

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5mg ivabradina (što odgovara 5,390 mg ivabradinklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 63,91 mg laktoze hidrata

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (što odgovara 8,085 mg ivabradinklorida).


Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 61,215 mg laktoza hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK


Filmom obložena tableta.

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete

Duguljasta filmom obložena tableta boje lososa s razdjelnom crtom na obje strane, s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani a  na drugoj.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete

Trokutasta filmom obložena tableta boje lososa s utisnutom oznakom "7.5" na jednoj strani, a  na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris u odraslih bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti s normalnim sinusnim ritmom i sa srčanom frekvencijom ≥ 70 otkucaja u minuti. Ivabradin je indiciran:

- u odraslih bolesnika koji ne podnose beta-blokatore ili je njihova primjena kontraindicirana
- ili u kombinaciji s beta blokatorima u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani s optimalnom dozom beta blokatora.

Liječenje kroničnog zatajenja srca

Ivabradin je indiciran u kroničnom zatajenju srca stupnja II do IV NYHA klasifikacije sa sistoličkom disfunkcijom, u bolesnika u sinusnom ritmu sa srčanom frekvencijom ≥ 75 otkucaja u minuti u kombinaciji sa standardnom terapijom uključujući terapiju s beta-blokatorom ili kada je primjena beta-blokatora kontraindicirana ili se ne podnosi (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite doze dostupne su filmom obložene tablete koje sadržavaju 5 mg i 7,5 mg ivabradina.

Simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris.

Preporučeno je da se odluka o početku liječenja ili titriranju doze temelji na serijskom mjerenju srčane frekvencije putem EKG-a ili 24-satnog ambulantnog mjerenja.

Početna doza ivabradina ne smije prelaziti 5 mg dva puta na dan u bolesnika mlađih od 75 godina. Nakon tri do četiri tjedna liječenja, ukoliko su u bolesnika još uvijek prisutni simptomi, ukoliko se početna doza dobro podnosi i ako srčana frekvencija u mirovanju ostaje iznad 60 otkucaja u minuti, doza se može povećati na slijedeću višu dozu u bolesnika koji uzimaju 2,5 mg dva puta na dan ili 5 mg dva puta na dan. Doza održavanje ne smije prelaziti 7,5 mg dva puta na dan.

Ukoliko se ne postigne poboljšanje simptoma unutar 3 mjeseca od početka liječenja, liječenje ivabradinom se mora prekinuti.

Nadalje, prekid liječenja potrebno je razmotriti kada postoji samo ograničeni odgovor na simptomatsko liječenje i kada ne postoji kliničko značajno smanjenje srčane frekvencije unutar 3 mjeseca liječenja.

Ukoliko tijekom liječenja srčana frekvencija padne ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju ili u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora titrirati na nižu, uključujući najnižu dozu od 2,5 mg dva puta na dan (polovica tablete od 5 mg dva puta dnevno). Nakon smanjenja doze, mora se pratiti srčana frekvencija (vidjeti dio 4.4). Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija ostane ispod 50/min ili simptomi bradikardije ustraju usprkos smanjenju doze.

Liječenje kroničnog zatajenja srca

Liječenje treba započeti samo u bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca. Preporučuje se da liječnik koji provodi liječenje ima iskustva u vođenju liječenja kroničnog zatajenja srca.

Uobičajena preporučena početna doza ivabradina jest 5 mg dva puta na dan. Doza se nakon dva tjedna liječenja može povećati na 7,5 mg dva puta na dan ukoliko je srčana frekvencija u mirovanju stalno iznad 60 otkucaja u minuti ili smanjiti na 2,5 mg dva puta na dan (polovica tablete od 5 mg dva puta dnevno) ukoliko je srčana frekvencija u mirovanju stalno ispod 50 otkucaja u minuti ili nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija. Ukoliko je srčana frekvencija između 50 i 60 otkucaja u minuti, potrebno je održavati dozu od 5 mg dva puta na dan.

Ukoliko se, tijekom liječenja, nastavi usporavati srčana frekvencija ispod 50 otkucaja u minuti (50/min) u mirovanju, ili u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, doza se mora titrirati na slijedeću nižu u bolesnika koji primaju 7,5 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno. Ukoliko je srčana frekvencija stalno iznad 60 otkucaja u minuti u mirovanju doza se može titrirati na višu u bolesnika koji uzimaju 2,5 mg dva puta dnevno ili 5 mg dva puta dnevno.

Liječenje se mora prekinuti ako je srčana frekvencija sporija od 50/min ili simptomi bradikardije ustraju (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih, mora se razmotriti mogućnost davanja niže početne doze (2,5 mg dva puta na dan, tj. jednu polovicu tablete od 5 mg dva puta na dan) prije povišenja doze, ukoliko je to potrebno.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina iznad 15 ml/min nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Nema podataka o primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 15 ml/min. Ivabradin se u tih bolesnika treba upotrebljavati uz mjere opreza.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. Pri primjeni ivabradina u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre potreban je oprez. Primjena ivabradina je kontraindicirana u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom, jer nema kliničkih podataka o primjeni ivabradina u toj populaciji te se očekuje veliko povećanje sustavne izloženosti lijeku (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivabradina u liječenju kroničnog zatajenja srca u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju..

Način primjene

Tablete se moraju uzimati peroralno dva puta na dan, tj. jedanput ujutro i jedanput uvečer tijekom obroka (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Srčana frekvencija u mirovanju prije liječenja sporija od 70 otkucaja u minuti
- Kardiogeni šok
- Akutni infarkt miokarda
- Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg)
- Teška insuficijencija jetre
- Sindrom bolesnog sinusnog čvora
- Sinusatrijski blok
- Nestabilno ili akutno zatajenje srca
- Bolesnici s ugrađenim elektrostimulatorom (broj otkucaja srca isključivo ovisi o pacemakeru)
- Nestabilna angina
- AV-blok 3. stupnja
- Istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 3A4 kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, jozamicin, telitromicin), inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodon (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2)
- Istodobna primjena s verapamilom ili diltiazemom koji su umjereni inhibitori CYP3A4 s učinkom na smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dio 4.5)
- Trudnoća, dojenje i žene generativne dobi koje ne koriste prikladne mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Nedostatak koristi kod kliničkih ishoda u bolesnika sa simptomima kronične stabilne angine pektoris
Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris jer nema koristi kod kardiovaskularnih ishoda (npr. infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrtnost) (vidjeti dio 5.1).

Mjerenje srčane frekvencije

Budući da srčana frekvencija može značajno fluktuirati tijekom vremena, mora se razmotriti provođenje serijskog mjerenja srčane frekvencije, putem EKG-a ili ambulantno 24-satno mjerenje, prije početka liječenja ivabradinom kao i u bolesnika koji uzimaju ivabradin kada se razmatra

titriranje doze. Ovo se također odnosi i na bolesnike s niskom srčanom frekvencijom, osobito kada se srčana frekvencija smanji na ispod 50 otkucaja u minuti, ili nakon smanjenja doze (vidjeti dio 4.2).

Srčane aritmije

Ivabradin nije djelotvoran u liječenju ili prevenciji srčanih aritmija i vjerojatno gubi djelotvornost kada nastane tahiaritmija (npr. ventrikulska ili supraventrikulska tahikardija). Zbog toga se ivabradin ne preporučuje u bolesnika s fibrilacijom atrijske ili drugim srčanim aritmijama koje interferiraju s funkcijom sinusnog čvora.

Povećan je rizik nastanka fibrilacije atrijske u bolesnika koji se liječe ivabradinom (vidjeti dio 4.8). Fibrilacija atrijske se češće javlja u bolesnika koji istodobno uzimaju amiodaron ili potentne antiaritmike skupine I. Preporučuje se redovita kontrola bolesnika koji se liječe ivabradinom zbog mogućeg nastanka fibrilacije atrijske (perzistentna ili paroksizmalna), tijekom koje treba uključiti i praćenje EKG-a ukoliko je klinički indicirano (npr. u slučaju pogoršanja kliničke slike angine pektoris, palpitacija, nepravilnog pulsa).

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome fibrilacije atrijske te savjetovati da se obrate svom liječniku ukoliko se oni pojave. Ukoliko se razvije fibrilacija atrijske tijekom liječenja, potrebno je pažljivo ponovno razmotriti omjer koristi i rizika kontinuiranog liječenja ivabradinom.

Bolesnici koji boluju od kroničnog zatajenja srca s intraventrikularnim provodnim defektom (blok lijeve grane, blok desne grane) i s ventrikularnom disinkronijom trebaju biti pažljivo praćeni.

Primjena u bolesnika sa AV-blokom 2. stupnja

Ivabradin se ne preporučuje u bolesnika sa AV-blokom 2. stupnja.

Primjena u bolesnika s niskom srčanom frekvencijom

Ivabradin se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih je prije liječenja srčana frekvencija u mirovanju sporija od 70 otkucaja u minuti (vidjeti dio 4.3).

Ukoliko se, tijekom liječenja, srčana frekvencija u mirovanju neprestano uspori na manje od 50/min, ili ako bolesnik osjeti simptome koji su povezani s bradikardijom, kao što su omaglica, umor ili hipotenzija, doza se mora smanjiti ili se liječenje mora prekinuti ukoliko frekvencija u mirovanju ostane manje od 50/min ili perzistiraju simptomi bradikardije (vidjeti dio 4.2).

Kombinacija s blokatorima kalcijevih kanala

Kontraindicirana je istodobna primjena s blokatorima kalcijevih kanala koji usporavaju srčanu frekvenciju, kao što su verapamil ili diltiazem (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Nema sigurnosnih pitanja vezano za primjenu ivabradina s nitratima i dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala kao što je amlodipin. Nije utvrđena dodatna djelotvornost ivabradina u kombinaciji s dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala (vidjeti dio 5.1).

Kronično zatajenje srca

Zatajenje srca mora biti uspješno kontrolirano prije razmatranja terapije s ivabradinom. Ivabradin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s zatajenjem srca stupnja IV prema NYHA funkcijskoj klasifikaciji zbog ograničene količine podataka u ovoj skupini bolesnika.

Moždani udar

Primjena ivabradina ne preporučuje se neposredno nakon moždanog udara jer nema kliničkih podataka u ovim stanjima.

Vid

Ivabradin utječe na funkciju mrežnice. Nije dokazano toksično djelovanje ivabradina na mrežnicu nakon dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1). U slučaju pojave pogoršanja vida potrebno je razmotriti mogućnost prestanka liječenja ivabradinom. Potreban je oprez u bolesnika s retinitis pigmentosa.

Mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s hipotenzijom

Postoje ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s blagom do umjerenom hipotenzijom te se ivabradin treba oprezno primjenjivati u tih bolesnika. Ivabradin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oblikom hipotenzije (krvni tlak < 90/50 mmHg) (vidjeti dio 4.3).

Fibrilacija atrija – srčane aritmije

Pri farmakološkoj konverziji u sinusni ritam, u bolesnika koji se liječe ivabradinom, nije zabilježena opasnost od razvoja (prekomjerne) bradikardije. No, s obzirom da nema dovoljno podataka, elektivna DC-kardioverzija se može učiniti 24 sata nakon posljednje doze ivabradina.

Primjena u bolesnika s kongenitalnim QT-sindromom ili liječenih s lijekovima koji produljuju QT-interval

Treba izbjegavati primjenu ivabradina u bolesnika s QT-sindromom ili onih koji se liječe s pripravcima koji produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.5). Ukoliko se čini da je ta kombinacija potrebna, rad srca treba pažljivo pratiti.

Smanjenje srčane frekvencije, kao što to uzrokuje ivabradin, može pogoršati QT prolongaciju, što može uzrokovati teške aritmije, osobito *Torsade de pointes*

Bolesnici s hipertenzijom koji zahtijevaju promjenu liječenja visokog krvnog tlaka.

U ispitivanju SHIFT veći broj bolesnika liječenih ivabradinom doživjelo je epizode povišenog krvnog tlaka (7,1%) u usporedbi sa placebo (6,1%). Ove epizode su se najčešće pojavile ubrzo nakon promjene liječenja visokog tlaka, bile su prolazne i nisu utjecale na terapijski učinak ivabradina. Ukoliko se mijenja liječenje krvnog tlaka u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca liječenih ivabradinom potrebno je pratiti vrijednosti krvnog tlaka u odgovarajućim intervalima (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Budući da tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena se ne preporučuje

Lijekovi koji produljuju QT-interval

- Kardiovaskularni lijekovi koji produljuju QT-interval (npr. kinidin, disopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Ostali lijekovi koji produljuju QT-interval (npr. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenski eritromicin).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ivabradina i kardiovaskularnih i ostalih lijekova koji produljuju QT-interval jer se QT-prolongacija može pogoršati uslijed usporenja srčane frekvencije. Ukoliko je ta kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti rad srca. (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s oprezom

Diuretici koji troše kalij (tiazidni diuretici i diuretici Henleove petlje): hipokalijemija može povećati rizik nastanka aritmija. Kako ivabradin može uzrokovati bradikardiju, kombinacija hipokalijemije i bradikardije predstavlja predispozirajući čimbenik za nastanak teških aritmija, osobito u bolesnika koji boluju od sindroma dugog QT intervala, neovisno je li sindrom prirodan ili uzrokovan lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin se metabolizira jedino citokromom CYP3A4 i vrlo je slab inhibitor toga citokroma. Pokazalo se da ivabradin ne utječe na metabolizam i plazmatske koncentracije drugih CYP3A4 supstrata (blagi, umjereni i jaki inhibitori). CYP3A4 inhibitori i induktori mogu stupiti u interakciju s

ivabradinom i u klinički značajno mjeri utjecati na njegov metabolizam i farmakokinetiku. Ispitivanjima interakcije između dva lijeka utvrđeno je da CYP3A4 inhibitori povećavaju koncentraciju ivabradina u plazmi, dok ih induktori smanjuju. Povećane koncentracije ivabradina u plazmi mogu biti povezane s rizikom od prekomjerne bradikardije (vidjeti dio 4.4).

Kontraindikacije za istodobnu primjenu

Istodobna primjena jakih CYP3A4 inhibitora kao što su azolni antimikotici (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotici (klaritromicin, eritromicin *per os*, jozamicin, telitromicin), inhibitori proteaze HIV-a (nelfinavir, ritonavir) i nefazodona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Jaki su CYP3A4 inhibitori ketokonazol (200 mg jedanput na dan) i jozamicin (1 g dva puta na dan) povećavali srednju izloženost ivabradina u plazmi za 7 do 8 puta.

Umjereni CYP3A4 inhibitori: ispitivanja specifičnih interakcija na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima pokazala su da je kombinacija ivabradina s diltiazemom ili verapamilom (lijekovima koji usporavaju srčanu frekvenciju) uzrokovala povećanje koncentracije ivabradina (dvostruko do trostruko povećanje AUC), te dodatno usporila srčanu frekvenciju na 5 otkucaja u minuti. Kontraindicirana je istovremena primjena ivabradina s tim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se istodobna primjena

Sok od grejpa: izloženost ivabradinu dvostruko se povećala nakon istodobne primjene soka od grejpa. Stoga je tijekom liječenja ivabradinom potrebno izbjegavati konzumiranje soka od grejpa.

Istodobna primjena uz mjere opreza

- Umjereni CYP3A4 inhibitori: istovremena primjena ivabradina s drugim umjerenim CYP3A4 inhibitorima (npr. flukonazol) je moguća uz početnu dozu od 2,5 mg dva puta na dan, te ako je srčana frekvencija u mirovanju veća od 70/min te uz praćenje frekvencije srca.
- CYP3A4 induktori: CYP3A4 induktori (npr. rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [Gospina trava]) mogu smanjiti koncentraciju i djelovanje ivabradina. Pri istovremenoj uporabi lijekova koji induciraju CYP3A4 potrebno je podešavanje doze ivabradina. Pokazalo se da se kombinacijom ivabradina u dozi od 10 mg dva puta na dan s Gospinom travom, AUC ivabradina smanjuje za pola. Tijekom liječenja s ivabradinom potrebno je ograničiti uzimanje Gospine trave.

Istobna primjena drugih lijekova

Ispitivanja specifičnih interakcija između dva lijeka pokazala su da slijedeći lijekovi nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku i farmakodinamiku ivabradina: blokatori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitori HMG CoA reduktaze (simvastatin), dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, lacidipin), digoksin i varfarin. Ivabradin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku simvastatina, amlodipina, lacidipina, na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina, varfarina te na farmakodinamiku aspirina.

U kliničkim ispitivanjima faze III, slijedeći lijekovi su rutinski primjenjivani s ivabradinom bez štetnih utjecaja: inhibitori konvertaze angiotenzina, antagonisti angiotenzina II, diuretici, nitrati brzog i dugog djelovanja, inhibitori HMG CoA reduktaze, fibrati, blokatori protonske pumpe, oralni antidiabetici, aspirin i antikoagulansi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene generativne dobi

Žene generativne dobi trebaju koristiti prikladne mjere kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ivabradina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da postoje toksični učinci na reprodukciju. Ispitivanja su pokazala embriotoksične i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Nije poznato koliki je potencijalni rizik primjene u ljudi. Stoga je ivabradin kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ispitivanja na životinjama ukazuju da se ivabradin izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je ivabradin kontraindiciran u žena koje doje (vidjeti dio 4.3).

Žene kojima je neophodno liječenje s ivabradinom moraju prestati dojit, i odabrati drugi način hranjenja djeteta.

Plodnost

Ispitivanja su pokazala da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora. (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije dokazan utjecaj ivabradina na sposobnost upravljanja vozilima tijekom ispitivanja provedenog na zdravim dobrovoljcima. Međutim, u posmarketinškom periodu zabilježeni su slučajevi smanjene sposobnosti upravljanja vozilom zbog vidnih poremećaja. Ivabradin može uzrokovati prolazne vidne poremećaje u obliku fosfena (vidjeti dio 4.8). Kada bolesnik upravlja vozilom ili radi na stroju, u situacijama u kojima može iznenada doći do promjene u intenzitetu svjetla, osobito tijekom noćne vožnje, treba voditi računa o mogućnosti nastupanja vidnih poremećaja.

Ivabradin ne utječe na sposobnost rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ivabradin je ispitan u kliničkim ispitivanjima u kojima je sudjelovalo gotovo 45 000 osoba.

Najčešće nuspojave ivabradina, svjetlosni fenomeni (fosfeni) i bradikardija, ovise o dozi i povezane su s farmakološkim učinkom lijeka.

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja zabilježene su sljedeće nuspojave, a prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni naziv
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Eozinofilija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Hiperuricemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, obično tijekom prvog mjeseca liječenja Omaglica, moguće povezano s bradikardijom
	Manje često*	Sinkopa, moguće povezano s bradikardijom
Poremećaji oka	Vrlo često	Svjetlosni fenomeni (fosfeni)
	Često	Zamućen vid
	Manje često*	Diplopija Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija
		AV blok prvog stupnja (produžen PQ interval u EKG-u)
		Ventrikularne ekstrasistole
		Fibrilacija atrijska

	Manje često	Palpitacija, supraventrikularne ekstrasistole
	Vrlo rijetko	AV blok 2. stupnja, AV blok 3. stupnja
		Sindrom bolesnog sinusnog čvora
Krvožilni poremećaji	Često	Nekontrolirani krvni tlak
	Manje često*	Hipotenzija, moguće povezana s bradikardijom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
		Konstipacija
		Proljev
		Bol u abdomenu*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često *	Angioedem
		Osip
	Rijetko*	Eritem
		Svrbež
Poremećaji mišično-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Spazmi mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često *	Astenija, moguće povezana s bradikardijom
		Umor, moguće povezan s bradikardijom
	Rijetko*	Malaksalost, moguće povezano s bradikardijom
Pretrage	Manje često	Povišena vrijednost kreatinina u krvi
		Prolongiran QT interval u EKG-u

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh prijava

Prikaz odabranih nuspojava

Svjetlosni fenomeni (fosfeni): zabilježeni u 14,5% bolesnika, opisani kao prolazna povećana svjetlost u ograničenom dijelu vidnoga polja. Obično ih potiču iznenadne promjene intenziteta svjetla. Fosfeni se mogu također opisati kao aureola, rastavljanje slike (stroboskopski ili kaleidoskopski učinak), žarka svjetlost raznih boja, ili višestruke slike (perzistencija retine). Fosfeni nastaju općenito unutar prva dva mjeseca liječenja, nakon čega se mogu opetovano javljati. Općenito je zabilježeno da su fosfeni bili blaga do umjerena intenziteta. Svi su se fosfeni povukli tijekom ili nakon liječenja, od čega se većina (77,5%) povukla tijekom liječenja. Manje od 1% bolesnika mijenjalo je zbog poremećaja vida svoj dnevni ritam i prekinulo liječenje.

Bradikardija je zabilježena u 3,3% bolesnika osobito unutar prva 2 do 3 mjeseca uvođenja liječenja. 0,5% bolesnika imalo je tešku bradikardiju s brojem otkucaja u minuti ispod ili jednako 40.

U kliničkom ispitivanju SIGNIFY, fibrilacija atriya zabilježena je u 5,3% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 3,8% u placebo skupini. Objedinjena analiza svih dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja Faze II/III koja su trajala najmanje tri mjeseca i uključivala više od 40 000 bolesnika pokazala je da je incidencija fibrilacije atriya bila 4,86% u bolesnika liječenih ivabradinom u usporedbi s 4,08% u kontrolnim skupinama, što odgovara omjeru hazarda 1,26%, 95% CI [1,15-1,39].

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predožiranje može dovesti do teške i produljene bradikardije (vidjeti dio 4.8).

Zbrinjavanje

Tešku bradikardiju valja liječiti simptomatski u zdravstvenim ustanovama. U slučaju bradikardije sa slabom hemodinamskom tolerancijom, može se razmotriti mogućnost simptomatskog liječenja koje uključuje intravensku primjenu stimulatora betaadrenergičnih receptora, kao što je izoprenalin. Ukoliko je potrebno, može se primijeniti privremeni elektrostimulator srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na srce, ostali srčani pripravci, ATK oznaka: C01EB17.

Mehanizam djelovanja

Ivabradin je lijek za usporavanje srčane frekvencije, koji djeluje selektivnom i specifičnom inhibicijom I_f struje predvodnika srčanog ritma, koji regulira spontanu dijastoličku depolarizaciju u sinusnom čvoru i regulira frekvenciju srca. Učinci na srce odnose se specifično na sinusni čvor, bez učinka na intraatrijska, atrioventrikulska ili intraventrikulska vremena provođenja, niti na kontraktlnost miokarda ili ventrikulsku repolarizaciju.

Također postoji mogućnost interakcije ivabradina sa I_h strujom retine koja je vrlo slična srčanoj I_f . Ona sudjeluje u temporalnoj rezoluciji vidnog sustava, smanjujući odgovor retine na jake svjetlosne podražaje. U poticajnim okolnostima (npr. brze svjetlosne promjene), djelomična inhibicija I_h struje ivabradinom podliježe svjetlosnim fenomenima koje bolesnici mogu povremeno doživjeti. Svjetlosni fenomeni (fosfeni) opisuju se kao prolazno pojačana svjetlost u ograničenom dijelu vidnoga polja (vidjeti dio 4.8).

Farmakodinamički učinci

U ljudi je glavna farmakodinamička osobina ivabradina specifično usporavanje srčane frekvencije koje ovisi o dozi. Analiza usporenja srčane frekvencije s dozama do 20 mg dva puta na dan, ukazuje na postojanje trenda prema plato učinku, što se slaže sa smanjenim rizikom od teške bradikardije s manje od 40/min (vidjeti dio 4.8).

Uz uobičajene preporučene doze, srčana se frekvencija u mirovanju i tijekom fizičkog napora usporava za oko 10 otkucaja u minuti. To dovodi do redukcije radnog opterećenja srca i potrošnje kisika u miokardu. Ivabradin ne utječe na intrakardijalno provođenje, kontraktlnost (nema negativnog inotropnog učinka) ili na ventrikulsku repolarizaciju:

- u kliničkim ispitivanjima elektrofiziologije, ivabradin nije imao učinka na atrioventrikulska ili na intraventrikulska vremena provođenja ili korigirane QT-intervale;
- u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija lijeve klijetke (LVEF) između 30 i 45%), ivabradin nije imao nikakav poguban utjecaj na LVEF.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Antianginalna i antiishemijska djelotvornost ivabradina ispitana je u pet dvostruko slijepih, randomiziranih studija (tri u odnosu na placebo, a po jedna u odnosu na atenolol i amlodipin). U tim je studijama sudjelovalo ukupno 4111 bolesnika s kroničnom, stabilnom anginom pectoris, od kojih je 2617 primalo ivabradin.

U roku od 3 do 4 tjedna liječenja pokazalo se da je ivabradin u dozi od 5 mg dva puta na dan imao učinak na parametre testa fizičkog opterećenja. Djelotvornost je potvrđena s dozom od 7,5 mg dva puta na dan. Napose, dodatna je prednost pred dozom od 5 mg dva puta na dan utvrđena u referentom kontroliranoj studiji u odnosu na atenolol: ukupno trajanje fizičkog opterećenja pri najnižoj koncentraciji lijeka povećano je za oko 1 minutu nakon mjesec dana liječenja s dozom od 5 mg dva puta na dan, te se i dalje popravljalo za gotovo 25 sekundi nakon dodatnog tromjesečnog razdoblja s ubrzanom titracijom na 7,5 mg dva puta na dan. U toj su studiji potvrđene antianginalne i antiishemijske prednosti ivabradina u bolesnika od 65 godina i starijih. Djelotvornost doza od 5 i 7,5 mg dva puta na dan na parametre testa fizičkog opterećenja bila je postojana tijekom ispitivanja (ukupno trajanje fizičkog opterećenja, vrijeme do ograničavanja angine, vrijeme do nastupa angine, te vrijeme do depresije ST-segmenta od 1 mm) i povezana sa smanjenjem brzine napadaja angine od oko 70%. Režim doziranja ivabradina od dva puta na dan rezultirao je ujednačenom djelotvornosti tijekom 24 sata.

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 889 bolesnika primjena ivabradina uz postojeću primjenu atenolola u dozi od 50 mg jednom dnevno pokazao je dodatnu djelotvornost na sve parametre u testu opterećenja u najnižoj točki djelovanja lijeka (12 sati nakon uzimanja peroralno).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 725 bolesnika pokazalo se da ivabradin nema dodatne djelotvornosti povrh aktivnosti amlodipina od 10 mg jednom dnevno pri najnižoj koncentraciji lijeka (12 sati nakon uzimanja peroralno), dok je u vršnoj koncentraciji uočena dodatna djelotvornost (3-4 sata nakon uzimanja peroralno).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1277 bolesnika, primjena ivabradina uz postojeću primjenu amlodipina od 5 mg jednom dnevno ili nifedipina GITS (gastrointestinalni terapijski sustav) od 30 mg jednom dnevno pri najnižoj koncentraciji lijeka (12 sati nakon uzimanja ivabradina peroralno) pokazala je statistički značajnu dodatnu djelotvornost u odgovoru na liječenje (definiran kao smanjenje od najmanje 3 napadaja angine na tjedan i/ili povećanje vremena do depresije ST segmenta za 1 mm od najmanje 60 s za vrijeme testa opterećenja) tijekom 6 tjedana liječenja (omjer šansi (OR) = 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradin nije pokazao dodatnu djelotvornost u sekundarnim ishodima parametara testa opterećenja pri najnižoj koncentraciji lijeka dok je u vršnoj koncentraciji lijeka uočena dodatna djelotvornost (3-4 sata nakon peroralnog uzimanja ivabradina).

U ispitivanjima djelotvornosti, ivabradin se pokazao učinkovit tijekom perioda liječenja u trajanju od 3 ili 4 mjeseca. Nije dokazano da tijekom liječenja nastaje farmakološka tolerancija (gubitak djelotvornosti), niti povratni fenomeni nakon naglog prekida liječenja. Antianginalni i antiishemijski učinci ivabradina bili su povezani s usporjenjem srčane frekvencije, koje je ovisilo o dozi, te sa značajnim smanjenjem umnoška frekvencije i sistoličkog krvnog tlaka u mirovanju i tijekom fizičkog napora. Učinci na krvni tlak i periferni vaskularni otpor bili su minorni i nisu bili klinički signifikantni.

U bolesnika liječenih ivabradinom najmanje godinu dana, pokazalo se produljeno smanjenje srčane frekvencije (n= 713). Nije zapažen utjecaj na glukozu ili metabolizam lipida.

Antianginalna i antiishemijska djelotvornost ivabradina potvrđena je u dijabetičara (n=457) sa sličnim sigurnosnim profilom kao u ukupne populacije.

Veliko ispitivanje BEAUTIFUL, provedeno je na 10 917 bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću i disfunkcijom lijeve klijetke (LVEF < 40%) koji su primali uobičajenu terapiju, i od kojih je 86,9% bolesnika primalo beta blokatore. Glavni kriterij djelotvornosti je bio kardiovaskularni mortalitet, hospitalizacija zbog akutnog infarkta miokarda ili hospitalizacija zbog novonastalog ili pogoršanje postojećeg srčanog zatajenja. Ispitivanje nije pokazalo razlike u primarnom ishodu između skupine s ivabradinom i one s placebo (relativan rizik ivabradin : placebo 1,00, p=0,945).

U post-hoc analizi podskupine bolesnika sa simptomatskom anginom pri randomizaciji (n=1507), sigurnost bolesnika nije bila ugrožena glede kardiovaskularne smrtnosti, hospitalizacije zbog akutnog infarkta miokarda ili srčanog popuštanja (ivabradin 12,0% u usporedbi s placebom 15,5%, p=0,05).

Veliko ispitivanje ishoda, SIGNIFY, provedeno je u 19102 bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću bez kliničkih znakova zatajenja srca (LVEF <40%) uz optimalnu osnovnu terapiju. Korištena je terapijska shema viša u odnosu na odobreno doziranje (početna doza lijeka 7,5 mg dva puta na dan (5 mg dva puta na dan uz dob \geq 75 godina) i titracija doze sve do 10 mg dva puta na dan). Glavni kriterij djelotvornosti bio je skup kardiovaskularnih smrtnosti ili nefatalni infarkt miokarda. Ispitivanje nije pokazalo razliku u stopi primarnog kompozitnog ishoda (Primary composite Endpoint (PCE)) u ivabradinskoj skupini u usporedbi s placebom (relativni rizik ivabradin/placebo 1,08, p = 0,197). Bradikardija je zabilježena u 17,9% bolesnika koji su uzimali ivabradin (2,1% u placebo skupini). Verapamil, diltiazem ili snažni inhibitori CYP3A4 primijenjeni su u 7,1% bolesnika tijekom ispitivanja.

Mali, ali statistički značajan porast u PCE zabilježen je u prethodno definiranoj podskupini bolesnika s početno utvrđenom anginom pectoris CCS klase II ili više (n = 12 049) (godišnje stope 3,4% naspram 2,9%, relativni rizik ivabradin/placebo 1,18, p= 0,018), ali ne u podskupini sveukupne populacije bolesnika s anginom pectoris CCS klase \geq I (n = 14 286) (relativni rizik ivabradin/placebo 1,11, p=0,110).

Veća doza lijeka od odobrene korištena u ispitivanju nije u potpunosti objasnila ove rezultate.

Ispitivanje SHIFT, veliko multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje ishoda, provedeno je na 6505 odraslih bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca (s trajanjem \geq 4 tjedana), NYHA stupanj II-IV, sa smanjenom ejskijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF \leq 35%) i srčanom frekvencijom u mirovanju \geq 70/min.

Bolesnici su liječeni standardnim pristupom uključujući beta-blokatore (89%), inhibitore ACE i/ili antagoniste angiotenzina II (91%), diuretike (83%) i antagoniste aldosterona (60%). U skupini bolesnika liječenih ivabradinom, 67% bolesnika liječeno je s dozom 7,5 mg dva puta na dan. Medijan perioda praćenja bio je 22,9 mjeseci. Liječenje s ivabradinom je povezano s prosječnim smanjenjem srčane frekvencije za 15 otkucaja u minuti od početnih 80 otkucaja u minuti. Razlika u srčanoj frekvenciji između skupina liječenih ivabradinom i placebom bila je 10,8 otkucaja u minuti nakon 28 dana, 9,1 otkucaja u minuti nakon 12 mjeseci i 8,3 otkucaja u minuti nakon 24 mjeseca.

Ovo ispitivanje pokazalo je klinički i statistički značajno smanjenje relativnog rizika od 18% za primarni kompozitni ishod: kardiovaskularna smrtnost i hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0.82, 95%CI [0.75;0.90] – p<0.0001), a što je postalo očito unutar prva 3 mjeseca od početka liječenja. Smanjenje apsolutnog rizika iznosilo je 4,2%. Rezultati vezani za primarni ishod većim dijelom su posljedica ishoda zatajenja srca, ishoda hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 4,7%) i smrti zbog zatajenja srca (smanjenje apsolutnog rizika za 1,1%).

Učinak liječenja na primarni kompozitni ishod, njegove pojedine komponente i sekundarne ishode.

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Omjer hazarda [95% CI]	p- vrijednost
Primarni kompozitni ishod	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Pojedine komponente:				
- kardiovaskularna smrt	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizacija zbog pogoršanja zatajenja srca	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Drugi sekundarni ishodi:				
- smrt zbog svih uzroka	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt zbog zatajenja srca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003

- hospitalizacija zbog KV uzroka	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002
----------------------------------	-------------	--------------	-------------------	--------

Smanjenje primarnog ishoda zabilježeno je konzistentno bez obzira na spol, NYHA stupanj, zatajenje srca ishemijske ili neishemijske etiologije te dijabetes ili hipertenziju u anamnezi.

U podskupini bolesnika sa srčanom frekvencijom $\geq 75/\text{min}$ ($n=4\ 150$), zabilježeno je izraženije smanjenje primarnog kompozitnog ishoda od 24% (omjer hazarda (HR): 0,76, 95%CI [0,68;0,85] – $p<0,0001$) kao i za ostale sekundarne ishode, uključujući smrt zbog svih uzroka (omjer hazarda (HR): 0,83, 95%CI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) i smrt zbog kardiovaskularnih uzroka (omjer hazarda (HR): 0,83, 95%CI [0,71;0,97] – $p=0,0166$). U ovoj podskupini bolesnika sigurnosni profil ivabradina jednak je profilu cjelokupne populacije.

Značajan učinak na primarni kompozitni ishod je zabilježen u cjelokupnoj skupini bolesnika koji primaju terapiju beta-blokatorima (omjer hazarda (HR): 0,85, 95%CI [0,76;0,94]). U podskupini bolesnika sa srčanom frekvencijom $\geq 75/\text{min}$ koji primaju preporučenu ciljnu dozu beta-blokatora nije zabilježena značajna korist za primarni kompozitni ishod (omjer hazarda (HR): 0,97, 95%CI [0,74;1,28]) niti za ostale sekundarne ishode uključujući hospitalizaciju zbog pogoršanja zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) ili smrt zbog zatajenja srca (omjer hazarda (HR): 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

Zabilježeno je značajno poboljšanje NYHA stupnja kod posljednje zabilježene vrijednosti, 887 (28%) bolesnika liječenih ivabradinom postiglo je poboljšanje za razliku od 776 (24%) bolesnika u placebo skupini ($p=0,001$).

U randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju na 97 bolesnika, podaci prikupljeni tijekom specifičnih oftalmoloških pretraga, s ciljem utvrđivanja funkcije sustava čunjića i štapića te ascendentnog vidnog puta (npr. elektroretinogram, statička i kinetička perimetrija, opažanje boja, oštrina vida), nisu ukazali na toksično djelovanje ivabradina na mrežnicu kod bolesnika sa kroničnom stabilnom anginom pectoris liječenih tijekom 3 godine.

Pedijatrijska populacija

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je na 116 pedijatrijskih bolesnika (17 bolesnika starosti [6-12[mjeseci, 36 bolesnika starosti [1-3[godine i 63 bolesnika starosti [3-18[godina) s kroničnim zatajenjem srca i dilatativnom kardiomiopatijom (DKM) koji su primali uobičajenu terapiju. Ivabradin je primilo 74 bolesnika (omjer 2:1).

Početna doza bila je 0,02 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnoj podskupini [6-12[mjeseci, 0,05 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnim podskupinama [1-3[godine i [3-18[godine s $<40\text{ kg}$ te 2,5 mg/kg/dan dva puta na dan u starosnoj podskupini [3-18[godina s $\geq 40\text{ kg}$. Doza se prilagodila ovisno o terapijskom odgovoru s maksimalnim dozama do 0,2 mg/kg/dan dva puta na dan, 0,3 mg/kg/dan dva puta na dan i 15 mg/kg/dan dva puta na dan, ovisno o starosnoj podskupini. U ovom ispitivanju ivabradin se primjenjivao kao oralna otopina ili kao tableta dva puta na dan. Izostanak razlike u farmakokinetici dvaju formulacija dokazano je u ovorenom, randomiziranom križnom ispitivanju na 24 zdrava dobrovoljca.

U 69,9% bolesnika koji su primali ivabradin postignuto je 20% sniženje broja otkucaja srca bez bradikardije u usporedbi s 12,2% bolesnika u skupini koja je primala placebo tijekom titracije doza u razdoblju od 2 do 8 tjedana (omjer izgleda $E = 17,24$, 95% CI [5,91; 50,30])

Srednje doze ivabradina koje su omogućile postizanje sniženje broja otkucaja srca za 20% su $0,13 \pm 0,04\text{ mg/kg/dan}$ dva puta na dan, $0,10 \pm 0,04\text{ mg/kg/dan}$ dva puta na dan i $4,1 \pm 2,2\text{ mg}$ dva puta na dan u starosnim podskupinama [1-3[godine, [3-18[godina i s $<40\text{ kg}$ te [3-18[godina i s $\geq 40\text{ kg}$.

U ivabradinskoj skupini, srednja vrijednosti LVEF se povećalo sa 31,8% na 45,3% nakon 12 mjeseci ispitivanja u usporedbi s 35,4% na 42,3% u placebo skupini. Poboljšanje u NYHA stupnju postignuto je u 37,7% bolesnika koji su uzimali ivabradin u usporedbi s 25,0% u placebo skupini. Ovo poboljšanje nije bilo statistički značajno.

Sigurnosni profil tijekom godine dana sličan je onom opisanom kod odraslih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenje srca.

Nisu istraženi dugotrajni učinci ivabradina na rast, pubertet i opći razvoj kao ni dugotrajna učinkovitost liječenja ivabradinom u djetinjstvu na smanjenje kardiovaskularnog pobola ni smrtnosti.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Procoralan u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju angine pektoris i koronarne arterijske bolesti. Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Procoralan u djece starosti do 6 meseci u liječenju kroničnog zatajenja srca.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U fiziološkim se uvjetima ivabradin brzo oslobađa iz tableta te je vrlo topljiv u vodi (>10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer, a biokonverzija nije demonstrirana *in vivo*. Kao glavni aktivni metabolit u ljudi identificiran je N-desmetilirani derivat ivabradina.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene ivabradin se brzo i gotovo potpuno apsorbira, kod čega se vršna koncentracija u plazmi postiže za oko 1 sat pod uvjetom gladovanja. Apsolutna bioraspodjelivost filmom obloženih tableta iznosi oko 40%, zbog učinka prvog prolaza u crijevu i jetri.

Hrana usporava apsorpciju za oko 1 sat, te povećava koncentraciju u plazmi za 20 do 30 %. Preporučuje se tablete uzimati tijekom obroka, da bi se smanjila intraindividualna varijabilnost koncentracije (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Oko 70% ivabradina veže se na proteine plazme, a volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je blizu 100 l u bolesnika. Maksimalna koncentracija u plazmi nakon kronične primjene uz preporučenu dozu od 5 mg dva puta na dan je 22 ng/ml (CV=29%). Prosječna je koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformacija

Ivabradin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri i crijevu oksidacijom samo putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Glavni je aktivni metabolit N-desmetilirani derivat (S 18982) s koncentracijom oko 40% koncentracije roditeljske tvari. Metabolizam toga aktivnog metabolita također obuhvaća CYP3A4. Ivabradin ima nizak afinitet za CYP3A4, ne pokazuje klinički relevantnu CYP3A4 indukciju ili inhibiciju, pa zbog toga vjerojatno neće modificirati metabolizam ili plazmatske koncentracije CYP3A4 supstrata. Obrnuto, jaki inhibitori i induktori mogu u velikoj mjeri negativno utjecati na koncentracije ivabradina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Ivabradin se eliminira uz poluvrijeme eliminacije od 2 sata (70-75% AUC) u plazmi i efektivno poluvrijeme eliminacije od 11 sati. Ukupni klirens je oko 400 ml/min, a renalni klirens oko 70 ml/min. Izlučivanje metabolita odvija se u sličnoj mjeri putem stolice i mokraće. Oko 4% oralne doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna u rasponu oralne doze od 0,5 do 24 mg.

Posebne populacije

- Starije osobe: između starijih osoba (≥ 65 godina), ili vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) te ukupne populacije nisu zapažene farmakokinetičke razlike (AUC i C_{max}) (vidjeti dio 4.2).
- Oštećenje bubrega: utjecaj oštećenja bubrega (klirens kreatinina od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradina je minimalan, srazmjernom niskom doprinosu renalnog klirensa (oko 20%) ukupnoj eliminaciji i ivabradina i njegovog glavnog metabolita S 18982 (vidjeti dio 4.2).
- Oštećenje jetre: u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child Pugh bod do 7) vrijednosti nevezanog AUC ivabradina i glavnog aktivnog metabolita bile su 20% više nego u ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre nema dovoljno podataka. O bolesnicima s teškim oštećenjem jetre nema podataka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

- Pedijatrijska populacija: Farmakokinetički profil ivabradina u pedijatrijskih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja srca starosti od 6 do 18 mjeseci sličan je farmakokinetičkom profilu opisanom u odraslih kada se primjenjuje titracijska shema na temelju starosti i težine.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Analiza PK/PD odnosa pokazala je da se srčana frekvencija gotovo linearno smanjuje, kako se povećavaju koncentracije ivabradina i metabolita S 18982 u plazmi za doze do 15-20 mg dva puta na dan. Uz veće doze, usporenje srčane frekvencije više nije proporcionalno koncentracijama ivabradina u plazmi i teži dosizanju platoa. Velike koncentracije ivabradina, do kojih može doći kada se ivabradin primjenjuje u kombinaciji s jakim CYP3A4 inhibitorima, mogu rezultirati prekomjernim usporenjem srčane frekvencije, iako je rizik smanjen kod umjerenih CYP3A4 inhibitora (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5). PK/PD odnos ivabradina u pedijatrijskih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja srca starosti od 6 do 18 mjeseci sličan je PK/PD odnosu opisanom u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala učinak ivabradina na plodnost mužjaka i ženki štakora. Kada su skotne životinje tretirane tijekom organogeneze koncentracijama koje su bile približne terapijskim dozama, u štakora je zabilježena veća incidencija fetusa sa srčanim greškama, a u kunića mali broj fetusa sa ektrodaktilijom.

U pasa koji su godinu dana dobivali ivabradin (doze od 2, 7 ili 24mg/kg/dan), zapažene su reverzibilne promjene funkcije mrežnice, no nisu bile povezane s oštećenjem okularnih struktura. Ti se podaci slažu s farmakološkim učinkom ivabradina, koji se odnosi na njegovu interakciju s I_h strujama aktiviranim hiperpolarizacijom u mrežnici, koje se u velikoj mjeri podudaraju sa I_f strujom srčanog predvodnika.

U drugim dugoročnim ispitivanjima s ponovljenim dozama i ispitivanjima kancerogenosti nisu otkrivene klinički relevantne promjene.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Procjena rizika koji ivabradin može imati na okoliš provedena je u skladu s Europskim smjernicama o procjeni rizika koji lijek može imati na okoliš.

Ishodi ovih procjena podupiru nepostojanje rizika ivabradina za okoliš pa shodno tome ivabradin ne predstavlja opasnost za okolinu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat
magnezijev stearat (E 470 B)
kukuruzni škrob
maltodekstrin
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)

Film ovojnica

hipromeloza (E 464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 6000
glicerol (E 422)
magnezijev stearat (E 470 B)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/PVC blisteri pakirani u kartonske kutije.

Veličine pakiranja

Kalendarska pakiranja sadrže 14, 28, 56, 84, 98, 100 ili 112 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete

EU/1/05/316/008-014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. kolovoza 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu> .

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5mg ivabradina (što odgovara 5,39 mg ivabradinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
[28 filmom obloženih tableta]
[56 filmom obloženih tableta]
[84 filmom obloženih tableta]
[98 filmom obloženih tableta]
[100 filmom obloženih tableta]
[112 filmom obloženih tableta]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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/1/056/316/007]

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROCORALAN 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. DRUGO

Kratice za dane u tjednu

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5mg ivabradina (što odgovara 8,085 mg ivabradinklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
[28 filmom obloženih tableta]
[56 filmom obloženih tableta]
[84 filmom obloženih tableta]
[98 filmom obloženih tableta]
[100 filmom obloženih tableta]
[112 filmom obloženih tableta]

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PROCORALAN 7,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete
ivabradin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. DRUGO

Kratice za dane u tjednu

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Procoralan 5 mg filmom obložene tablete Procoralan 7,5 mg filmom obložene tablete ivabradin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Procoralan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Procoralan
3. Kako uzimati Procoralan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Procoralan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Procoralan i za što se koristi

Procoralan (ivabradin) je lijek za srce koji se primjenjuje u liječenju:

- Simptomatske stabilne angine pektoris (koja je karakterizirana pojavom bolova u prsima) u odraslih bolesnika koji imaju puls jednak ili veći od 70 otkucaja u minuti. Lijek se koristi kod odraslih bolesnika koji ne podnose ili ne smiju uzimati lijekove za srce koji se zovu beta-blokatori. Također se lijek koristi u kombinaciji s beta-blokatorima kod odraslih bolesnika čije stanje nije u potpunosti kontrolirano s beta-blokatorima.
- Kronično zatajenje srca kod odraslih bolesnika koji imaju puls veći ili jednak 75 otkucaja u minuti. Lijek se koristi u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući beta-blokatore ili kada su beta-blokatori kontraindicirani ili se ne podnose.

O stabilnoj angini pektoris (koja se obično naziva "anginom"):

Stabilna angina pektoris jest bolest srca koja nastaje kada srce ne prima dovoljno kisika. Obično se javlja u dobi između 40 i 50 godina. Najčešći simptom angine pektoris je pojava boli ili nelagode u prsima. Veća je vjerojatnost da će angina nastupiti kada srce radi brže u situacijama kao što je fizički napor, emocije, izloženost hladnoći ili nakon jela. U ljudi koji boluju od angine, to povećanje srčane frekvencije može uzrokovati bol u prsima.

O kroničnom zatajenju srca:

Kronično zatajenje srca je bolest srca koja nastaje kada Vaše srce svojim radom ne može opskrbiti Vaše tijelo dostatnom količinom krvi. Najčešći simptomi zatajenja srca su nedostatak zraka, opća slabost, umor i oticanje gležnjeva.

Kako djeluje Procoralan?

Procoralan poglavito djeluje smanjivanjem srčane frekvencije za nekoliko otkucaja u minuti. Time se smanjuje potreba srca za kisikom, osobito u situacijama kada postoji veća vjerojatnost da će doći do napadaja angine. Na taj način, Procoralan pomaže u kontroliranju i smanjenju broja napadaja angine.

Nadalje, kako povišen broj otkucaja srca loše utječe na funkciju srca i životnu prognozu bolesnika sa kroničnim zatajenjem srca, učinak ivabradina smanjivanjem srčane frekvencije pomaže u poboljšanju rada srca kao i životnu prognozu kod ovih bolesnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Procoralan

Nemojte uzimati Procoralan

- ako ste alergični na ivabradin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako Vam je srčana frekvencija u mirovanju prije liječenja prespora (manje od 70 otkucaja u minuti);
- ako bolujete od kardiogenog šoka (medicinsko stanje koje se liječi u bolnici);
- ako bolujete od poremećaja srčanog ritma;
- ako imate srčani udar;
- ako imate niski krvni tlak;
- ako imate nestabilnu anginu pektoris (težak oblik angine pektoris u kojoj se bolovi u prsima javljaju vrlo često uz napor, ali i bez napora);
- ako imate zatajenje srca koje se nedavno pogoršalo;
- ako imate elektrostimulator (pacemaker);
- ako imate teške bolesti jetre;
- ako uzimate lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol, itrakonazol), makrolidne antibiotike (kao što su jozamicin, klaritromicin, telitromicin ili eritromicin koji se primjenjuju oralno), lijekove za liječenje infekcija HIV-om (kao što su nelfinavir, ritonavir) ili nefazodon (lijek za liječenje depresije) ili diltiazem, verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka ili angine pektoris);
- ako ste žena koja može zatrudnjeti te ne koristite pouzdanu kontracepciju;
- ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti;
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Procoralan

- ako bolujete od poremećaja srčanog ritma (kao nepravilni rad srca, osjećaj lupanja srca, pojačan bol u prsima) ili fibrilacije atrijske (vrsta nepravilnog rada srca) ili abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG) koje se nazivaju "sindrom dugog QT intervala",
- ako imate simptome kao što je umor, omaglica ili nedostatak zraka (to bi moglo značiti da Vam srce radi presporo),
- ako imate simptome fibrilacije atrijske (puls u mirovanju neuobičajeno visok (iznad 110 otkucaja u minuti) ili nepravilan, bez jasnog razloga, što otežava njegovo mjerenje),
- ako ste nedavno imali moždani udar,
- ako imate blago ili umjereno niski krvni tlak,
- ako bolujete od visokog krvnog tlaka koji nije dobro kontroliran, osobito nakon promjene u terapiji
- ako bolujete od teškog kroničnog srčanog zatajenja ili srčanog zatajenja s abnormalnošću EKG-a koja se naziva „blok grane”,
- ako imate kronične bolesti očne mrežnice,
- ako imate umjereno oštećenje jetre,
- ako imate teško oštećenje bubrega.

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, razgovarajte o tome s liječnikom prije nego što počnete uzimati Procoralan, ili kada ga već uzimate.

Djeca

Procoralan nije namijenjen djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i Procoralan

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako uzimate neke od slijedećih lijekova, svakako o tome obavijestite svog liječnika koji bi trebao prilagoditi dozu Procoralana ili pratiti liječenje:

- flukonazol (antifungik)
- rifampicin (antibiotik)
- barbiturati (za otežano spavanje ili epilepsiju)
- fenitoin (za epilepsiju)
- *Hypericum perforatum* ili Gospina trava (biljna terapija za depresiju)
- lijekovi koji produljuju QT-interval i primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma ili drugih bolesti:
 - kinidin, dizopiramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (za liječenje poremećaja srčanog ritma)
 - bepridil (za liječenje angine pektoris)
 - lijekovi za liječenje anksioznosti, shizofrenije ili drugih psihoza (kao što su pimozid, ziprasidon, sertindol)
 - antimalarici (kao npr. meflokin ili halofantrin)
 - intravenski eritromicin (antibiotik)
 - pentamidin (antiparazitik)
 - cisaprid (za liječenje gastro-ezofagealnog refluksa)
- Neke vrste diuretika koji mogu uzrokovati sniženje razine kalija u krvi, poput furosevida, hidroklorotiazida, indapamida (koriste se za liječenje edema, povišenog krvnog tlaka).

Procoralan s hranom i pićem

Tijekom liječenja s Procoralanom izbjegavajte konzumiranje soka od grejpa.

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte Procoralan ako ste trudni ili planirate imati dijete (vidjeti "Nemojte uzimati Procoralan"). Ako ste trudni, a uzeli ste Procoralan, obratite se liječniku.

Nemojte uzimati Procoralan ako možete zatrudnjeti osim ako koristite pouzdanu kontracepciju (vidjeti „Nemojte uzimati Procoralan”).

Ne uzimajte Procoralan ako dojite (vidjeti "Nemojte uzimati Procoralan"). Obavijestite svog liječnika ukoliko dojite ili planirate dojiti budući da se dojenje treba obustaviti ukoliko uzimate Procoralan.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Procoralan može uzrokovati privremene vidne poremećaje (prolazna povećana svjetlost u ograničenom dijelu vidnoga polja, (vidjeti dio 4 "Moguće nuspojave"). Ako se to dogodi Vama, budite pažljivi kada upravljate vozilom ili radite za strojevima u vrijeme kada bi moglo doći do iznenadnih promjena intenziteta svjetla, osobito tijekom upravljanja vozilom po noći.

Procoralan sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da imate bolest nepodnošenja nekih šećera, prije nego što počnete uzimati ovaj lijek posavjetujte se sa svojim liječnikom.

3. Kako uzimati Procoralan

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Procoralan treba uzimati tijekom obroka.

Ukoliko se liječite od stabilne angine pektoris

Početna doza ne smije prelaziti jednu tabletu Procoralan 5 mg dva puta na dan. Ukoliko i dalje imate simptome angine i dobro podnosite dozu od 5 mg dva puta na dan, doza se može povećati. Doza održavanja ne smije prelaziti 7,5 mg dva puta na dan. Liječnik će odrediti koja je prava doza za Vas. Uobičajena doza je jedna tableta ujutro i jedna tableta uvečer. U nekim slučajevima (npr. kod starijih

osoba) postoji mogućnost da Vam liječnik propiše pola doze, t.j. jednu polovicu tablete Procoralan 5 mg (što odgovara količini 2,5 mg ivabradina) ujutro i jednu polovicu tablete Procoralan 5 mg uvečer.

Ukoliko se liječite od kroničnog zatajenja srca

Uobičajena doza je jedna tableta Procoralana od 5 mg dva puta na dan, koja se, ako je potrebno, povećava na jednu tabletu Procoralana od 7,5 mg dva puta na dan. Liječnik će odrediti koja je prava doza za Vas. Uobičajena doza je jedna tableta ujutro, a jedna tableta uvečer. U nekim slučajevima (npr. kod starijih osoba) postoji mogućnost da Vam liječnik propiše pola doze, t.j. polovicu tablete od Procoralana 5 mg (što odgovara količini od 2,5 mg ivabradina) ujutro, a drugu polovicu tablete od 5 mg uvečer.

Ako uzmete više Procoralana nego što ste trebali:

Velika doza Procoralana mogla bi djelovati tako da osjećate umor ili nedostatak zraka jer je došlo do usporenja rada srca. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Procoralan:

Ako zaboravite uzeti jednu dozu Procoralana, uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Kalendar otisnut na blister pakiranju koje sadržava tablete, trebao bi Vam pomoći da zapamtite, kada ste zadnji put uzeli tabletu Procoralana.

Ako prestanete uzimati Procoralan:

Liječenje angine ili kroničnog zatajenja srca obično je doživotno. Nemojte prekidati uzimanje lijeka, a da se prethodno niste posavjetovali sa svojim liječnikom.

Ako mislite da je učinak Procoralana prejak ili preslab, razgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Učestalosti mogućih nuspojava mogu se svrstati prema sljedećoj podjeli:

vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

vrlo rijetko: mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Najčešće nuspojave zabilježene uz primjenu ovog lijeka su ovisne o dozi i povezane s mehanizmom djelovanja lijeka:

Vrlo često:

Svjetlosni vidni fenomeni (kratki trenuci pojačane svjetlosti, najčešće uzrokovani iznenadnim promjenama intenziteta svjetla). Mogu se također opisati kao aureola, raznobojne blijeskove, rastavljanje slike ili višestruke slike. Obično se javljaju unutar prva dva mjeseca liječenja nakon čega se mogu ponavljano javljati i nestati tijekom ili nakon liječenja.

Često:

Promjene u radu srca (simptomi su usporenje otkucaja srca). Osobito se javljaju unutar prva 2 ili 3 mjeseca od početka liječenja.

Druge nuspojave su također zabilježene:

Često:

Nepravilan, brzi rad srca, abnormalna percepcija rada srca, nekontrolirani krvni tlak, glavobolja, omaglica i zamućen vid (zamagljen vid).

Manje često:

Osjećaj lupanja srca i neuobičajeni otkucaji srca, osjećaj slabosti (mučnina), zatvor, proljev, bol u trbuhu, osjećaj vrtnje (vrtoglavica), poteškoće u disanju (dispneja), grčevi u mišićima i promjene u laboratorijskim pretragama: visoka razina mokraćne kiseline u krvi, prekomjeran broj eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica) i povišena razina kreatinina u krvi (nastaje zbog raspada mišića), kožni osip, angioedem (kao npr. oticanje lica, jezika ili grla, poteškoće u disanju ili gutanju), niski krvni tlak, gubitak svijesti, osjećaj umora, osjećaj slabosti, abnormalni nalaz EKG-a, dvoslike, oštećen vid.

Rijetko:

Urtikarija (koprivnjača), svrbež, crvenilo kože, opće loše osjećanje.

Vrlo rijetko:

Nepravilni otkucaji srca.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Procoralan

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "Rok valjanosti" i oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.


Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.


6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Procoralan sadrži

- Djelatna tvar je ivabradin (u obliku ivabradinklorida).
Procoralan 5 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ivabradina (što odgovara 5,390 mg ivabradinklorida).
Procoralan 7,5 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg ivabradina (što odgovara 8,085 mg ivabradinklorida).
- Pomoćne tvari u jezgri tablete su: laktoza hidrat, magnezijev stearat (E 470 B), kukuruzni škrob, maltodekstrin, bezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551); a u ovojnici tablete: hipromeloza (E 464), titanijev dioksid (E 171), makrogol 6000, glicerol (E 422), magnezijev stearat (E 470 B), žuti željezov oksid (E 172), crveni željezov oksid (E 172).

Kako Procoralan izgleda i sadržaj pakiranja

Procoralan 5 mg tablete su duguljaste filmom obložene tablete boje lososa s razdjelnom crtom na obje strane, s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani, a  na drugoj.

Procoralan 7,5 mg tablete su trokutaste filmom obložene tablete boje lososa s utisnutom oznakom “7.5” na jednoj strani, a  na drugoj.

Tablete su dostupne u kalendarskim pakiranjima (aluminij/PVC blisterima) od 14, 28, 56, 84, 98, 100 ili 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka i proizvođač:

Nositelj odobrenja:

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

Proizvođač:

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy – Francuska

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annopol 6B – 03-236 Varšava – Poljska

i

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.A.
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

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
Latvia
Tel: +371 6750 2039

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
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)1753 666409

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Prilog IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća o zatraženom neintervencijskom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *post-authorization safety study*, PASS) za gore navedeni(e) lijek(ove), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Rezultati ispitivanja potrošnje lijeka (engl. *drug utilisation study*, DUS) ukazuju na povećanje razine pridržavanja smjernica sažetka opisa svojstava lijeka u razdoblju nakon uvođenja mjera minimalizacije rizika u usporedbi s razdobljem prije uvođenja tih mjera. Povećano pridržavanje zabilježeno je za sva četiri ispitivana kriterija. Stoga, s obzirom na raspoložive podatke o završnom izvješću PASS-a, PRAC smatra kako su izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za rezultate ispitivanja za gore navedeni(e) lijek(ove), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.