

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 5 mg filmtabletta

Procoralan 7,5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Procoralan 5 mg filmtabletta

5 mg ivabradin filmtablettánként (megfelel 5,390 mg ivabradinnak – hidroklorid só formájában).

Ismert hatású segédanyag: 63,91 mg laktóz-monohidrát

Procoralan 7,5 mg filmtabletta

7,5 mg ivabradin filmtablettánként (megfelel 8,085 mg ivabradinnak – hidroklorid só formájában).


Ismert hatású segédanyag: 61,215 mg laktóz-monohidrát

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA


Filmtabletta.

Procoralan 5 mg filmtabletta

Lazac színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán felezővonallal ellátott filmbevonatú tabletták egyik oldalán „5”, a másik oldalán  bevétellel.

A tabletták egyenlő adagokra oszthatók.

Procoralan 7,5 mg filmtabletta

Lazac színű, háromszög alakú, filmbevonatú tabletták egyik oldalán „7,5”, a másik oldalán  bevétellel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Krónikus stabil angina pectoris tüneti kezelése

Az ivabradin krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelésére javallott koszorúér-betegségben szenvedő felnőtteknél, normális szinusztartás és szívfrekvencia ≥ 70 /perc fennállása esetén. Az ivabradin javallott:

- olyan felnőttek számára, akiknél a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy nem tolerálják azt,
- vagy béta-blokkolókkal kombinációban olyan betegeknek, akik optimális béta-blokkoló adaggal nem tünetmentesíthetők.

Krónikus szívelégtelenség kezelése

Az ivabradin szisztolés diszfunkcióval társuló, NYHA II-IV stádiumú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő olyan betegeknek javallott, akiknek szinusztartásuk van, és akiknek a szívfrekvenciájuk ≥ 75 /perc, béta-blokkolóval folytatott kezelést is tartalmazó standard kezeléssel kombinálva, vagy olyan esetekben, amikor a béta-blokkolók alkalmazása ellenjavallt vagy a beteg nem tolerálja azt (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az eltérő adagok biztosításához 5 mg, illetve 7,5 mg ivabradint tartalmazó filmtabletta áll rendelkezésre.

Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése

Ajánlatos, hogy a kezelés megkezdése vagy a dózis beállítása olyan helyen történjen, ahol lehetőség van a szívfrekvencia sorozatos ellenőrzésére, EKG vagy 24 órás ambuláns monitorozás elvégzésére. Az ivabradin kezdő dózisa nem haladhatja meg a napi kétszer 5 mg-ot 75 évesnél fiatalabb betegek esetében. Három-négyhetes kezelés után, amennyiben a betegnek továbbra is tünetei vannak, a kezdő adag jól tolerálható, és a nyugalmi szívfrekvencia 60/perc fölött marad, az adag megemelhető a következő magasabb dózisa azokról a betegeknél, akik naponta kétszer 2,5 mg-ot vagy kétszer 5 mg-ot szedtek. A fenntartó adag nem haladhatja meg a napi kétszer 7,5 mg-ot.

Amennyiben az angina tünetei nem javulnak a kezelés megkezdését követő három hónapon belül, az ivabradin-kezelést meg kell szakítani.

Továbbá meg kell fontolni a kezelés megszakítását, ha csak mérsékelt tüneti válasz mutatkozik, és ha három hónapon belül a nyugalmi szívfrekvencia nem csökken klinikailag jelentős mértékben.

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságérzést vagy alacsony vérnyomást tapasztal, az adagot titrálással csökkenteni kell, beleértve a legalacsonyabb, napi kétszer 2,5 mg-os dózist (fél 5 mg-os tablettát, naponta kétszer). A dóziscsökkentés után a szívfrekvenciát monitorozni kell. A kezelést meg kell szakítani, ha tartósan fennáll az 50/percnél kisebb szívfrekvencia vagy a bradycardia tünetei az adag csökkentése ellenére sem múlnak el.

Krónikus szívelégtelenség kezelése

A kezelést csak stabil szívelégtelenség esetén szabad megkezdeni. Ajánlatos, hogy a kezelőorvos jártas legyen a krónikus szívelégtelenség kezelésében.

Az ivabradin szokásos javasolt kezdő dózisa napi kétszer 5 mg. Kéthetes kezelés után, ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 60/perc fölött van, az adag napi kétszer 7,5 mg-ra növelhető, illetve ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságot vagy alacsony vérnyomást, akkor napi kétszer 2,5 mg-ra csökkenthető (fél 5 mg-os tablettát, naponta kétszer).

Amennyiben a szívfrekvencia 50-60/perc között van, a napi kétszer 5 mg-os adagot fenn kell tartani.

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, a naponta kétszer 7,5 vagy 5 mg-ot szedő betegeknél az adagot titrálással a következő alacsonyabb adagra kell csökkenteni. Ha a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 60/perc fölé emelkedik, akkor a napi kétszer 2,5 vagy 5 mg-ot szedő betegeknél az adagot titrálással a következő magasabb adagra kell emelni.

A kezelést meg kell szakítani, ha az 50/percnél kisebb szívfrekvencia tartósan fennáll vagy a bradycardia tünetei nem múlnak el (lásd 4.4 pont).

Különleges populáció

Idős betegek

A 75 éves vagy idősebb korosztályban megfontolandó a kisebb kezdő adag (naponta kétszer 2,5 mg, tehát naponta kétszer fél 5 mg-os tablettát), majd szükség esetén az adag titrálással növelhető.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél 15 ml/perc feletti kreatinin-clearance mellett nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Nem áll rendelkezésre adat a 15 ml/perc alatti kreatinin-clearance-ű betegekről. Ebben a populációban az ivabradint óvatosan kell alkalmazni.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására. A mérsékelten súlyos májkárosodásban szenvedő betegek ivabradin kezelésekor óvatosan kell eljárni. Ellenjavallt az ivabradin alkalmazása súlyos májműködési elégtelenségben, mivel ezt a betegpopulációt nem vizsgálták, és feltehetően jelentősen növekszik a gyógyszer szisztémás expozíciója (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az ivabradin biztonságosságát és hatásosságát a krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontokban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A tablettát szájon át kell szedni, naponta két alkalommal, reggel és este, étkezés közben (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- 70/perc alatti nyugalmi szívfrekvencia a kezelés előtt;
- Kardiogén sokk;
- Akut myocardialis infarctus;
- Súlyos hipotenzio (<90/50 Hgmm);
- Súlyos májelégtelenség;
- Sick sinus szindróma;
- Sinoatrialis blokk;
- Instabil vagy akut szívelégtelenség;
- Pacemaker-függőség (a szívfrekvenciát kizárólag a pacemaker tartja fenn);
- Instabil angina pectoris;
- Harmadfokú AV-blokk;
- A citokrom P450 3A4-rendszer erős gátlószereivel való kombináció, mint az azol típusú gombaellenes szerek (ketokonazol, itrakonazol), makrolid antibiotikumok (klaritromicin, eritromicin per os, jozamicin, telitromicin), HIV-proteáz-inhibitorok (nelfinavir, ritonavir) és nefazodon (lásd 4.5 és 5.2 pont);
- Kombináció verapamillal vagy diltiazemmel, amik a CYP3A4 mérsékelt gátlói, és szívfrekvencia-csökkentő hatással rendelkeznek (lásd 4.5 pont);
- Terhesség, szoptatás és megfelelő fogamzásgátló módszert nem alkalmazó fogamzóképes korú nők (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Különleges figyelmeztetések

A klinikai kimenetelre vonatkozó jótékony hatás hiánya szimptomás krónikus stabil angina pectoris-ban szenvedő betegek esetében

Krónikus stabil angina pectoris esetén az ivabradin csak tüneti terápiaként javallt, mert az ivabradinnak nincs a kardiovaszkuláris kimenetel (pl. szívinfarktus, kardiovaszkuláris halál) befolyásoló jótékony hatása (lásd 5.1 pont).

Szívfrekvencia mérése

Mivel a szívfrekvencia jelentős ingadozást mutathat egy adott időszak során, az ivabradin-kezelés megkezdése előtt, illetve a már ivabradin-kezelés alatt álló betegek esetében a dózismódosítás felmerülésekor a nyugalmi szívfrekvencia meghatározása érdekében többszöri szívfrekvencia-mérésre, EKG-ra vagy 24 órás ambuláns monitorozásra van szükség. Ugyanez vonatkozik azokra a betegekre

is, akiknek a szívfrekvenciája alacsony, különösen akkor, amikor a szívfrekvencia 50/perc alá esik, vagy dóziscsökkenés után (lásd 4.2 pont).

Szívritmuszavarok

Az ivabradin nem hatékony a szívritmuszavarok kezelésében vagy prevenciójában, és valószínűleg elveszíti hatását, amikor tachyarrhythmia (például kamrai vagy supraventricularis tachycardia) áll fenn. Az ivabradin alkalmazása tehát nem javallt pitvarfibrillációban vagy egyéb – a szinuszcsoomó megfelelő működését befolyásoló – szívritmuszavar fennállásakor.

Az ivabradinnal kezelt betegeknél a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata fokozott (lásd 4.8 pont). A pitvarfibrilláció gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiket párhuzamosan amiodaronnal vagy potens I. osztályú antiarrhythmias gyógyszerekkel kezeltek. Az ivabradinnal kezelt betegek rendszeres klinikai ellenőrzése ajánlott pitvarfibrilláció (tartós vagy paroxizmális) fellépésének irányába, és EKG monitorozást is végezni kell, amennyiben az klinikailag indokolt (pl. súlyosbodó angina, palpitiatio vagy szabálytalan pulzus esetén).

A betegeket tájékoztatni kell a pitvarfibrilláció jeleiről és tüneteiről, valamint tanácsolni kell nekik, hogy ezek észlelésekor lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal.

Amennyiben pitvarfibrilláció alakul ki a kezelés ideje alatt, újra alaposan át kell gondolni az ivabradin-kezelés folytatásának haszon/kockázat egyensúlyát.

Azokat a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeket, akiknek kamrai vezetési zavaruk (bal vagy jobb Tawara-szár blokk) vagy kamrai aszinkroniájuk van, szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Alkalmazás másodfokú AV-blokk esetén

Másodfokú AV-blokkban szenvedő betegeknél nem javallt az ivabradin alkalmazása.

Alkalmazás alacsony szívfrekvencia esetén

Ivabradin-kezelés nem indítható, ha a terápia megkezdése előtti nyugalmi szívfrekvencia nem éri el a 70/percet (lásd 4.3 pont).

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságérzést, vagy alacsony vérnyomást tapasztal az adagot titrálással csökkenteni kell, vagy a kezelést meg kell szakítani, ha tartósan fennáll az 50/percnél kisebb szívfrekvencia vagy a bradycardia tünetei nem múlnak el (lásd 4.2 pont).

Kalciumcsatorna-blokkolókkal való kombináció

Ellenjavallt az ivabradin együttes alkalmazása a szívfrekvenciát csökkentő kalcium-antagonistákkal, mint a verapamil vagy a diltiazem (lásd 4.3 és 4.5 pont). Nem merült fel biztonságosságot érintő kérdés az ivabradin nitrátokkal vagy dihidropiridin típusú kalcium-antagonistákkal pl. amlodipinnel való kombinálásakor. Dihidropiridin típusú kalcium-antagonistákkal való együttdáskor nem állapították meg az ivabradin additív hatékonyságát (lásd 5.1 pont).

Krónikus szívelégtelenség

Az ivabradin-kezelés csak akkor kerülhet szóba, ha a szívelégtelenség stabil. Mivel ebben a populációban csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, NYHA IV. stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az ivabradint fokozott körültekintéssel kell alkalmazni.

Stroke

Közvetlenül stroke után nem javasolt az ivabradin adása, mivel az ilyen helyzetre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

Vizuális funkciók

Az ivabradin befolyásolja a retina működését. Nincs bizonyíték a hosszú távú ivabradin-kezelés retinára gyakorolt toxikus hatására (lásd 5.1 pont). Ha bármilyen váratlan látásromlás lép fel, mérlegelni kell a kezelés abbahagyását. Retinitis pigmentosa esetén óvatosan kell alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alacsony vérnyomású betegek

Az enyhe- és a közepes fokú hipotenziós betegekre vonatkozó adatok korlátozott számban állnak rendelkezésre, ezért az ivabradint az ilyen betegeknek óvatosan kell alkalmazni. Az ivabradin alkalmazása súlyos hipotenzio (vérnyomás <90 /50 Hgmm) esetén ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Pitvarfibrilláció – szívritmuszavarok

Nincs rá bizonyíték, hogy (súlyos) bradycardia alakulna ki a szinuszritmus visszatérésekor, ha az ivabradinnal kezelt betegnél gyógyszeres kardioverziót kezdeményeznek. Kiterjedt adatok hiányában azonban az ivabradin utolsó bevételét követő 24 óraban a nem sürgős elektromos kardioverzió végzése megfontolandó.

Alkalmazás örökletes QT-szindrómában vagy a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek adása esetén

Az ivabradin alkalmazását örökletes QT-szindrómában vagy a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek adása esetén kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha a kombináció alkalmazása szükségesnek tűnik, a beteg kardiológiai állapotának szoros követésére van szükség.

A szívfrekvencia ivabradin által okozott csökkenésével a QT-megnyúlás fokozódhat, amely súlyos ritmuszavarokat, különösen *torsades de pointes* arrythmiát válthat ki.

Magas vérnyomásban szenvedő betegek, akiknél módosítani kell a vérnyomáscsökkentő kezelést

A SHIFT-vizsgálatban az ivabradinnal kezelt csoportban gyakrabban (7,1%) fordultak elő magas vérnyomással járó epizódok, mint a placebóval kezelt csoportban (6,1%). Ezek az epizódok legtöbbször röviddel a vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása után jelentkeztek, átmenetiek voltak, és nem befolyásolták az ivabradin terápiás hatását. Ivabradinnal kezelt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének változtatásakor a vérnyomást kellő időközönként monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

Mivel a tableta laktózt tartalmaz, a ritka, örökletes galaktóz-intoleranciában, a lapp-laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavarban szenvedő betegek ezt a gyógyszert nem szedhetik.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Nem javasolt az együttes alkalmazás

A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

- A QT-intervallumot megnyújtó kardiovaszkuláris gyógyszerek (pl. kinidin, dizopiramid, bepridil, szotalol, ibutilid, amiodaron).
- A QT-intervallumot megnyújtó nem kardiovaszkuláris gyógyszerek (pl. pimozyd, zipraszidon, szertindol, meflokvín, halofantrin, pentamidin, ciszaprid, intravénás eritromicin).

Óvatos együttes alkalmazás lehetséges

Kálium-ürítő diuretikumok (tiazid diuretikumok és kacs-diuretikumok): a hypokalaemia növelheti a ritmuszavar kockázatát. Mivel az ivabradin bradycardiát okozhat, a hypokalaemia és a bradycardia következményes kombinációja súlyos ritmuszavarok kialakulására hajlamosít, különösen a hosszú QT-szindrómás betegeknek, függetlenül attól, hogy az veleszületett vagy gyógyszer-indukálta.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Citokróm P450 3A4 (CYP3A4)

Az ivabradint kizárólag a CYP3A4 enzim metabolizálja, és ez nagyon gyenge gátlója ennek a citokrómnak. Kimutatták, hogy az ivabradin a CYP3A4 más szubsztrátjainak (gyenge, közepes erősségű vagy erős inhibitorainak) metabolizmusát, plazmakoncentrációját nem befolyásolja. A CYP3A4 gátlói és indukálói azonban hajlamosak kölcsönhatásba lépni az ivabradinnal és klinikailag jelentős mértékben befolyásolni annak metabolizmusát és farmakokinetikáját. A gyógyszerek

kölcsönhatását értékelő vizsgálatok megállapították, hogy a CYP3A4-gátlók növelik az ivabradin plazmakoncentrációját, míg a CYP3A4 indukálói csökkentik azt. Az ivabradin nagyobb plazmakoncentrációi növelhetik a súlyos bradycardia kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

Együttes alkalmazása ellenjavallt

A CYP3A4 erős gátlóinak, mint az azol típusú gombaellenes szerek (ketokonazol, itraconazol), makrolid antibiotikumok (klaritromicin, eritromicin per os, jozamicin, telitromicin), HIV-proteáz-inhibitorok (nelfinavir, ritonavir) és nefazodon egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erős CYP3A4-gátló ketokonazol (200 mg naponta egyszer) és jozamicin (1 g, naponta kétszer) 7-8 szorosára növeli az ivabradin átlagos plazmakoncentrációját.

Mérsékelt erős CYP3A4 gátlók: a specifikus kölcsönhatásokat elemző, egészséges önkénteseken és betegeken végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az ivabradin kombinálása a szívfrekvenciát csökkentő diltiazemmel vagy verapamillal növeli a szervezet ivabradin expozícióját (az AUC 2-3 szoros növekedését eredményezi) és 5/perccel tovább csökkenti a szívfrekvenciát. Az ivabradin együttes alkalmazása ezekkel a gyógyszerekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Együttes alkalmazása nem ajánlott

Grépfrútlé: az ivabradin expozíciója kétszeresére növekedett grépfrútlével történő együttes alkalmazást követően. Emiatt a grépfrútlé fogyasztását kerülni kell.

Óvatos együttes alkalmazás lehetséges

- A CYP3A4 mérsékelt erősségű gátlói: az ivabradin és a CYP3A4 egyéb mérsékelt erősségű gátlói (pl. flukonazol) együttes adása megfontolható, napi kétszer 2,5 mg-os kezdő adag alkalmazása és 70/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia esetén, a szívfrekvencia
- A CYP3A4 indukálói: A CYP3A4 indukálói (pl. rifampicin, barbiturátok, fenitoin, Hypericum perforatum [orbáncfű]) csökkentik a szervezet ivabradin-expozícióját és a gyógyszer aktivitását. A CYP3A4 indukálóinak egyidejű alkalmazásakor az ivabradin dózisának módosítására lehet szükség. Az ivabradin napi kétszer 10 mg-os adagjának orbáncfűvel való kombinálásakor az ivabradin AUC-értékének felére csökkenését állapították meg. Az ivabradin kezelés idején ezért korlátozni kell az orbáncfű alkalmazását.

Az együttes alkalmazás egyéb formái

A specifikus gyógyszerkölcsönhatásokat elemző vizsgálatok nem mutattak ki az ivabradin farmakokinetikáját és farmakodinamikáját klinikailag jelentős mértékben befolyásoló hatásokat a következő gyógyszerek egyidejű adásakor: protonpumpa-gátlók (omeprazol, lansoprazol), szildenafil, HMG CoA-reduktáz-gátlók (szimvasztatin), dihidropiridin típusú kalcium-antagonisták (amlodipin, lacidipin), digoxin és warfarin. Ezen felül az ivabradinnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szimvasztatin, az amlodipin és a lacidipin farmakokinetikájára, a digoxin és a warfarin farmakokinetikájára és farmakodinamikájára, valamint az aszpirin farmakodinamikájára. A pivotális, fázis-III klinikai vizsgálatokban az alábbi gyógyszereket rutinszerűen kombinálták az ivabradinnal anélkül, hogy a biztonságosságot megkérdőjelező bizonyítékot találtak volna: angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók, diuretikumok, antialdoszteronok, rövid- és hosszú hatású nitrátok, HMG CoA-reduktáz-gátlók, fibrátok, protonpumpa-gátlók, orális antidiabetikumok, aszpirin és egyéb trombocita-aggregáció-gátló gyógyszerek.

Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek a kezelés alatt megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk (lásd 4.3 pont).

Terhesség

Az ivabradin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak. Ezen kísérletek során embriotoxikus és teratogén hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A potenciális humán kockázat ismeretlen. Emiatt az ivabradin adása terhesség idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Az állatkísérleti adatok szerint az ivabradin kiválasztódik az anyatejjel. Emiatt az ivabradin adása szoptatás idején ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Azoknak a nőknek, akiknek ivabradin-kezelésre van szükségük, abba kell hagyniuk a szoptatást, és más módszert kell választaniuk csecsemőjük táplálására.

Termékenység

Állatkísérletekben nem igazoltak a hím vagy nőtény termékenységre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivabradin gépjárművezetői képességeket befolyásoló hatását értékelő, egészséges önkéntesen végzett, specifikus vizsgálatok során nem tapasztalták a gépjárművezetői képesség megváltozását. Mindazonáltal, a forgalomba hozatal követő tapasztalatok szerint előfordultak esetek, amikor látási tünetek miatt károsodtak a vezetési képességek. Az ivabradin átmeneti fényfelvillanási jelenséget – nagyrészt foszféneket – válthat ki (lásd 4.8 pont). Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor az ilyen fényfelvillanási jelenség előfordulására számítani kell, különösen éjszakai vezetéskor, amikor a fényerősség hirtelen megváltozhat.

Az ivabradin nem befolyásolja a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivabradin hatásait klinikai vizsgálatok közel 45 000 résztvevőjén tanulmányozták.

Az ivabradin leggyakoribb mellékhatásai, a fényfelvillanási jelenségek (foszféneket) és a bradycardia, dózisfüggők és összefüggésben állnak a gyógyszer farmakológiai hatásaival.

Mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat jelentették, melyek az egyes gyakorisági kategóriákon belül csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Eosinophilia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hyperuricaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás, általában a kezelés első hónapjában. Szédülés, feltehetően a bradycardiával összefüggésben.
	Nem gyakori*	Ájulás, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Szembetegségek és szemészeti	Nagyon gyakori	Fényfelvillanási jelenségek (foszféneket)

tünetek	Gyakori	Homályos látás
	Nem gyakori*	Diplopia
		Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünete	Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bradycardia
		Elsőfokú AV-blokk (megnyúlt PQ távolság az EKG-n)
		Kamrai extrasystolék
		Pitvarfibrilláció
	Nem gyakori	Palpitatio, supraventricularis extrasystolék
Nagyon ritka	II. fokú AV-blokk, III. fokú AV-blokk	
		Sick Sinus szindróma
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kontrollálatlan vérnyomás
	Nem gyakori*	Hypotensio, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hányinger
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hasi fájdalom*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünete	Nem gyakori*	Angiooedema
		Bőrkiütés
	Ritka*	Erythema
		Pruritus
		Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünete	Nem gyakori	Izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori*	Gyengeség, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
		Fáradtság, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
	Ritka*	Roszsullét, feltehetően a bradycardiával összefüggésben
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett kreatininszint a vérben
		QT-szakasz megnyúlása az EKG-n

*A spontán jelentésekből származó nemkívánatos események gyakorisága a klinikai vizsgálatokból számolva

Kiemelt mellékhatások leírása

Fényfelvillanási jelenségeket (foszfének) jelentettek a betegek 14,5%-ánál, leírása szerint átmeneti, erős fényhatás a látótér körülírt területén. Kiváltó okként rendszerint a fényerősség hirtelen változása szerepel. A foszféneket fényudvarként, széteső képekként (stroboszkóp- vagy kaleidoszkóp-szerű hatás), élénk, színes fényekként vagy többszörös képekként (retina perzisztencia) is leírhatják. A foszfének első jelentkezése általában a kezelés első két hónapjára tehető, majd a jelenség ismétlődően visszatérhet. A foszfének erősségét enyhe vagy közepes intenzitásúnak írták le. A kezelés alatt vagy után a foszfének minden esetben megszűntek, nagy részük (77,5%) már a kezelés alatt. A foszfének miatt a betegek kevesebb, mint 1%-a változtatta meg napi életvitelét vagy hagyta abba a kezelést.

Bradycardiát a kezelték 3,3%-ánál, különösen a kezelés első 2-3 hónapjában jelentettek. A betegek 0,5%-ánál súlyos bradycardiát észleltek, 40/perc vagy ez alatti szívfrekvenciával.

A SIGNIFY vizsgálatban az ivabradinos csoportban 5,3%-ban, míg a placebo-csoportban 3,8%-ban észleltek pitvarfibrillációt. Az összes, legalább három hónapig tartó Fázis II/III-as kettős vak kontrollált vizsgálatban részt vett több mint 40 000 beteg adatainak együttes elemzése során a pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága 4,86% volt az ivabradinnal kezelt betegek körében, összehasonlítva a kontroll betegek körében mutatkozó 4,08%-kal, ami alapján a relatív házárd 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A túladagolás súlyos és tartós bradycardia kialakulásához vezethet (lásd 4.8 pont).

Kezelés

A súlyos bradycardiát arra specializálódott osztályon, tünetileg kell kezelni. Amennyiben a bradycardiát rossz hemodinamikai tolerancia kíséri, az intravénás béta-receptor-stimuláló gyógyszerekkel, például izoprenalinnal történő tüneti kezelést mérlegelni lehet. Szükség esetén, időlegesen pacemakert lehet alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szívre ható szerek, egyéb szívgyógyszerek, ATC-kód: C01EB17

Hatásmechanizmus

Az ivabradin kizárólag szívfrekvencia-csökkentő készítmény, szelektív és specifikus gátlója a kardiális pacemaker-sejtek I_f -áramának, amely a szinuszcsozó spontán diasztolés depolarizációját kontrollálja, és szabályozza a szívfrekvenciát. Kardiális hatásai szinuszcsozó-specifikusak, nem hat a pitvaron belüli, pitvar-kamrai vagy az intraventrikuláris vezetési időre, sem a myocardium kontraktilitására vagy a kamrai repolarizációra.

Az ivabradin kölcsönhatásba léphet a retina I_h -áramával is, amely nagyban hasonlít a szív I_f -áramához. Az erős fényingerek hatására bekövetkező retinális válasz lerövidítésével részt vesz a látópályán belül, a temporális lebenyben zajló képfelbontásban. Kiváltó okként szóba jövő körülmények között (például a fényerő gyors változásakor) az ivabradin részlegesen gátolja az I_h -áramot, ami alapja lehet a betegek által alkalmasszerűen tapasztalt fényfelvillanás jelenségeknek. Ezek a fényfelvillanás jelenségek (foszfének) leírásuk szerint a látótér körülírt területén jelentkező átmeneti, erős fényhatások (lásd 4.8 pont).

Farmakodinámiás hatások

Az ivabradin fő farmakodinámiás tulajdonsága emberek esetén a szívfrekvencia specifikus, dózisfüggő csökkentése. A napi kétszer, akár 20 mg-ig emelt adagok mellett bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés elemzése egy platóeffektus irányába mutató trend kialakulását jelezte, ami egybevág a 40/perc alatti súlyos bradycardia kockázatának csökkenésével (lásd 4.8 pont).

A szokásos ajánlott adag alkalmazásakor a szívfrekvencia-csökkenés nyugalomban és mozgásterheléskor is megközelítőleg 10/perc volt. Ez a szív munkaterhelésének és a myocardium oxigénfelhasználásának mérséklődéséhez vezet.

Az ivabradin nem befolyásolja az intracardialis ingerületvezetést, a kontraktilitást (nincs negatív inotrop hatása) és a kamrai repolarizációt sem:

- Az elektrofiziológiai klinikai vizsgálatokban az ivabradin nem befolyásolta az atrioventrikuláris vagy az intraventriculáris vezetési időt vagy a korrigált QT-időt;
- bal kamra-diszfunkció fennállásakor (30–45% közötti bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) esetén) az ivabradin semmilyen negatív hatást nem fejtett ki az LVEF-re.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatását öt kettős-vak, randomizált vizsgálatban tanulmányozták (közülük hármat placebo-kontrollal végeztek, egyet atenolollal, egyet pedig amlodipinnel vetettek össze). A vizsgálatokba összesen 4111, krónikus stabil angina pectorisban szenvedő beteget vontak be, akik közül 2617-en kaptak ivabradint.

Az ivabradin napi kétszer 5 mg-os adagjáról kimutatták, hogy a terheléses vizsgálat paramétereit 3-4 hetes kezelés után hatásosan befolyásolja. A hatékonyságot a napi kétszer 7,5 mg-os adaggal is megerősítették. A napi kétszer 5 mg-os adag esetében az atenolollal végzett referencia-kontrollos vizsgálatban további kedvező hatást állapítottak meg: a terhelhetőség teljes ideje a napi kétszer 5 mg-os adag egy hónapos alkalmazása után körülbelül 1 perccel növekedett, és további, közel 25 másodperces javulást írtak le az ezt követő három hónapos periódusban, forszírozott titrálással napi kétszer 7,5 mg-ig növelt dózis mellett. Ebben a vizsgálatban az ivabradin antianginás és antiischaemiás előnyeit a 65 éves és idősebb betegek körében is megerősítették. A napi kétszer 5 és 7,5 mg-os adag terheléses vizsgálat paramétereire (a terhelhetőség összidejét, az angina jelentkezéséig, illetve az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt) gyakorolt hatékonysága a vizsgálatok során egyenletesnek bizonyult, és az anginás rohamok előfordulási arányának körülbelül 70%-os csökkenésével járt. Az ivabradin napi kétszeri adagolási protokollja 24 órán át egységes hatékonyságot biztosított.

Egy 889 betegen végzett, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban a napi egyszer 50 mg atenolol mellé adott ivabradin a gyógyszerhatás minimumán (a szájon át történő bevétel után 12 órával) additív hatást mutatott a terheléses vizsgálat minden paramétere esetén.

Egy 725 betegen végzett, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban az ivabradin a napi egyszeri 10 mg amlodipinnel való együttadás esetén nem mutatott additív hatást a gyógyszerhatás minimumán (szájon át történő bevétel után 12 órával), míg a gyógyszerhatás csúcán (szájon át történő bevétel után 3-4 órával) további hatékonyságról számoltak be.

Egy 1277 páciens részvételével végzett randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az ivabradin esetében statisztikailag szignifikáns mértékű additív terápiás hatásosságot (meghatározása szerint az anginás rohamok számának legalább heti 3-mal történő csökkenése, és/vagy terheléses vizsgálat során az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt idő legalább 60 másodperccel történő megnyúlása) tapasztaltak a napi egyszeri 5 mg amlodipin vagy napi egyszeri 30 mg nifedipin GITS (gastrointestinal therapeutic system – gasztrointesztinális terápiás rendszer, nyújtott/állandó sebességű hatóanyagleadás) hatásán felül a gyógyszerhatás minimumán (az ivabradin szájon át történő bevétele után 12 órával), a 6 hetes kezelési időszak teljes hosszában ($OR = 1,3$, $95\% CI [1,0-1,7]$; $p=0,012$). A terheléses vizsgálatra vonatkozó másodlagos végpontok tekintetében az ivabradin a gyógyszerhatás minimumán nem mutatott additív hatásosságot, a gyógyszerhatás csúcán (szájon át történő bevétele után 3-4 órával) azonban additív hatás volt igazolható.

Az ivabradin hatása teljes mértékben fennmaradt a hatékonysági vizsgálatok 3-4 hónapos kezelési periódusai alatt. Nem tapasztaltak sem a kezelés alatt kialakuló farmakológiai toleranciára (hatásvesztésre), sem a kezelés hirtelen megszakítása utáni rebound reakcióra utaló bizonyítékot. Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatása a szívfrekvencia dóziszfüggő csökkenésével és a „rate-

pressure product” (a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomásérték szorzata) jelentős, nyugalomban és terheléskor is kimutatott mérséklődésével függött össze. A vérnyomásra és a perifériás vaszkuláris rezisztenciára gyakorolt hatása csekély és klinikailag jelentéktelen volt.

A szívfrekvencia tartós csökkenését figyelték meg az ivabradinnal legalább egy évig kezelt betegeken. (n=713). Glükóz- vagy lipidanyagcserét befolyásoló hatást nem észlelték.

Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatása a diabeteses betegeknél (n=457) is fennállt, a biztonsági profilja a teljes populációéval megegyező volt.

Egy nagy végpontvizsgálatot, a BEAUTIFUL-t 10 917 olyan, koszorúér-betegségben és balkamra diszfunkcióban (LVEF<40%) szenvedő beteg részvételével folytatták le, akik teljesen optimális háttérkezelésben részesültek, és a betegek 86,9%-a kapott béta-blokkolókat. A fő hatásossági kritérium a kardiovaszkuláris halálozás, az akut myocardialis infarctus miatti hospitalizáció vagy a szívelégtelenség megjelenése, ill. rosszabbodása miatti hospitalizáció összessége volt. A vizsgálat az elsődleges kompozit végpont arányát tekintve nem mutatott különbséget az ivabradin-csoport és a placebo-csoport között (relatív kockázat ivabradin : placebo 1,00, p=0,945).

A randomizációkor tünetekkel bíró anginás betegeknél egy post-hoc alcsoportjában (n=1507) nem észleltek a kardiovaszkuláris halálozásra, ill. akut MI vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizációra utaló biztonságossági jeleket (ivabradin 12,0%, placebo 15,5%, p=0,05).

Egy nagy végpontvizsgálatot, a SIGNIFY-t 19 102, klinikai szívelégtelenség nélküli (LVEF > 40%) szívkoszorúér betegségben szenvedő, teljes optimális háttérkezelésben részesülő beteg részvételével folytatták le. Az elfogadott adagolásnál magasabb dózisokat alkalmazó terápiás tervet használtak (kezdő dózis 7,5 mg naponta kétszer (5 mg naponta kétszer, ha az életkor ≥ 75 év) napi kétszer 10 mg-ig titrálva). A fő hatásossági kritérium a kardiovaszkuláris halálozás vagy a nem halálos myocardialis infarctus összessége volt. A vizsgálat az elsődleges kompozit végpont (PCE) arányát tekintve nem mutatott különbséget az ivabradin-csoport és a placebo-csoport között (relatív kockázat ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Az ivabradin-csoportban a betegek 17,9%-ánál jelentettek bradycardiát (a placebo-csoportban a betegek 2,1%-ánál). A vizsgálat alatt a betegek 7,1%-a kapott verapamilt, diltiazemet vagy erős CYP3A4-inhibítort.

A PCE tekintetében kicsi, statisztikailag szignifikáns növekedést figyeltek meg az anginás betegek előre meghatározott, kiinduláskor CCS II-es vagy magasabb stádiumú alcsoportjában (n=12 049) (éves arány 3,4% versus 2,9%, relatív kockázat ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), nem úgy az összes anginás beteg CCS stádium ≥ 1 alcsoportjában (n=14 286) (relatív kockázat ivabradin/placebo 1,11, p=0,110).

A vizsgálat során az elfogadottnál magasabb dózisok használata nem magyarázta teljesen ezeket az eredményeket.

A SHIFT-vizsgálat egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos végpontvizsgálat volt, melyet 6,505 felnőtt, NYHA II.-IV. stádiumú, stabil, krónikus (legalább 4 hete fennálló) szívelégtelenségben (CHF) szenvedő beteg részvételével folytattak le, akik bal kamrai ejekciós frakciója csökkent volt (LVEF $\leq 35\%$) és nyugalmi szívfrekvenciájuk ≥ 70 /perc volt.

A betegek standard kezelésben részesültek, ami tartalmazott béta-blokkolókat (89%), ACE-gátlókat, illetve angiotenzin II antagonistákat (91%), diuretikumokat (3%) és antialdoszteronokat (60%). Az ivabradin-csoportban a betegek 67%-át napi kétszer 7,5 mg-mal kezelték. Az átlagos követési idő 22,9 hónap volt. Az ivabradin-kezelés mellett a szívfrekvencia a kiindulási 80/perces értékről átlagosan 15/perccel csökkent. Az ivabradin- és a placebo-karok közötti szívfrekvencia-különbség a 28. napon 10,8/perc, a 12. hónapban 9,1/perc, míg a 24. hónapban 8,3/perc volt.

Három hónappal a kezelés megkezdése után a vizsgálat 18%-os, klinikailag és statisztikailag is szignifikáns relatív kockázatcsökkenést mutatott az elsődleges kompozit végpontban, a szív- és érrendszeri halálozásban és a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációban (relatív kockázat: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – p <0,0001). Az abszolút kockázat csökkenése 4,2%-os volt. Az elsődleges végponton megmutató eredmény elsősorban a szívelégtelenségnek tudható be: a szívelégtelenség

rosszabbodása miatti hospitalizáció abszolút kockázata 4,7%-kal, míg a mortalitását 1,1%-kal csökkent.

A kezelés hatása az elsődleges kompozit végpontra, annak összetevőire és a másodlagos végpontokra

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Relatív hazard [95% CI]	p-érték
Elsődleges kompozit végpont	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Összetevők:				
- kardiovaszkuláris (CV) halálozás	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizáció	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Egyéb, másodlagos végpontok:				
- Összhalálozás	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Szívelégtelenség miatti halálozás	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Összes hospitalizáció	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- CV ok miatti hospitalizáció	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Az elsődleges végpont csökkenése következetesen függetlennek mutatkozott a nemtől, NYHA osztályozástól, a szívelégtelenség ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetétől, és az anamnézisben szereplő cukorbetegségtől vagy magasvérnyomástól.

A betegek ≥ 75 /perc szívfrekvenciájú alcsoportjában nagyobb mértékű csökkenést figyeltek meg az elsődleges kompozit végpontban, ami 24%-kal csökkent (relatív hazard: 0,76, 95% CI [0,68;0,85] – $p < 0,0001$), továbbá az egyéb, másodlagos végpontokban, köztük a bármely okú halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – $p = 0,0109$) és a kardiovaszkuláris halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – $p = 0,0166$). Az ivabradin biztonságossági profilja ebben az alcsoportban összhangban volt a teljes populációban megfigyelhetővel.

A béta-blokkolóval kezelt betegek teljes csoportjára vetítve az elsődleges kompozit végpontokon jelentős hatás mutatkozott (relatív hazard: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). A betegek ≥ 75 /perc szívfrekvenciájú azon alcsoportjában, akik az ajánlott céldózisú béta-blokkoló kezelésben is részesültek, statisztikailag szignifikáns javulás nem volt megfigyelhető sem az elsődleges kompozit végpont (relatív hazard: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]), sem az egyéb, másodlagos végpontok területén, ide értve a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációt (relatív hazard: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]), vagy a szívelégtelenség miatti halálozást (relatív hazard: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

A NYHA osztályozás utolsó feljegyzett értékeiben szignifikáns javulás volt: 887 (28%) beteg javult az ivabradinnal kezelt csoportban, szemben a placebo-csoport 776 (24%) betegével ($p = 0,001$).

Egy randomizált, placebo-kontrollos, 97 beteg részvételével végzett, a csap-pálcika rendszerek, valamint a felszálló látópálya funkcióinak dokumentációjára irányuló vizsgálatban végzett speciális szemészeti (azaz: elektroretinogram, statikus és kinetikus látótér, színlátás, látásélesség) vizsgálatok során gyűjtött adatok a több mint 3 éve ivabradinnal kezelt krónikus, stabil angina pectorisban szenvedő betegek esetében nem mutattak a retinára gyakorolt toxikus hatást.

Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban 116, krónikus szívelégtelenségben (CHF) és dilatatív cardiomyopathiában (DCM) szenvedő gyermek (17 fő 6-12 hónapos, 36 fő 1-3 év közötti és 63 fő 3-18 év közötti életkorú) részvételével az ivabradint az optimális bázisterápia kiegészítéseként vizsgálták. 74 beteg kapott ivabradin-kezelést (2:1 arány). A kezdő dózis naponta kétszer 0,02 mg/ttkg volt a 6-12 hónapos gyermekeknél, 0,05 mg/ttkg az 1-3 év közötti és a 40 kg alatti testtömegű 3-18 év közöttieknél, illetve 2,5 mg a 40 kg feletti testtömegű, 3-18 év közötti pácienseknél. A dózist a terápiás válasz alapján módosították az egyes csoportokban maximálisan naponta kétszer 0,2 mg/ttkg, 0,3 mg/ttkg illetve 15 mg-ra. A vizsgálatban az ivabradint naponta

kétszer, belsőleges folyadék vagy tablettá formájában alkalmazták. Egy 24, egészséges felnőtt részvételével végzett nyílt, randomizált, két-periódusú, keresztetett elrendezésű vizsgálatban a hatóanyag két formulája között nem találtak farmakokinetikai szempontból különbséget. A 2-8 hetes titrálási periódus során bradycardia nélküli 20%-os szívfrekvencia-csökkenést az ivabradint szedő betegek 69,9%-nál értek el, míg a placebo-csoportban ez az arány 12,2% volt (esélyhányados: $E = 17,24$, 95% CI [5,91; 50,30]).

A 20%-os szívfrekvencia-csökkenés elérését lehetővé tevő ivabradin dózis sorrendben napi kétszer $0,13 \pm 0,04$ mg/ttkg, $0,10 \pm 0,04$ mg/ttkg és $4,1 \pm 2,2$ mg volt az 1-3 éves, a 40 kg alatti 3-18 éves és a 40 kg feletti 3-18 éves korcsoportban.

Az átlagos LVEF a 12. hónapra az ivabradin-csoportban 31,8%-ról 45,3%-ra, míg a placebo-csoportban 35,4%-ról 42,3%-ra nőtt. Javulás volt a NYHA stádiumban az ivabradint szedő betegek 37,7%-ánál, szemben a placebo-csoport 25%-ával. Ezekben az esetekben a javulás mértéke statisztikailag nem volt szignifikáns. Egy év elteltével a biztonságossági profil a felnőtt, krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél leírtakhoz hasonló volt.

Az ivabradin hosszú távú, növekedésre, pubertásra és általános fejlődésre kifejtett hatásait, illetve a gyermekkorban alkalmazott ivabradin-kezelés hosszú távú hatásosságát a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése tekintetében nem vizsgálták.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől angina pectoris kezelésére vonatkozóan. Az Európai Gyógyszerügynökség a 6 hónapos kor alatti gyermekek esetén eltekint a Procoralan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus szívelégtelenség kezelésére vonatkozóan.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Fiziológiás körülmények között az ivabradin gyorsan felszabadul a tablettákból és nagymértékben vízdoldékony (>10 mg/ml). Az ivabradin az S enantiomer, *in vivo* nem mutatták ki biokonverzióját. Az ivabradin fő aktív metabolitja emberben a hatóanyag N-demetilált származéka.

Felszívódás és biohasznosulás

Az ivabradin gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik szájon át történő alkalmazásakor, plazmabeli csúcskoncentrációját üres gyomor esetén körülbelül 1 óra alatt éri el. A filmtabletta abszolút biohasznosulása a bélben és a májban zajló first-pass effektus miatt 40% körüli.

Az étkezés a felszívódást megközelítőleg 1 órával késlelteti, a plazmaexpozíciót pedig 20-30%-kal növeli. Az expozíció egyének közötti variabilitásának csökkentése érdekében a tablettát étkezés közben ajánlott bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az ivabradin megközelítőleg 70%-ban kötődik a plazmaproteinekhez, és a steady state kialakulásakor a megoszlási térfogat megközelíti a 100 l-t. A tartós alkalmazás utáni maximális plazmakoncentráció az ajánlott, napi kétszer 5 mg-os adag mellett 22 ng/ml (CV=29%). Az átlagos plazmakoncentráció a steady state esetén 10 ng/ml (CV=38%).

Biotranszformáció

Az ivabradin a májban és a belekben oxidáció útján, nagy mértékben metabolizálódik, kizárólag a citokróm P450 3A4 (CYP3A4) enzimen keresztül. Fő aktív metabolitja a hatóanyag N-demetilált származéka (S 18982), amely a kiindulási vegyülethez képest 40%-os expozíciót jelent. Az aktív metabolit biotranszformációjában szintén a CYP3A4 enzim vesz részt. Az ivabradin CYP3A4-affinitása kicsi, nem mutat klinikailag jelentős CYP3A4 indukciót vagy -gátlást, így nem valószínű, hogy módosítaná a CYP3A4 szubsztrát metabolizmusát vagy a plazmakoncentrációt. Az enzim erős inhibitorai és indukálói épp ellenkezőleg, jelentősen befolyásolhatják az ivabradin plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az ivabradin átlagos felezési ideje a plazmában 2 óra (az AUC 70-75%-a), effektív felezési ideje 11 óra. Teljes clearance-e körülbelül 400 ml/perc, a vese-clearance 70 ml/perc körüli. A metabolitok kiválasztása a széklettel és a vizelettel, hasonló mértékben történik. A vizelettel változatlan formában körülbelül az orális adag 4%-a ürül.

Linearitás/non-linearitás

Az ivabradin kinetikája a 0,5-24 mg-os (orális) dózistartományban lineáris.

Speciális populációk

- Idős betegek: nem írtak le farmakokinetikai (AUC és C_{max}) különbségeket az idősek (≥ 65 évesek) és a nagyon idősek (≥ 75 évesek) esetében az átlagpopulációhoz képest (lásd 4.2 pont).
- Vesekárosodásban szenvedők: a vesekárosodás (15 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance) ivabradinra gyakorolt farmakokinetikai hatása minimális, ami azzal függ össze, hogy az ivabradin és fő metabolitja, az S 18982 vese-clearance-e csak kis részét (körülbelül 20%-át) teszi ki a teljes eliminációnak (lásd 4.2 pont).
- Májkárosodásban szenvedők: enyhe májkárosodásban szenvedő betegekben (7-es Child-Pugh-pontszámig) az ivabradin nem kötött frakciójának és fő aktív metabolitjának AUC-je kb. 20%-kal volt nagyobb, mint a normális májműködésű egyéneknél. A mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetében a következtetések levonásához nem áll rendelkezésre elegendő adat. A súlyos májkárosodásban szenvedőkre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat (lásd 4.2 és 4.3 pontok).
- Gyermekek: Az ivabradin farmakokinetikai profilja a 6 hónap és 18 év közötti életkorú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetében az életkoron és testtömegén alapuló titrálási séma alkalmazása esetén hasonló a felnőtteknél leírt farmakokinetikai tulajdonságokkal.

Farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) összefüggések

A PK/PD összefüggések elemzése során kimutatták, hogy a szívfrekvencia csökkenése arányos az ivabradin és az S 18982 plazmakoncentráció növekedésével, napi kétszeri 15-20 mg-os adag mellett. Nagyobb dózis esetén a szívfrekvencia csökkenése már nem arányos az ivabradin plazmakoncentrációjával és platóérték elérése felé tart. Nagy ivabradin-koncentrációk mellett, ami akkor fordul elő, ha a CYP3A4 enzim erős gátlóival egyidejűleg adják, a szívfrekvencia rendkívüli mértékben lecsökkenhet, míg ennek kockázata a CYP3A4 enzim közepesen erős gátlói mellett kisebb (lásd 4.3, 4.4 és 4.5 pont). Az ivabradinra vonatkozó PK/PD összefüggés a 6 hónap és 18 év közötti, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél hasonló a felnőtteknél leírt PK/PD összefüggéssel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény emberen való alkalmazásakor különös veszély nem várható. A hím és nőstény patkányokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok nem mutattak ki fertilitást befolyásoló hatást. Vemhes állatokat az organogenezis szakában közel terápiás expozíciót jelentő dózissal kezelve a patkány magzatoknál a szívhibák nagyobb incidenciáját, nyulaknál pedig kis számban ectrodactyliás magzatokat észleltek.

Ivabradinnal (napi 2, 7 vagy 24 mg/kg-os adag) egy éven át kezelt kutyákon a retina működésének reverzibilis zavarát figyelték meg, az ocularis struktúrák károsodása nélkül. Ezek az adatok megfelelnek az ivabradin farmakológiai hatásának, amelynek alapja az ivabradin és retina hiperpolarizáció aktiválta I_h -áramának kölcsönhatása, mely nagyfokú hasonlóságot mutat a kardiális pacemaker-sejtek I_T -áramával.

Egyéb, hosszú távú ismételt dózis- és a karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel klinikailag jelentős eltéréseket.

A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

Az ivabradinnal kapcsolatos környezeti ártalmak értékelését az ERA-ra vonatkozó európai irányelvekkel összhangban végezték.

Ezeknek az értékeléseknek az eredményei alátámasztják az ivabradin környezeti ártalmainak hiányát és azt, hogy az ivabradin nem jelent veszélyt a környezetre nézve.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Kukoricakeményítő

Maltodextrin

Vízmentes kolloid szilícium dioxid (E 551)

Filmbevonat

Hipromellóz (E 464)

Titán-dioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glicerin (E 422)

Magnézium-sztearát (E 470 B)

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Al/PVC buborékcsomagolás, kartondobozban.

Csomagolási egységek

14, 28, 56, 84, 98, 100 vagy 112 darab filmtablettát tartalmazó naptáros csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen, fel nem használt gyógyszer, illetve hulladék anyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Procoralan 5 mg filmtabletta
EU/1/05/316/001-007

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2010. augusztus 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 5 mg filmdoboz
ivabradin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ivabradin filmdobozként (megfelel 5,39 mg ivabradin-hidrokloridnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 darab filmdoboz
[28 darab filmdoboz]
[56 darab filmdoboz]
[84 darab filmdoboz]
[98 darab filmdoboz]
[100 darab filmdoboz]
[112 darab filmdoboz]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PROCORALAN 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:

NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 5 mg filmtabletta
ivabradin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Les Laboratoires Servier

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A hét napjainak rövidítése

H
K
SZE
CS
P
SZO
V

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 7,5 mg filmtabletta
ivabradin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ivabradin filmtablettánként (megfelel 8,085 mg ivabradin-hidrokloridnak).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 darab filmtabletta
[28 darab filmtabletta]
[56 darab filmtabletta]
[84 darab filmtabletta]
[98 darab filmtabletta]
[100 darab filmtabletta]
[112 darab filmtabletta]

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

PROCORALAN 7,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Procoralan 7,5 mg filmtabletta
ivabradin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Les Laboratoires Servier

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A hét napjainak rövidítése

H
K
SZE
CS
P
SZO
V

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Procoralan 5 mg filmtabletta Procoralan 7,5 mg filmtabletta ivabradin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. (Lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Procoralan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Procoralan alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Procoralan-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Procoralan-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Procoralan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Procoralan (ivabradin) az alábbi betegségek kezelésre szolgáló szívgyógyszer:

- Tünetekkel járó stabil angina pectorisz (ami mellkasi fájdalmat okoz) olyan felnőtt betegeknél, akiknek a pulzusa legalább 70 ütés percenként. Olyan felnőtt betegeknél alkalmazzák, akiknek a szervezete nem tudja elviselni a béta-blokkolóknak nevezett szívgyógyszereket, vagy akik nem szedhetik azokat. Alkalmazzák még béta-blokkolókkal kombinációban is olyan felnőtt betegeknél, akiknek a betegsége nem tartható teljesen kordában béta-blokkolóval.
- Idült (krónikus) szívelégtelenség olyan betegeknél, akik pulzusa legalább 75 ütés percenként. A szokásos kezeléssel (ide értve az ún. béta-blokkolókat) együtt alkalmazzák, vagy olyankor, ha a béta-blokkolók alkalmazása nem javasolt vagy a beteg azokat nem tolerálja.

A stabil angina pectorisz (amelyet általában anginának hívnak):

A stabil angina pectorisz a szívizom elégtelen oxigénellátása miatt fellépő szívbetegség. Általában 40-50 év körüli életkorban jelentkezik. Az angina leggyakoribb tünete a mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés. Az angina leginkább akkor lép fel, amikor a szív bizonyos helyzetekben gyorsabban ver, például fizikai vagy érzelmi megterhelés, hideg időjárás hatására vagy étkezést követően. Ez emeli a szívverések számát, ami mellkasi fájdalmat okozhat az anginában szenvedő betegeknél.

A krónikus szívelégtelenség:

A krónikus szívelégtelenség olyan szívbetegség, amelyben a szív nem képes elég vért pumpálni a test többi részébe. A szívelégtelenség leggyakoribb tünetei a légszomj, a fáradtság, a fáradékonyság és a bokaduzzanat.

Hogyan hat a Procoralan?

A Procoralan percenként néhány ütéssel csökkenti a szívverések számát. Mérsékli a szív oxigénigényét, különösen abban a helyzetben, amikor az anginas roham felléphet. Így a Procoralan segít kontrollálni és csökkenteni az anginas rohamok számát.

Továbbá, mivel a szapora pulzus hátrányos a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek szív működésére és életkilátásaira, a Procoralan specifikus pulzusszám-csökkentő hatása javítja ezekben a betegeknek a szív működését és életkilátásait.

2. Tudnivalók a Procoralan alkalmazása előtt

Ne szedje a Procoralan-t

- ha allergiás az ivabradinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nyugalmi állapotban a szívverése túl lassú (percenkénti 70 ütés alatt);
- ha kardiogén sokkban szenved (kórházban kezelik);
- ha szívritmuszavarban szenved;
- ha szívrohama van;
- ha nagyon alacsony a vérnyomása;
- ha instabil angina pectorisban szenved (ez a betegség súlyos formája terhelésre vagy terhelés nélkül is fellépő gyakori mellkasi fájdalommal);
- ha olyan szívelégtelenségben szenved, ami nemrégiben rosszabbodott;
- ha szívverését kizárólag pacemakerrel tartja fenn;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi: gombás fertőzések kezelésére szolgáló szerek (mint ketokonazol, itraconazol), makrolid antibiotikumok (mint jozamicin, klaritromicin, telitromycin vagy eritromicin szájon át alkalmazva) vagy HIV fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint nelfinavir, ritonavir) vagy nefazodon (depresszió kezelésére), vagy diltiazem, verapamil (magas vérnyomás vagy angina pectoris kezelésére);
- ha Ön gyermekvállalásra képes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert;
- ha terhes vagy próbálkozik a teherbe eséssel;
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Procoralan alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha szívritmuszavarban (mint pl. szabálytalan szívverés, szívdobogás-érzés, fokozódó mellkasi fájdalom) vagy tartós pitvarremegésben (a szabálytalan szívverés egyik fajtája) szenved, vagy ha az EKG-ja egy ún. hosszú QT-szindróma nevű rendellenességet mutat;
- amennyiben a következő tünetei vannak: fáradtság, szédülés, légszomj (ez túl lassú szív működés jele lehet);
- ha a pitvarfibrilláció tüneteitől szenved (nyugalomban mért, nyilvánvaló ok nélküli szokatlanul magas (110-nél több ütés percenként), vagy szabálytalan, nehezen mérhető pulzus);
- ha a közelmúltban szélütése (sztrókja) volt;
- ha vérnyomása nincs beállítva, különösen a vérnyomáscsökkentő-kezelés megváltoztatását követően;
- ha olyan szívelégtelenségben szenved, mely súlyos, vagy egy Tawara-szár-bloknak nevezett EKG rendellenességgel együtt van jelen;
- ha a szem ideghártyájának (retina) krónikus megbetegedésében szenved;
- ha közepesúlyos májműködési zavarban szenved;
- ha súlyos veseműködési zavarban szenved.

A Procoralan szedése előtt vagy az alatt, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Gyermekek

A Procoralan gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőkorúaknak nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Procoralan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, tájékoztassa kezelőorvosát, mert a Procoralan adagjának módosítására vagy ellenőrzésre lesz szükség.

- flukonazol (gombaellenes gyógyszer)
- rifampicin (antibiotikum)
- barbiturátok (alvászavarokra vagy epilepsziára)
- fenitoin (epilepsziára)
- *Hypericum perforatum* más néven orbáncfű (gyógynövénykezelés depresszióra)
- QT-szakasz megnyúlását okozó szerek (szívritmuszavarok vagy egyéb betegségek kezelésére):
 - kinidin, dizopiramid, ibutilid, szotalol, amiodaron (szívritmuszavarok kezelésére)
 - bepridil (angina pectorisz kezelésére)
 - bizonyos szorongás, szkizofrénia vagy egyéb elmezavar kezelésére való gyógyszerek (mint pl. pimozid, zipraszidon, szertindol)
 - malária elleni gyógyszerek (mint a meflokvín vagy halofantrin)
 - intravénásan alkalmazott eritromicin (antibiotikum)
 - pentamidin (paraziták elleni gyógyszer)
 - ciszaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása – a gastroözfageális reflux ellen)
- a vér káliumszintjét csökkentő vízajtók (ödéma, magas vérnyomás kezelésére), pl. furoszemid, hidroklorotiazid, indapamid.

A Procoralan egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal

A Procoralan-kezelés alatt kerülje a grépfrútlé fogyasztását.

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Procoralan-t, ha terhes vagy terhességet tervez (lásd „Ne szedje a Procoralan-t”).

Ha terhes és Procoralan-t szedett, forduljon orvoshoz.

Ne szedje a Procoralan-t, ha fennáll az esélye, hogy teherbe eshet, hacsak nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert (lásd „Ne szedje a Procoralan-t”).

Ne szedjen Procoralan-t, ha szoptat (lásd „Ne szedje a Procoralan-t”). Ha szoptat vagy szoptatni szeretne, beszéljen kezelőorvosával, mert a szoptatást abba kell hagyni, ha Procoralan-t szed.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Procoralan átmeneti fényfelvillanás jelenségeket okozhat (múló fényesség a látótérben, lásd „Lehetséges mellékhatások”). Amennyiben ez Önnél előfordul, gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor legyen óvatos, különösen éjszakai vezetéskor, amikor a fényerősség hirtelen változására lehet számítani.

A Procoralan laktózt tartalmaz

Amennyiben tudása van arról, hogy bizonyos cukorfajtákra érzékeny, tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni a gyógyszert.

3. Hogyan kell alkalmazni a Procoralan-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

A Procoralan-t étkezés közben kell bevenni.

Ha Önt stabil angina pectorisz miatt kezelik

A kezdő adag nem haladhatja meg a naponta 2-szer 5 mg Procoralan-t. Amennyiben az angina tünetei Önnél továbbra is fennállnak, és a naponta kétszer 5 mg-os adagot jól tolerálta, az adag megemelhető. A tartósan szedett adag nem haladhatja meg a naponta kétszer 7,5 mg-ot. A megfelelő adagot az orvosa fogja Önnek felírni. A szokásos adag egy tablettát reggel és egy tablettát este. Néhány esetben

(például időskorban) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel felet az 5 mg-os Procoralan tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is felet az 5 mg-os tablettából.

Ha Önt idült szívelégtelenség miatt kezelik

A szokásos javasolt kezdő adag naponta 2-szer 5 mg Procoralan, amelyet szükség esetén naponta kétszer 7,5 mg Procoralan-ra lehet emelni. A megfelelő adagot az orvos határozza meg. A szokásos adag egy tablettá reggel és egy tablettá este. Néhány esetben (például időskorban) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel felet az 5 mg-os Procoralan tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is felet az 5 mg-os tablettából.

Ha az előírtnál több Procoralan-t vett be

Procoralan nagy dózisa légszomjat és fáradtságot okozhat, mivel a szív működése túlságosan lelassul. Amennyiben ez előfordul, azonnal forduljon orvoshoz.

Ha elfelejtette bevenni a Procoralan filmtablettát

Ha elfelejtette bevenni a Procoralan filmtablettát, a következő adagot a megszokott időben vegye be!

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A buborékfóliára nyomtatott naptár segítségével nyomon követheti, hogy mikor vette be utoljára a Procoralan-t.

Ha idő előtt abbahagyja a Procoralan szedését

Az angina és a krónikus szívelégtelenség általában egész életen át tartó kezelést igényelnek, ezért kizárólag orvosa tanácsára hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését.

Ha a Procoralan alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek, vagy gyengének érzi, forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A lehetséges mellékhatások felsorolása az alábbi gyakorisági felosztást követi:

nagyon gyakori (10 betegből 1-nél több beteget érinthet)

gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A gyógyszer leggyakoribb mellékhatásai dóziszfüggők és összefüggésben állnak annak hatásmechanizmusával.

Nagyon gyakori:

Fényfelvillanás jelenségek (rövid, erőteljes fényfelvillanások, amelyet a leggyakrabban a fényerősség változása vált ki). Ezeket a jelenségeket fényudvarként, színes villanásokként, széteső vagy többszörös képekként is leírhatják. Általában a kezelés első két hónapjában jelentkeznek, ezt követően ismétlődhetnek, és a kezelés alatt vagy után megszűnnek.

Gyakori:

A szív működés megváltozása (a szívverés lassulása, a szívdobogás kóros érzékelése). Főként a kezelés első 2-3 hónapjában jelentkezik.

Egyéb mellékhatásokat is jelentettek:

Gyakori:

A szív szabálytalan, gyors összehúzódása, rendellenes szívdobogásérzés, ingadozó vérnyomás, fejfájás, szédülés, homályos (ködös) látás.

Nem gyakori:

Szívdobogás-érzés, a vártnál korábban jelentkező szívütések (extraszisztolék), hányinger, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, szédülés, nehézlégzés, izomgörcsök, a laboratóriumi vizsgálatok eredményeinek változása: a vérben túl sok húgysav, túl sok ún. eozinofil sejt (a fehérvérsejtek egy típusa), illetve túl sok kreatinin (az izmok bomlásterméke) található, bőrkiütés, az arc, a nyelv vagy a torok légzési vagy nyelési nehezítettséggel járó duzzanata (ún. angioödéma), alacsony vérnyomás, ájulás, fáradtság, gyengeség, EKG eltérések, kettős látás, látásromlás.

Ritka:

Csalánkiütés, viszketés, bőrpír, rosszullet.

Nagyon ritka:

Szívritmuszavar.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről orvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Procoralan-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő után („Felhasználható:”) ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert nem dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.


6. A csomagolás tartalma és egyéb információk


Mit tartalmaz a Procoralan?

- A készítmény hatóanyaga az ivabradin (hidroklorid formájában).
Procoralan 5 mg: 5 mg ivabradin filmtablettánként, ami 5,390 mg ivabradin-hidrokloridnak felel meg.
Procoralan 7,5 mg: 7,5 mg ivabradin filmtablettánként, ami 8,085 mg ivabradin-hidrokloridnak felel meg.
- Egyéb összetevők:
Mag: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E 470 B), kukoricakeményítő, maltodextrin, vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551);

Bevonat: hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171), makrogol 6000, glicerin (E 422), magnézium-sztearát (E 470 B), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

Milyen a Procoralan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Procoralan 5 mg filmtabletta lazac színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán felezővonallal ellátott filmtabletta egyik oldalán „5”, a másik oldalán  bevétellel.

A Procoralan 7,5 mg filmtabletta lazac színű, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „7.5”, a másik oldalán  bevétellel.

14, 28, 56, 84, 98, 100 vagy 112 darab tablettát tartalmazó, naptáros csomagolásban (Alu/PVC buborékcsomagolásban) kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex- Franciaország

Gyártó:

Les Laboratoires Servier Industrie

905 route de Saran

45520 Gidy - Franciaország

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey Road

Arklow - Co. Wicklow - Írország

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.

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

és

Laboratorios Servier, S.L.

Avda. de los Madroños, 33

28043 Madrid

Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Magyarország

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a fenti gyógyszer(ek)re vonatkozóan előírt, beavatkozással nem járó PASS vizsgálat eredményeit értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy az alkalmazási előírás útmutatásaira irányuló adherencia javult a kockázatcsökkentő tevékenységek utáni időszakban az azok bevezetését megelőző időszakhoz képest. Ez a javulás mind a négy vizsgált kritériumban megmutatkozott. Emiatt – a PASS vizsgálat záró vizsgálati jelentéséből elérhető adatok fényében – a PRAC indokoltnak tartja a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

A fenti gyógyszer(ek)re vonatkozó vizsgálati eredményekből megállapítható tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy ezen gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.