διαβήτη ή υπέρτασης.

Στην υπο-ομάδα ασθενών με ΚΣ \geq 75 bpm (n=4150), παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο της τάξης του 24 % (σχετικός κίνδυνος: 0.76, 95%CI [0.68;0.85] – p<0.0001) και για τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου κάθε αιτιολογίας (σχετικός κίνδυνος: 0.83, 95%CI [0.72;0.96] – p=0.0109) και του καρδιαγγειακού θανάτου (σχετικός κίνδυνος: 0.83, 95%CI [0.71;0.97] – p=0.0166). Σε αυτή την υπο-ομάδα ασθενών, το προφίλ ασφάλειας της ivabradine είναι σύμφωνο με το αντίστοιχο στο συνολικό πληθυσμό.

Μία σημαντική επίδραση παρατηρήθηκε στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο στο σύνολο της ομάδας των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με β-αποκλειστή (σχετικός κίνδυνος: 0.85, 95%CI [0.76;0.94]). Στην υπο-ομάδα των ασθενών με ΚΣ \geq 75 bpm και με συνιστώμενη δόση-στόχο του β-αποκλειστή, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο (σχετικός κίνδυνος: 0.97, 95%CI [0.74;1.28]) και σε άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων της νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (σχετικός κίνδυνος: 0.79, 95% CI [0.56;1.10]) ή θανάτου από καρδιακή ανεπάρκεια (σχετικός κίνδυνος: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

Σημειώθηκε σημαντική βελτίωση της κατηγορίας NYHA στην τελευταία καταγεγραμμένη τιμή, βελτιώθηκαν 887 (28%) ασθενείς με ivabradine έναντι 776 (24%) ασθενών με εικονικό φάρμακο (p=0.001).

Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη 97 ασθενών, τα στοιχεία που συλλέχθηκαν κατά τις ειδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις, με στόχο την τεκμηρίωση της λειτουργίας των συστημάτων κωνίων και ραβδίων και της ανιούσας οπτικής οδού (δηλ. ηλεκτροαμφιβληστροειδογράφημα, στατικά και κινητικά οπτικά πεδία, έγχρωμη όραση, οπτική οξύτητα), σε ασθενείς που λάμβαναν, για 3 χρόνια, ιβαμπραδίνη, λόγω χρόνιας σταθερής στηθάγχης, δεν έδειξαν τοξικότητα του αμφιβληστροειδούς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 116 παιδιατρικούς ασθενείς (17 ηλικίας [6-12 [μηνών, 36 ηλικίας [1-3 [ετών και 63 ηλικίας [3-18 [ετών) με ΧΚΑ και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Δ.Μ.) επιπλέον της βέλτιστης βασικής αγωγής. 74 έλαβαν ivabradine (σχέση 2:1). Η αρχική δόση ήταν 0,02 mg/kg bid στην ηλικιακή υποομάδα [6-12 [

μηνών, 0,05 mg/kg bid στην ηλικιακή υποομάδα [1-3 [ετών και στην ηλικιακή υποομάδα [3-18 [ετών εφόσον <40 kg, και 2,5 mg bid στην ηλικιακή υποομάδα [3-18 [ετών και εφόσον \geq 40 kg. Η δόση προσαρμολόγεται ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και οι μέγιστες δόσεις ήταν 0,2 mg/kg bid, 0,3 mg/kg bid και 15 mg bid αντίστοιχα. Στη μελέτη αυτή, η ivabradine χορηγήθηκε από του στόματος σε υγρή μορφή ή σε δισκίο, δύο φορές την ημέρα. Η απουσία φαρμακοκινητικής διαφοράς μεταξύ των δύο φαρμοκοτεχνικών μορφών είχε αποδειχθεί σε μια ανοικτή τυχαιοποιημένη δύο περιόδων διασταυρούμενη μελέτη, σε 24 ενήλικες υγιείς εθελοντές.

Μια μείωση 20% της καρδιακής συχνότητας, χωρίς βραδυκαρδία, επετεύχθη στο 69,9% των ασθενών στην ομάδα της ivabradine έναντι 12,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην περίοδο της τιτλοποίησης από 2 έως 8 εβδομάδες (Λόγος πιθανοτήτων: E = 17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Οι μέσες δοσολογίες της ivabradine που επέτρεψαν μια μείωση του ΣΚ 20%, ήταν $0,13 \pm 0,04$ mg/kg bid, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg bid και $4,1 \pm 2,2$ mg bid στις ηλικιακές υποομάδες [1-3 [ετών, [3-18 [ετών και <40 kg και [3-18 [ετών και \geq 40 kg, αντίστοιχα.

Η μέση τιμή του ΚΕΑΚ αυξήθηκε από 31,8% έως 45,3% στο μήνα 12 στην ομάδα ivabradine, έναντι 35,4% έως 42,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Υπήρξε μια βελτίωση στην κατάταξη κατά ΝΥΗΑ στο 37,7% των ασθενών με ivabradine έναντι 25,0% στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Το προφίλ ασφάλειας στη διάρκεια ενός έτους, ήταν παρόμοιο με αυτό που περιγράφεται για ενήλικες ασθενείς με ΧΚΑ.

Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ivabradine στην ανάπτυξη, εφηβεία και γενικά στην εξέλιξη καθώς και η μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με ivabradine στην παιδική ηλικία για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν έχουν μελετηθεί.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Procoralan σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της στηθάγχης και της στεφανιαίας νόσου.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Procoralan σε παιδιά ηλικίας από 0 έως κάτω από 6 μηνών για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ivabradine αποδεσμεύεται ταχέως από τα δισκία και είναι ιδιαίτερα υδατοδιαλυτή (>10 mg/ml). Η ivabradine είναι S-εναντιομερές χωρίς να έχει αποδειχθεί βιομετατροπή *in vivo*. Το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο της ivabradine έχει ταυτοποιηθεί ως ο κύριος ενεργός μεταβολίτης σε ανθρώπους.

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η ivabradine απορροφάται ταχέως και σχεδόν εξ ολοκλήρου μετά την από του στόματος χορήγηση, με τα ανώτερα επίπεδα στο πλάσμα να επιτυγχάνονται μέσα σε 1 ώρα, κάτω από συνθήκες νηστείας. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων είναι περίπου 40%, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου στα έντερα και το ήπαρ.

Η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση κατά 1 ώρα περίπου και αυξάνει την έκθεση στο πλάσμα κατά 20 έως 30%. Συνιστάται η λήψη του δισκίου κατά τη διάρκεια των γευμάτων για να μειώνεται η ατομική διακύμανση ως προς την έκθεση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ivabradine συνδέεται κατά 70% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι σχεδόν 100 l σε ασθενείς. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από χρόνια χορήγηση της συνιστώμενης δόσης των 5 mg δύο φορές την ημέρα είναι 22 ng/ml (CV=29%). Η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 10 ng/ml (CV=38%) σε σταθερή κατάσταση.

Βιομετατροπή

Η ivabradine μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και το έντερο με οξείδωση μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4) μόνο. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης είναι το N-απομεθυλιωμένο παράγωγο (S 18982) με έκθεση περίπου 40% της αντίστοιχης του μητρικού μορίου.

Ο μεταβολισμός αυτού του δραστικού μεταβολίτη εμπλέκει επίσης το CYP3A4. Η ivabradine παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια με το CYP3A4, δεν δείχνει σημεία κλινικά σημαντικής επαγωγής ή αναστολής του CYP3A4, συνεπώς θεωρείται απίθανο να μεταβάλλει το μεταβολισμό ή τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων του CYP3A4. Αντίθετα, ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ivabradine στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

Απομάκρυνση

Η ivabradine απομακρύνεται με κύρια ημιπερίοδο ζωής 2 ωρών (70-75% της AUC) στο πλάσμα και αποτελεσματική ημιπερίοδο ζωής 11 ωρών. Η συνολική κάθαρση είναι περίπου 400 ml/min και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 70 ml/min. Η απέκκριση των μεταβολιτών γίνεται από τα κόπρανα και τα ούρα σε παρόμοια έκταση. Περίπου το 4% της από του στόματος δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η κινητική της ivabradine είναι γραμμική για ένα εύρος δόσης από του στόματος μεταξύ 0,5 και 24 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

- Ηλικιωμένοι: δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές διαφορές (AUC και C_{max}) μεταξύ ηλικιωμένων (≥ 65 ετών) ή υπερηλικών ασθενών (≥ 75 ετών) και του συνολικού πληθυσμού (βλ. παράγραφο 4.2).
- Νεφρική διαταραχή: οι επιπτώσεις της νεφρικής διαταραχής (κάθαρση κρεατινίνης από 15 έως 60 ml/min) στη φαρμακοκινητική της ivabradine είναι ελάχιστες, σε σχέση με τη μικρή συμβολή της νεφρικής κάθαρσης (περίπου 20%) στη συνολική απομάκρυνση τόσο της ivabradine όσο και του κύριου μεταβολίτη της S18982 (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ηπατική ανεπάρκεια: σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh έως 7), η αδέσμευτη AUC της ivabradine και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης ήταν περίπου 20% υψηλότερα από ότι σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν συμπεράσματα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).
- Παιδιατρικός πληθυσμός: το φαρμακοκινητικό προφίλ της ivabradine σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω από 18 ετών, είναι παρόμοιο με τη φαρμακοκινητική που περιγράφεται για τους ενήλικες, όταν εφαρμόζεται σχήμα τιτλοποίησης βασισμένο στην ηλικία και στο βάρος.

Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ)

Η ανάλυση της σχέσης ΦΚ/ΦΔ έδειξε ότι η καρδιακή συχνότητα μειώνεται σχεδόν γραμμικά με την αύξηση των συγκεντρώσεων ivabradine και S18982 στο πλάσμα για δόσεις έως 15-20 mg δύο φορές την ημέρα. Σε υψηλότερες δόσεις, η μείωση της καρδιακής συχνότητας δεν είναι πλέον ανάλογη με τις συγκεντρώσεις ivabradine στο πλάσμα και τείνει προς ένα επίπεδο κόρου (πλατώ). Υψηλές εκθέσεις σε ivabradine, που μπορούν να εμφανισθούν όταν η ivabradine χορηγείται σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική μείωση της καρδιακής συχνότητας, παρ' ότι ο κίνδυνος αυτός είναι μειωμένος με τους μέτριους αναστολείς CYP3A4 (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5). Η σχέση ΦΚ/ΦΔ της ivabradine σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω από 18 ετών, είναι παρόμοια με τη σχέση ΦΚ/ΦΔ που περιγράφεται για τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γενοτοξικότητας, καρκινογένεσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα δεν έδειξαν επίδραση της ivabradine στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών αρουραίων.

Όταν χορηγήθηκε αγωγή σε κυοφορούντα πειραματόζωα κατά την οργανογένεση, σε εκθέσεις πλησίον των θεραπευτικών δόσεων, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης εμβρύων με

καρδιακές βλάβες στον αρουραίο και μικρός αριθμός εμβρύων με λιποδακτυλία στον κόνικλο. Σε σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε ivabradine (δόσεις των 2, 7 ή 24 mg/kg/ημέρα) για ένα χρόνο, παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες μεταβολές της αμφιβληστροειδικής λειτουργίας, αλλά δεν συνδέθηκαν με οποιαδήποτε βλάβη των οφθαλμικών δομών. Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με τη φαρμακολογική δράση της ivabradine, η οποία σχετίζεται με την αλληλεπίδρασή της με τα ενεργοποιούμενα κατά την υπερπόλωση αμφιβληστροειδικά ρεύματα I_h , τα οποία παρουσιάζουν εκτεταμένες ομοιότητες με το ρεύμα I_f του καρδιακού βηματοδότη. Άλλες μακροχρόνιες μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντικές μεταβολές.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου της ivabradine πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ERA. Οι εκβάσεις αυτών των αξιολογήσεων υποστηρίζουν την απουσία περιβαλλοντικού κινδύνου της ivabradine και η ivabradine δεν αποτελεί απειλή για το περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό (E 470 B)
Άμυλο αραβοσίτου
Μαλτοδεξτρίνη
Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές (E 551)

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη (E 464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
Γλυκερόλη (E 422)
Μαγνήσιο στεατικό (E 470 B)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θήκες (blister) PVC/αλουμινίου συσκευασμένες σε χάρτινα κουτιά.

Μεγέθη συσκευασίας

Ημερολογιακές συσκευασίες που περιέχουν 14, 28, 56, 84, 98, 100 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/05/316/008-014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25/10/2005
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31/08/2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Επωνυμία και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα..

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αδείας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική μεταβολή της σχέσης οφέλους/κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivabradine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 5,39 mg ivabradine ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PROCORALAN 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivabradine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Συντομογραφίες για τις ημέρες της εβδομάδας

ΔΕΥ
ΤΡΙ
ΤΕΤ
ΠΕΜ
ΠΑΡ
ΣΑΒ
ΚΥΡ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivabradine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 8,085 mg ivabradine ως hydrochloride)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PROCORALAN 7.5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΒΛΙΣΤΕΡ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ivabradine

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

LOT

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Συντομογραφίες για τις ημέρες της εβδομάδας

ΔΕΥ
ΤΡΙ
ΤΕΤ
ΠΕΜ
ΠΑΡ
ΣΑΒ
ΚΥΡ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Procoralan 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Procoralan 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ivabradine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το Procoralan και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Procoralan
- 3 Πώς να πάρετε το Procoralan
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Procoralan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Procoralan και ποια είναι η χρήση του

Το Procoralan (ivabradine) είναι καρδιολογικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- Της συμπτωματικής σταθερής στηθάγχης (η οποία προκαλεί πόνο στο στήθος) σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η καρδιακή συχνότητα είναι μεγαλύτερη ή ίση των 70 παλμών ανά λεπτό. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή δεν μπορούν να λάβουν τα φάρμακα για την καρδιά που ονομάζονται β-αποκλειστές. Επίσης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με β-αποκλειστές σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η κατάσταση δεν ελέγχεται επαρκώς με β-αποκλειστή.
- Της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σε ενήλικες ασθενείς με καρδιακή συχνότητα μεγαλύτερη ή ίση των 75 παλμών ανά λεπτό. Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τυπική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της αγωγής με β-αποκλειστές ή όταν οι β-αποκλειστές αντενδείκνυνται ή δεν γίνονται ανεκτοί.

Σχετικά με τη σταθερή στηθάγχη (συνήθως αναφέρεται ως «στηθάγχη»):

Η σταθερή στηθάγχη είναι καρδιακή νόσος που εκδηλώνεται όταν η καρδιά δεν λαμβάνει αρκετό οξυγόνο. Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικίες μεταξύ 40 και 50 ετών. Το συνηθέστερο σύμπτωμα στηθάγχης είναι ο πόνος ή το αίσθημα δυσφορίας στο στήθος. Η στηθάγχη έχει περισσότερες πιθανότητες να εκδηλωθεί όταν η καρδιά χτυπά ταχύτερα κάτω από συνθήκες όπως άσκηση, συγκίνηση, έκθεση σε κρύο ή μετά από γεύμα. Αυτή η αύξηση της καρδιακής συχνότητας μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στήθος σε άτομα που πάσχουν από στηθάγχη.

Σχετικά με τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια:

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι καρδιακή νόσος που εκδηλώνεται όταν η καρδιά δεν μπορεί να προωθήσει αρκετό αίμα στο υπόλοιπο σώμα. Τα συνηθέστερα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας είναι το λαχάνιασμα, η κόπωση, η κούραση και το πρήξιμο των σφυρών.

Πώς δρα το Procoralan;

Το Procoralan δρα κυρίως μειώνοντας την καρδιακή συχνότητα κατά λίγους παλμούς ανά λεπτό.

Έτσι, μειώνει τις ανάγκες της καρδιάς για οξυγόνο, ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες να εκδηλωθεί στηθαγχική κρίση. Με τον τρόπο αυτό, το Procoralan βοηθά στον έλεγχο και τη μείωση του αριθμού των στηθαγχικών κρίσεων.

Επιπλέον, καθώς η αυξημένη καρδιακή συχνότητα προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην καρδιακή λειτουργικότητα και τη ζωτική πρόγνωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η ειδική δράση μείωσης της καρδιακής συχνότητας της ivabradine βοηθά στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργικότητας και της ζωτικής πρόγνωσης αυτών των ασθενών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Procoralan

Μην πάρετε το Procoralan

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ivabradine ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε πολύ χαμηλή καρδιακή συχνότητα κατά την ηρεμία πριν την αγωγή (κάτω των 70 παλμών ανά λεπτό)
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιογενή καταπληξία (καρδιακή κατάσταση που απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο)
- σε περίπτωση που πάσχετε από διαταραχή του καρδιακού ρυθμού
- σε περίπτωση που έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή
- σε περίπτωση που πάσχετε από πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση
- σε περίπτωση που πάσχετε από ασταθή στηθάγχη (σοβαρή μορφή κατά την οποία ο στηθαγχικός πόνος εκδηλώνεται πολύ συχνά και με ή χωρίς την καταβολή προσπάθειας)
- σε περίπτωση που πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια η οποία πρόσφατα επιδεινώθηκε
- σε περίπτωση που ο καρδιακός παλμός σας επιβάλλεται αποκλειστικά από το βηματοδότη σας
- σε περίπτωση που πάσχετε από σοβαρές ηπατικές διαταραχές
- σε περίπτωση που παίρνετε ήδη φάρμακα για τη θεραπευτική αγωγή μυκητιάσεων (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (όπως ζοσαμυκίνη, κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη που χορηγείται από το στόμα), φάρμακα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων HIV (όπως νελφίναβιρη, ριτοναβίρη) ή νεφαζοδόνη (φάρμακο για την αγωγή της κατάθλιψης) ή διλτιαζέμη, βεραπαμίλη (που χρησιμοποιούνται για υψηλή αρτηριακή πίεση ή στηθάγχη)
- εάν είστε γυναίκα ικανή για τεκνοποίηση και δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη,
- σε περίπτωση που είστε έγκυος ή προσπαθείτε να μείνετε έγκυος,
- σε περίπτωση θηλασμού.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή, το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Procoralan

- εάν πάσχετε από διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (όπως άτακτος καρδιακός ρυθμός, αίσθημα παλμών, αύξηση στηθαγχικού πόνου) ή εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή (είδος άτακτου καρδιακού ρυθμού), ή μια ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΔ) που ονομάζεται «σύνδρομο μακρού QT»,
- εάν έχετε συμπτώματα, όπως κόπωση, ζάλη ή λαχάνιασμα (αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η καρδιά σας επιβραδύνεται υπερβολικά),
- εάν πάσχετε από συμπτώματα κολπικής μαρμαρυγής (καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία ασυνήθιστα υψηλή (άνω των 110 παλμών ανά λεπτό) ή άτακτο καρδιακό ρυθμό, χωρίς προφανή αιτία, που καθιστά δύσκολη τη μέτρηση),
- εάν είχατε πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο,
- εάν πάσχετε από ήπια έως μέτρια χαμηλή αρτηριακή πίεση,

- εάν πάσχετε από αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα μετά από αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής σας,
- εάν πάσχετε από σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια με ανωμαλία στο ΗΚΔ που ονομάζεται «σκελικός αποκλεισμός»,
- εάν πάσχετε από χρόνια οφθαλμική νόσο του αμφιβληστροειδούς,
- εάν πάσχετε από μέτρια ηπατικά προβλήματα,
- εάν πάσχετε από σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Εάν κάτι από τα παραπάνω ισχύει για σας, μιλήστε άμεσα στο γιατρό σας πριν πάρετε ή ενώ παίρνετε το Procoralan.

Παιδιά

Το Procoralan δεν προορίζεται για χρήση από παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Procoralan

Ενημερώστε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα, γιατί μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης του Procoralan ή παρακολούθηση:

- φλουκοναζόλη (αντιμυκητησιακό φάρμακο)
- ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό)
- βαρβιτουρικά (για δυσκολία στον ύπνο ή επιληψία)
- φαινυτοΐνη (για επιληψία)
- *Hypericum perforatum* ή St John's Wort (φυτική αγωγή για την κατάθλιψη)
- φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QT και χρησιμοποιούνται είτε για την αγωγή των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού είτε για άλλες καταστάσεις:
 - κινιδίνη, δισοπυραμίδη, ιβουτιλίδη, σοταλόλη, αμιοδαρόνη (για την αντιμετώπιση των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού)
 - μπεπριδΐλη (για την αντιμετώπιση της στηθάγχης)
 - ορισμένα είδη φαρμάκων για την αντιμετώπιση του άγχους, της σχιζοφρένειας ή άλλων ψυχώσεων (όπως πιμοζΐδη, ζιπρασιδόνη, σερτινδόλη)
 - φάρμακα κατά της ελονοσίας (όπως μεφλοκίνη ή αλοφαντρίνη)
 - ερυθρομυκίνη με ενδοφλέβια χορήγηση (αντιβιοτικό)
 - πενταμιδΐνη (αντιπαρασιτικό φάρμακο)
 - σιζαπρίδη (κατά της γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης)
- κάποια είδη διουρητικών τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μείωση στα επίπεδα καλίου στο αίμα, όπως είναι η φουροσεμίδη, η υδροχλωροθειαζΐδη, ινδαπαμίδη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του οιδήματος, υψηλή αρτηριακή πίεση)

Το Procoralan με τροφές και ποτά

Να αποφεύγεται ο χυμός γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της αγωγής με Procoralan.

Κύηση και θηλασμός

Μην παίρνετε Procoralan εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί (βλ. «Μην παίρνετε Procoralan»).

Εάν είστε έγκυος και έχετε πάρει Procoralan, συζητήστε το με το γιατρό σας.

Μην παίρνετε Procoralan εάν έχετε τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος εκτός εάν χρησιμοποιείτε αξιόπιστα αντισυλληπτικά μέτρα (βλ. Μην παίρνετε Procoralan»).

Μην παίρνετε Procoralan εάν θηλάζετε (βλ. «Μην παίρνετε Procoralan»). Μιλήστε με το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε καθώς, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση που παίρνετε Procoralan.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Procoralan μπορεί να προκαλέσει παροδικά φωτεινά οπτικά φαινόμενα (προσωρινή φωτεινότητα

στο οπτικό πεδίο, βλ. «Πιθανές παρενέργειες»). Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές στις περιπτώσεις που μπορεί να σημειωθούν αιφνίδιες μεταβολές της έντασης του φωτός, ιδιαίτερα όταν οδηγείτε νύχτα.

Το Procoralan περιέχει λακτόζη Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι παρουσιάζετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε μαζί του πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Procoralan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Procoralan πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα.

Εάν ακολουθείτε αγωγή για τη σταθερή στηθάγχη

Η δόση έναρξης δεν πρέπει να ξεπερνά το ένα δισκίο Procoralan 5 mg δύο φορές την ημέρα. Εάν εξακολουθείτε να έχετε στηθαγικά συμπτώματα ή εάν παρουσιάζετε καλή ανοχή με τη δόση των 5 mg δύο φορές την ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί. Η δόση συντήρησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει τη σωστή δόση για εσάς. Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ. Σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. εάν είστε ηλικιωμένοι), ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει τη μισή δόση, δηλαδή μισό δισκίο Procoralan των 5 mg (που αντιστοιχεί σε 2,5 mg ivabradine) το πρωί και μισό δισκίο των 5 mg το βράδυ.

Εάν ακολουθείτε αγωγή για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο Procoralan 5 mg δύο φορές την ημέρα, που αυξάνεται εάν χρειαστεί στο ένα δισκίο Procoralan 7,5 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για εσάς. Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ. Σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. εάν είστε ηλικιωμένοι), ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει τη μισή δόση, δηλαδή μισό δισκίο Procoralan των 5 mg το πρωί (που αντιστοιχεί σε 2,5 mg ivabradine) και μισό δισκίο των 5 mg το βράδυ.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Procoralan από την κανονική

Μεγάλη δόση Procoralan μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε δύσπνοια ή κόπωση, λόγω υπερβολικής επιβράδυνσης της καρδιάς. Εάν συμβεί αυτό, επικοινωνήστε άμεσα με το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Procoralan

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση Procoralan, πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Το ημερολόγιο που είναι τυπωμένο στη θήκη που περιέχει τα δισκία θα σας βοηθή να θυμάστε ποια ήταν η τελευταία φορά που πήρατε δισκίο Procoralan.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Procoralan

Καθώς η θεραπεία για τη στηθάγχη ή τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως ισόβια, πρέπει να συζητήσετε με το γιατρό σας πριν σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Εάν πιστεύετε ότι η δράση του Procoralan είναι πολύ ισχυρή ή πολύ αδύναμη, μιλήστε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η συχνότητα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παρακάτω προσδιορίζεται ακολουθώντας την ακόλουθη σύμβαση:

πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάζει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

συχνές: μπορεί να επηρεάζει μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

όχι συχνές: μπορεί να επηρεάζει μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους

σπάνιες: μπορεί να επηρεάζει μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους

πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάζει μέχρι 1 στους 10.000 ανθρώπους

μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτό το φάρμακο είναι δόσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με τον τρόπο δράσης του:

Πολύ συχνές:

Φωτεινά οπτικά φαινόμενα (στιγμιαία διαστήματα αυξημένης φωτεινότητας, που προκαλούνται συνήθως από αιφνίδιες μεταβολές της έντασης του φωτός). Οι φωτοψίες μπορεί επίσης να περιγράφονται ως άλω, χρωματιστές λάμψεις, διάσπαση εικόνας ή πολλαπλά είδωλα.

Γενικά συμβαίνουν μέσα στους δυο πρώτους μήνες της αγωγής και μετά από αυτό διάστημα μπορεί να επαναλαμβάνονται και να υποχωρήσουν κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή.

Συχνές:

Μεταβολή της λειτουργίας της καρδιάς (τα συμπτώματα συνίστανται σε επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας). Συμβαίνουν ειδικότερα μέσα στους δυο έως τρεις μήνες κατά την έναρξη της αγωγής.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί:

Συχνές:

Άτακτη ταχεία σύσπαση της καρδιάς, μη φυσιολογική αντίληψη του καρδιακού παλμού, μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή πίεση, πονοκέφαλος, ζάλη και θαμπή όραση (θολή όραση)

Όχι συχνές:

Αίσθημα παλμών και έκτακτοι καρδιακοί παλμοί, ναυτία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, κοιλιακός πόνος, αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος), δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), μυϊκοί σπασμοί, μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων: υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα, περίσσεια ηωσινόφιλων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) και αυξημένη κρεατινίνη στο αίμα (προϊόν μεταβολισμού των μυών), δερματικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα (όπως πρησμένο πρόσωπο, γλώσσα ή λαιμός, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση), χαμηλή αρτηριακή πίεση, λιποθυμία, αίσθημα κόπωσης, αίσθημα αδυναμίας, μη φυσιολογικό ΗΚΔ, διπλή όραση, διαταραγμένη όραση

Σπάνιες:

Κνίδωση, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος, αίσθημα κακουχίας

Πολύ σπάνιες:

Άτακτος καρδιακός παλμός.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Procoralan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη θήκη (blister) μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.


Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.


6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Procoralan:

- Η δραστική ουσία είναι η ivabradine (ως hydrochloride).
Procoralan 5 mg: ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 5,390 mg ivabradine ως hydrochloride).
Procoralan 7,5 mg: ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,5 mg ivabradine (που ισοδυναμούν με 8,085 mg ivabradine ως hydrochloride).
- Τα άλλα συστατικά στον πυρήνα του δισκίου είναι: λακτόζη μονοϋδρική, μαγνήσιο στεατικό (E 470 B), άμυλο αραβοσίτου, μαλτοδεξτρίνη, πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές (E 551), και στην επικάλυψη του δισκίου: υπρομελλόζη (E 464), τιτανίου διοξείδιο (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, γλυκερόλη (E 422), μαγνήσιο στεατικό (E 470 B), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172).

Εμφάνιση του Procoralan και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Procoralan 5 mg δισκία είναι χρώματος σωμόν, επιμήκη, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διχοτομούμενα και από τις δυο πλευρές, χαραγμένα με την ένδειξη «5» στη μία όψη και  στην άλλη όψη.

Το Procoralan 7,5 mg δισκία είναι χρώματος σωμόν, τριγωνικά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «7.5» στη μία όψη και  στην άλλη όψη.

Τα δισκία διατίθενται σε ημερολογιακές συσκευασίες (blisters αλουμινίου/PVC) των 14, 28, 56, 84, 98, 100 ή 112 δισκίων.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός:

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Γαλλία

Παραγωγός:

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy - Γαλλία

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow - Co. Wicklow – Ιρλανδία

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.

ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa – Πολωνία

και

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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)1 6638110

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1 753 666409

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
άδειας(ων) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης PRAC σχετικά με την τελική έκθεση αναφοράς της απαιτούμενης μη παρεμβατικής μελέτης PASS για το προαναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Τα αποτελέσματα της μελέτης DUS έδειξαν αυξημένη συμμόρφωση στις οδηγίες της ΠΧΠ, στην περίοδο μετά από την εφαρμογή των Μέτρων Ελαχιστοποίησης Κινδύνου (ΜΕΚ) συγκριτικά με το διάστημα πριν από τη λήψη των ΜΕΚ. Αυτή η αύξηση της συμμόρφωσης αξιολογήθηκε και ως προς τα 4 κριτήρια της μελέτης. Συνεπώς, ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων που αφορούν την τελική έκθεση μελέτης PASS, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στους όρους της άδειας κυκλοφορίας ήταν αιτιολογημένες.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα αναφορικά με τα αποτελέσματα της μελέτης για το προαναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας του προαναφερόμενου φαρμακευτικού προϊόντος.