

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Procoralan 5 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto: 63,91 mg di lattosio monoidrato.

### Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina come cloridrato).


Eccipiente con effetto noto: 61,215 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA


Compressa rivestita con film.

### Procoralan 5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, color salmone, oblunga, divisibile su entrambi i lati, con "5" inciso su un lato e  sull'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, color salmone, triangolare, con "7.5" inciso su un lato e  sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile

Ivabradina è indicata per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale e frequenza cardiaca  $\geq 70$  bpm. Ivabradina è indicata:

- negli adulti che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti
- o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante

Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica

Ivabradina è indicata nell'insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca sia  $\geq 75$  bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Per i differenti dosaggi, sono disponibili compresse rivestite con film, contenenti 5 mg e 7,5 mg di ivabradina.

*Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile*

Si raccomanda che la decisione di iniziare o di titolare il trattamento sia presa dopo aver effettuato ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. La dose iniziale di ivabradina non deve superare 5 mg due volte al giorno nei pazienti di età inferiore a 75 anni. Dopo 3-4 settimane di trattamento, se il paziente è ancora sintomatico, se la dose iniziale è ben tollerata e se la frequenza cardiaca a riposo rimane superiore a 60 bpm, la dose può essere aumentata alla dose successiva più alta nei pazienti che ricevono 2,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno. La dose di mantenimento non deve superare 7,5 mg due volte al giorno. Se non si ha un miglioramento dei sintomi dell'angina entro 3 mesi dall'inizio della terapia, il trattamento con ivabradina deve essere interrotto.

Inoltre, se vi è solo una limitata risposta sintomatica e quando non vi è una riduzione clinicamente rilevante nella frequenza cardiaca a riposo entro tre mesi, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, il dosaggio deve essere ridotto con titolazione, considerando anche la dose più bassa di 2,5 mg due volte al giorno (mezza compressa da 5 mg 2 volte al giorno). Dopo la riduzione della dose, la frequenza cardiaca deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia nonostante la riduzione della dose.

*Trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica*

Il trattamento deve essere iniziato solo nei pazienti con insufficienza cardiaca stabile. Si raccomanda che il medico curante abbia esperienza nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo due settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno, se la frequenza cardiaca a riposo si mantiene continuamente sopra i 60 bpm, o diminuita a 2,5 mg due volte al giorno (mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) se la frequenza cardiaca a riposo si mantiene continuamente sotto i 50 bpm o in caso di sintomi correlati a bradicardia quali capogiro, affaticamento o ipotensione. Se la frequenza cardiaca è compresa tra 50 e 60 bpm, si deve mantenere la dose di 5 mg due volte al giorno.

Se durante il trattamento la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 battiti al minuto (bpm) oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, il dosaggio deve essere ridotto alla dose successiva più bassa nei pazienti che ricevono 7,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno. Se la frequenza cardiaca aumenta continuamente sopra i 60 battiti al minuto a riposo, la dose può essere titolata alla dose successiva più elevata nei pazienti che assumono 2,5 mg due volte al giorno o 5 mg due volte al giorno.

Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene sotto i 50 bpm oppure se persistono i sintomi di bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazioni particolari

#### *Anziani*

Nei pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

#### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con insufficienza renale e clearance della creatinina superiore a 15 ml/min (vedere paragrafo 5.2).

Non sono disponibili dati in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 15 ml/min. L'ivabradina deve perciò essere usata con prudenza in questo gruppo di pazienti.

#### *Insufficienza epatica*

Non è necessario alcun adattamento della dose nei pazienti con lieve insufficienza epatica. E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è prescritta ai pazienti con moderata insufficienza epatica. L'ivabradina è controindicata nei pazienti con grave insufficienza epatica poiché non è stata studiata in questo gruppo di pazienti e si prevede un ampio aumento nella concentrazione sistemica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ivabradina per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

I dati disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte per via orale 2 volte al giorno, ovvero una la mattina e una la sera, durante i pasti (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 70 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno-atriale
- Insufficienza cardiaca acuta o instabile
- Portatori di pacemaker (frequenza cardiaca imposta esclusivamente dal pacemaker)
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, josamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- In associazione con verapamile o diltiazem che sono moderati inibitori del CYP3A4 con proprietà di riduzione della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza, allattamento e donne in età fertile che non utilizzano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6)

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Avvertenze speciali

##### *Assenza di benefici negli esiti clinici in pazienti con angina pectoris cronica stabile sintomatica*

Ivabradina è indicata solo per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in quanto ivabradina non ha mostrato benefici sugli esiti cardiovascolari (ad esempio, infarto del miocardio o morte cardiovascolare) (vedere paragrafo 5.1).

#### *Misurazione delle frequenza cardiaca*

Dato che la frequenza cardiaca può fluttuare considerabilmente nel tempo, quando si determina la frequenza cardiaca prima di iniziare il trattamento con ivabradina e quando si prende in considerazione una titolazione del dosaggio in pazienti in trattamento con ivabradina, devono essere valutate ripetute misurazioni della frequenza cardiaca, un ECG o un monitoraggio ambulatoriale nelle 24 ore. Quanto sopra si applica anche ai pazienti con una bassa frequenza cardiaca, in particolare quando la frequenza cardiaca diminuisce sotto i 50 bpm, o dopo una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2)

#### *Aritmie cardiache*

L'ivabradina non è efficace nel trattamento o nella prevenzione di aritmie cardiache e verosimilmente perde la sua efficacia quando insorge una tachiaritmia (ovvero una tachicardia ventricolare o sopraventricolare). L'ivabradina non è pertanto raccomandata nei pazienti con fibrillazione atriale o altre aritmie cardiache che interferiscono con la funzione del nodo senoatriale.

Nei pazienti trattati con ivabradina, il rischio di sviluppare fibrillazione atriale è aumentato (vedere paragrafo 4.8). La fibrillazione atriale è stata riportata più comunemente nei pazienti che assumono contemporaneamente amiodarone o potenti antiaritmici di classe I. Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici nei pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi della fibrillazione atriale e devono essere avvisati di contattare il medico qualora questi segni e sintomi si manifestassero.

Se si sviluppa fibrillazione atriale durante il trattamento, deve essere attentamente riconsiderato il rapporto tra i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con ivabradina.

I pazienti con insufficienza cardiaca cronica che presentano difetti della conduzione intraventricolare (blocco di branca sinistro, blocco di branca destro) e dissincronia ventricolare devono essere monitorati attentamente.

#### *Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado*

L'ivabradina non è raccomandata in pazienti con blocco AV di secondo grado.

#### *Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca*

L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 70 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente al di sotto di 50 bpm o se il paziente riferisce sintomi legati a bradicardia come capogiro, affaticamento o ipotensione, la dose deve essere ridotta, oppure il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca si mantiene al di sotto di 50 bpm o se persistono i sintomi dovuti alla bradicardia (vedere paragrafo 4.2).

#### *Combinazione con calcioantagonisti*

L'uso combinato dell'ivabradina con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come il verapamile o il diltiazem è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Non è emerso alcun problema in termini di sicurezza dalla combinazione dell'ivabradina con nitrati e con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico come l'amlodipina. Non è stata dimostrata un'efficacia aggiuntiva dell'ivabradina in associazione con i calcioantagonisti di tipo diidropiridinico (vedere paragrafo 5.1).

#### *Insufficienza cardiaca cronica*

L'insufficienza cardiaca deve essere stabile prima di considerare il trattamento con ivabradina. Ivabradina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe funzionale NYHA IV, poiché sono disponibili dati limitati in questa popolazione.

#### *Ictus*

L'uso dell'ivabradina non è raccomandato subito dopo un ictus poiché non vi sono dati disponibili.

#### *Funzione visiva*

L'ivabradina influenza la funzione retinica. Non vi è evidenza di un effetto tossico sulla retina dovuto al trattamento a lungo termine con ivabradina (vedere paragrafo 5.1). L'interruzione del trattamento

deve essere valutata nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

### Precauzioni di impiego

#### *Pazienti con ipotensione*

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con ipotensione da lieve a moderata, e pertanto l'ivabradina deve essere usata con cautela in questi pazienti. L'ivabradina è contro-indicata in pazienti con ipotensione grave (pressione sanguigna < 90/50 mmHg) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache*

Non vi è evidenza di rischio di (eccessiva) bradicardia al ritorno al ritmo sinusale quando viene intrapresa una cardioversione farmacologica in pazienti in trattamento con ivabradina. Comunque, in assenza di dati esaurienti, una cardioversione elettrica (DC) non urgente dovrebbe essere presa in considerazione 24 ore dopo l'ultima assunzione di ivabradina.

*Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT*  
L'uso dell'ivabradina in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con medicinali che prolungano il QT deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco.

La riduzione della frequenza cardiaca, come quella causata da ivabradina, può esacerbare il prolungamento dell'intervallo QT, che può dar luogo a gravi aritmie, ed in particolare *Torsioni di punta*.

#### *Pazienti ipertesi che necessitano di modifiche del trattamento antipertensivo*

Nello studio SHIFT più pazienti hanno riferito episodi di aumento della pressione sanguigna mentre erano in trattamento con ivabradina (7,1%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (6,1%). Questi episodi si sono verificati più frequentemente poco dopo che il trattamento antipertensivo è stato modificato, erano transitori, e non hanno influenzato l'effetto del trattamento con ivabradina. Quando vengono effettuate modifiche del trattamento a pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica in trattamento con ivabradina, la pressione sanguigna deve essere monitorata dopo un appropriato intervallo di tempo (vedere paragrafo 4.8).

#### *Eccipienti*

Poiché le compresse contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Interazioni farmacodinamiche

#### *Associazioni non raccomandate*

Medicinali che prolungano il QT

- Medicinali cardiovascolari che prolungano il QT (es. chinidina, disopiramide, bepridil, sotalolo, ibutilide, amiodarone)
- Medicinali non cardiovascolari che prolungano il QT (es., pimozide, ziprasidone, sertindolo, meflochina, alofantrina, pentamidina, cisapride, eritromicina endovenosa)

L'uso concomitante di medicinali cardiovascolari e non cardiovascolari che prolungano il tratto QT con ivabradina deve essere evitato in quanto l'allungamento dell'intervallo QT può venir esacerbato dalla riduzione della frequenza cardiaca. Se l'associazione risulta necessaria, si dovrà attuare un attento monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso concomitante con precauzioni*

Diuretici che causano perdita di potassio (diuretici tiazidici e diuretici dell'ansa): l'ipokaliemia può aumentare il rischio di aritmie. Dato che ivabradina può causare bradicardia, il risultato della

combinazione di ipokaliemia e bradicardia è un fattore predisponente all'insorgenza di gravi aritmie, specialmente nei pazienti con sindrome del QT lungo, sia congenita che indotta da medicinali.

### Interazioni farmacocinetiche

#### Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

L'ivabradina è metabolizzata solamente dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. E' stato dimostrato che l'ivabradina non influenza il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori deboli, moderati e potenti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con l'ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica ad un livello clinicamente significativo. Studi di interazione tra medicinali hanno stabilito che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina, mentre gli induttori le diminuiscono. Un aumento della concentrazione plasmatica di ivabradina può essere associato ad un rischio di eccessiva bradicardia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Controindicazioni all'uso in associazione*

L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, josamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3). I potenti inibitori del CYP3A4 ketoconazolo (200 mg una volta al giorno) e josamicina (1 g due volte al giorno) aumentano la concentrazione plasmatica media dell'ivabradina di 7-8 volte.

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con medicinali che riducono la frequenza cardiaca come diltiazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi medicinali è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Uso in associazione non raccomandato*

Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata.

#### *Precauzione nell'uso in associazione*

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 70 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di medicinali induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.

### Altri usi in associazione

Studi specifici di interazione tra medicinali non hanno mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica e sulla farmacodinamica dell'ivabradina per i seguenti medicinali: inibitori della pompa protonica (omeprazolo, lansoprazolo), sildenafil, inibitori della HMG CoA reduttasi (simvastatina), calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina, lacipidina), digossina e warfarin. Inoltre, non vi sono stati effetti clinicamente significativi dell'ivabradina sulla farmacocinetica di simvastatina, amlodipina, lacipidina, sulla farmacocinetica e farmacodinamica di digossina, warfarin e sulla farmacodinamica di aspirina.

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti medicinali sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, beta-bloccanti, diuretici, agenti anti-aldosterone,

nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri medicinali antiaggreganti.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare appropriate misure contraccettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivabradina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva. Questi studi hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, ivabradina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Le donne che necessitano del trattamento con ivabradina devono interrompere l'allattamento con latte materno e scegliere un metodo di nutrizione alternativo per il bambino.

#### Fertilità

Gli studi sui ratti non hanno mostrato effetti sulla fertilità di maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

E' stato condotto uno studio specifico su volontari sani per valutare la possibile influenza dell'ivabradina sulle prestazioni alla guida e non è stato evidenziato nessun cambiamento di tali performance. Comunque, nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di alterata capacità di guidare a causa di sintomi visivi. Ivabradina può causare fenomeni luminosi transitori che consistono soprattutto in fosfeni (vedere paragrafo 4.8). Il possibile verificarsi di questi fenomeni luminosi deve essere preso in considerazione quando si guida o si usano macchinari in situazioni in cui possano verificarsi improvvise variazioni dell'intensità della luce, specialmente durante la guida notturna. Ivabradina non influisce sulla capacità di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Ivabradina è stata studiata in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 45.000 pazienti. Le reazioni avverse più comuni osservate con l'ivabradina, fenomeni luminosi (fosfeni) e bradicardia, sono dose-dipendenti e sono correlate con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici e sono elencate utilizzando la seguente frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Termine di riferimento
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Eosinofilia
Disturbi del metabolismo e della	Non comune	Iperuricemia



nutrizione		
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento
	Non comune*	Capogiri, forse in relazione alla bradicardia Sincope, forse in relazione alla bradicardia
Patologie dell'occhio	Molto comune	Fenomeni luminosi (fosfeni)
	Comune	Visione sfocata
	Non comune*	Diplopia Indebolimento della funzione visiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie cardiache	Comune	Bradicardia
		Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
		Extrasistoli ventricolari
		Fibrillazione atriale
	Non comune	Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari
Molto raro	Blocco AV di 2° grado, blocco AV di 3° grado	
	Sindrome del nodo del seno	
Patologie vascolari	Comune	Pressione sanguigna non controllata
	Non comune*	Ipotensione, forse in relazione alla bradicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Non comune	Nausea
		Costipazione
		Diarrea
		Dolore addominale*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune*	Angioedema
		Rash
	Raro*	Eritema
		Prurito
		Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune*	Astenia, forse in relazione alla bradicardia
	Raro*	Affaticamento, forse in relazione alla bradicardia Malessere, forse in relazione alla bradicardia
Esami diagnostici	Non comune	Elevata creatininemia Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG

\*Frequenza calcolata dagli studi clinici per gli eventi avversi riportati da segnalazioni spontanee

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I fenomeni luminosi (fosfeni) sono stati riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. I fosfeni possono anche essere descritti come un alone, una scomposizione dell'immagine (effetti stroboscopici o caleidoscopici), intense luci colorate o immagini multiple (persistenza retinica). La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente.

I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno

dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

La bradicardia è stata riferita dal 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm.

Nello studio SIGNIFY, è stata osservata fibrillazione atriale nel 5,3% dei pazienti che assumevano ivabradina in confronto al 3,8% dei pazienti del gruppo placebo. In una *pooled analysis* di tutti gli studi clinici di fase II/III in doppio cieco controllati della durata di almeno tre mesi, che ha incluso più di 40.000 pazienti, l'incidenza di fibrillazione atriale è stata del 4,86% nei pazienti trattati con ivabradina, in confronto al 4,08% del gruppo di controllo, che corrisponde ad un hazard ratio dell'1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V\\*](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8).

#### Gestione

La grave bradicardia deve essere trattata in maniera sintomatica in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico incluso l'uso endovenoso di medicinali beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: terapia cardiaca, codice ATC: C01EB17

#### Meccanismo d'azione

L'ivabradina è un medicinale che riduce in modo selettivo la frequenza cardiaca, agendo attraverso una inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca  $I_f$ , che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti cardiaci sono specifici per il nodo del seno senza effetti sui tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né sulla contrattilità miocardica o sulla ripolarizzazione ventricolare.

L'ivabradina può interagire anche con la corrente  $I_h$  presente nella retina e che ha caratteristiche molto vicine a quella della corrente cardiaca  $I_f$ . Questa corrente interviene nel processo di risoluzione temporale del sistema visivo, riducendo la risposta retinica agli stimoli luminosi intensi. In alcune circostanze scatenanti (ad es. rapidi cambiamenti della luminosità), una parziale inibizione di  $I_h$  da parte dell'ivabradina è alla base dei fenomeni luminosi che possono essere occasionalmente riferiti dai pazienti. I fenomeni luminosi (fosfeni) sono descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo (vedere paragrafo 4.8).

#### Effetti farmacodinamici

La principale proprietà farmacodinamica dell'ivabradina nell'uomo è una specifica riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca. L'analisi della riduzione della frequenza cardiaca con dosi fino a 20 mg due volte al giorno, indica che vi è la tendenza a raggiungere un plateau, il che è in accordo con il rischio ridotto di avere gravi bradicardie con una frequenza inferiore a 40 bpm (vedere paragrafo 4.8).

Alle dosi normalmente raccomandate, la riduzione della frequenza cardiaca è di circa 10 bpm a riposo e durante esercizio. Questo porta ad una riduzione del carico di lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio. L'ivabradina non influenza la conduzione intracardiaca, la contrattilità (assenza di effetto inotropo negativo) o la ripolarizzazione ventricolare:

- negli studi clinici elettrofisiologici, l'ivabradina non ha avuto effetto sui tempi di conduzione atrioventricolare o intraventricolare o sull'intervallo QT corretto;
- in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 30 e 45%), l'ivabradina non ha avuto nessun effetto negativo sulla frazione di eiezione.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di ivabradina è stata valutata in cinque studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (tre verso placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 4.111 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.617 trattati con ivabradina.

L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età  $\geq 65$  anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme nell'arco delle 24 ore.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 889 pazienti, ivabradina somministrata in aggiunta a 50 mg di atenololo una volta al giorno ha dimostrato una efficacia additiva su tutti i parametri del test da sforzo (ETT) al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto su 725 pazienti, l'ivabradina non ha mostrato un'efficacia additiva in aggiunta all'amlodipina 10 mg una volta al giorno al valore minimo dell'attività del medicinale (12 ore dopo l'assunzione orale) mentre un'efficacia additiva è stata dimostrata al picco (3-4 ore dopo l'assunzione orale).

In uno studio randomizzato, placebo-controllato, condotto su 1.277 pazienti, ivabradina ha dimostrato una efficacia additiva statisticamente significativa sulla risposta al trattamento (definita come riduzione di almeno 3 attacchi di angina a settimana e/o allungamento di almeno 60 secondi del tempo al sottoslivellamento di 1 mm del tratto ST durante il test da sforzo al *treadmill*) in aggiunta ad amlodipina 5 mg una volta al giorno o nifedipina GITS 30 mg una volta al giorno, al minimo dell'attività del farmaco (12 ore dopo assunzione orale di ivabradina) per un periodo di trattamento di 6 settimane (OR = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradina non ha mostrato una efficacia additiva sugli altri parametri del test da sforzo (endpoint secondari) al minimo dell'attività del farmaco, mentre è stata evidenziata una efficacia additiva al picco di attività (3-4 ore dopo assunzione orale di ivabradina).

L'efficacia dell'ivabradina si è totalmente mantenuta durante i periodi di trattamento di 3 o 4 mesi, nel corso degli studi clinici di efficacia. Non c'è stata evidenza di sviluppo di tolleranza farmacologica (perdita di efficacia) durante il trattamento, né di fenomeni di *rebound* dopo la brusca interruzione del trattamento. Gli effetti antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina erano associati con la riduzione dose dipendente della frequenza cardiaca e con una significativa riduzione del prodotto frequenza pressione (frequenza cardiaca x pressione arteriosa sistolica) a riposo e durante l'esercizio. Gli effetti sulla pressione arteriosa e sulla resistenza vascolare periferica sono risultati minori e clinicamente non significativi.

Una riduzione prolungata della frequenza cardiaca è stata dimostrata in pazienti trattati con ivabradina per almeno un anno (n = 713). Non è stata osservata alcuna influenza sul metabolismo lipidico o glucidico.

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica dell'ivabradina si mantiene anche nei pazienti diabetici (n = 457) con un profilo di sicurezza simile a quello osservato nella popolazione generale.

Un ampio studio di outcome, BEAUTIFUL, è stato condotto su 10917 pazienti con coronaropatia e disfunzione ventricolare sinistra (LVEF < 40%) con ivabradina in aggiunta alla terapia ottimale di base, in cui l'86,9% dei pazienti era in trattamento con beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o ospedalizzazione per la nuova insorgenza o il peggioramento di insufficienza cardiaca. Lo studio non ha mostrato differenze nel tasso di outcome primario composito nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina: placebo 1,00, p=0,945).

Nell'analisi a posteriori (post-hoc) di un sottogruppo di pazienti con angina sintomatica alla randomizzazione (n=1507), non sono state rilevate segnalazioni di sicurezza relativamente a morte cardiovascolare, ospedalizzazione per infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca (ivabradina 12,0% verso placebo 15,5%, p=0,05).

Un ampio studio di esito clinico, SIGNIFY, è stato condotto in 19102 pazienti con coronaropatia e senza insufficienza cardiaca clinicamente evidente (LVEF > 40%), in aggiunta alla terapia ottimale di base. È stato utilizzato uno schema terapeutico più alto rispetto alla posologia approvata (dose iniziale 7,5 mg due volte al giorno (5 mg due volte al giorno, se età ≥ 75 anni) e aumento con titolazione della dose a 10 mg due volte al giorno). Il principale criterio di efficacia era il composito di morte cardiovascolare o infarto del miocardio non fatale. Lo studio non ha mostrato differenza nella frequenza dell'endpoint primario composito (PCE) nel gruppo ivabradina rispetto al gruppo placebo (rischio relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). La bradicardia è stata riportata nel 17,9% dei pazienti del gruppo ivabradina (2,1% nel gruppo placebo). Il 7,1% dei pazienti ha ricevuto durante lo studio verapamil, diltiazem o potenti inibitori del CYP3A4.

Un piccolo incremento statisticamente significativo nel PCE è stato osservato in un sottogruppo prespecificato di pazienti con angina al basale, in classe CCS II o più alta (n=12.049) (tassi annuali 3,4% vs 2,9%, rischio relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), ma non nel sottogruppo della popolazione totale di pazienti anginosi in classe CCS ≥ I (n=14.286) (rischio relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110).

La dose utilizzata nello studio, più alta di quella approvata, non ha spiegato completamente i risultati ottenuti.

Lo studio SHIFT è un ampio studio di outcome, multicentrico, internazionale, randomizzato, controllato, in doppio cieco verso placebo condotto su 6.505 pazienti adulti con insufficienza cardiaca cronica (da ≥4 settimane), in classe NYHA da II a IV, con una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF ≤ 35%) e una frequenza cardiaca a riposo ≥ 70 bpm.

I pazienti ricevevano una terapia convenzionale che comprendeva beta-bloccanti (89%), ACE inibitori e/o antagonisti dell'angiotensina II (91%), diuretici (83%) e agenti anti-aldosterone (60%). Nel gruppo trattato con ivabradina, il 67% dei pazienti era trattato con 7,5 mg due volte al giorno. Il follow-up mediano è stato di 22,9 mesi. Il trattamento con ivabradina è stato associato ad una riduzione media della frequenza cardiaca di 15 bpm rispetto al valore basale di 80 bpm. La differenza nella frequenza cardiaca tra il braccio trattato con ivabradina e il placebo è stata di 10,8 bpm a 28 giorni, di 9,1 bpm a 12 mesi e di 8,3 bpm a 24 mesi.

Lo studio ha dimostrato una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del 18% del rischio relativo nella frequenza dell'endpoint composito primario di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – p < 0,0001), evidente già nei primi 3 mesi dall'inizio del trattamento. La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,2%. I risultati sull'endpoint primario sono principalmente dovuti agli endpoint sull'insufficienza cardiaca, ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 4,7%) e mortalità per insufficienza cardiaca (rischio assoluto ridotto del 1,1%).

Effetto del trattamento sull'endpoint composito primario, i suoi componenti e gli endpoint secondari

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	p-value
Endpoint composito primario	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componenti del composito:				
- mortalità cardiovascolare	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Altri endpoint secondari:				
- tutte le cause di mortalità	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- mortalità per insufficienza cardiaca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- ospedalizzazione per tutte le cause	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- ospedalizzazione per cause cardiovascolari	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La riduzione dell'endpoint primario osservata si è mantenuta indipendentemente dal sesso, dalla classificazione NYHA, dall'eziologia ischemica o non-ischemica dell'insufficienza cardiaca e dall'anamnesi precedente di diabete o ipertensione.

Nel sottogruppo di pazienti con FC  $\geq$  75 bpm (n = 4.150), è stata osservata una maggiore riduzione nell'endpoint composito primario del 24% (hazard ratio: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85]-p<0,0001) e per gli altri endpoint secondari, incluse tutte le cause di mortalità (hazard ratio: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96]-p=0,0109) e mortalità cardiovascolare (hazard ratio: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97]-p=0,0166). In questo sottogruppo di pazienti il profilo di sicurezza di ivabradina è in linea con quello della popolazione totale.

E' stato osservato un effetto significativo sull'endpoint composito primario nel gruppo totale di pazienti che assumevano una terapia con beta-bloccante (hazard ratio: 0,85, 95% CI [0,76;0,94]). Nel sottogruppo di pazienti con FC  $\geq$  75 bpm e alla dose ottimale raccomandata di beta-bloccante, non è stato osservato un beneficio statisticamente significativo sull'endpoint composito primario (hazard ratio: 0,97, 95% CI [0,74;1,28]) e sugli altri endpoint secondari, compresa l'ospedalizzazione per il peggioramento dell'insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) o la morte per insufficienza cardiaca (hazard ratio: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

All'ultima rilevazione è stato riportato un significativo miglioramento nella classe NYHA: è migliorata in 887 pazienti (28%) trattati con ivabradina rispetto a 776 pazienti (24%) trattati con placebo (p = 0,001).

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 97 pazienti, i dati raccolti durante specifiche indagini oftalmologiche, volte a documentare la funzione dei sistemi a coni e bastoncelli e la via visiva ascendente (cioè elettroretinogramma, campi visivi statici e cinetici, visione dei colori, acuità visiva), non hanno mostrato alcuna tossicità retinica nei pazienti trattati con ivabradina per angina pectoris cronica stabile nell'arco di 3 anni.

#### Popolazione pediatrica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo è stato effettuato in 116 pazienti pediatrici (17 di età compresa tra 6 e i 12 mesi, 36 di età compresa tra 1 e 3 anni, e 63 di età compresa tra 3 e 18 anni) con insufficienza cardiaca cronica e cardiomiopatia dilatata (DCM) in aggiunta al trattamento ottimale di base. 74 pazienti hanno ricevuto ivabradina (con un rapporto 2:1). La dose iniziale era di 0,02 mg/kg due volte al giorno nel gruppo di età tra 6 e 12 mesi, 0,05 mg/kg due volte al giorno nel gruppo di età tra 1 e 3 anni e nel gruppo di età tra 3 e 18 anni con peso corporeo < 40 kg, e di 2,5 mg due volte al giorno nel gruppo di età tra 3 e 18 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg. La dose era adattata sulla base della risposta terapeutica con una dose massima rispettivamente di 0,2 mg/kg due volte al giorno, 0,3 mg/kg due volte al giorno e 15 mg/kg due volte al giorno. In questo studio, ivabradina è stata somministrata come formulazione liquida orale o come compressa due volte al giorno. L'assenza di differenze farmacocinetiche tra le 2 formulazioni è stata dimostrata in uno studio in aperto, randomizzato, con disegno cross-over a due periodi, condotto in 24 volontari sani adulti. Una riduzione del 20% della frequenza cardiaca, senza bradicardia, è stata raggiunta nel 69,9% dei pazienti nel gruppo ivabradina verso il 12,2% nel gruppo placebo durante il periodo di titolazione della durata da 2 a 8 settimane (odds ratio: E=17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).

La dose media di ivabradina che ha permesso di raggiungere una riduzione della frequenza cardiaca del 20% è stata rispettivamente di  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg due volte al giorno,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg due volte al giorno e  $4,1 \pm 2,2$  mg due volte al giorno nei sottogruppi di età tra 1 e 3 anni, tra 3 e 18 anni e con peso corporeo < 40 kg e tra 3 e 18 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg.

Dopo 12 mesi di trattamento, la frazione di eiezione media del ventricolo sinistro è risultata aumentata da 31,8% a 45,3 % nel gruppo ivabradina rispetto ad un aumento dal 35,4% al 42,3% nel gruppo placebo. C'è stato un miglioramento della classe NYHA nel 37,7% dei pazienti trattati con ivabradina rispetto al 25,0% dei pazienti nel gruppo placebo. Questi miglioramenti non sono risultati statisticamente significativi.

Il profilo di sicurezza, nell'arco di un anno, è risultato simile a quello descritto nei pazienti adulti affetti da insufficienza cardiaca cronica.

Gli effetti a lungo termine di ivabradina sull'accrescimento, sulla pubertà e sullo sviluppo generale così come l'efficacia a lungo termine della terapia con ivabradina nell'infanzia per ridurre la morbi/mortalità cardiovascolare non sono state studiate.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Procoralan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'angina pectoris.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Procoralan nei bambini di età inferiore a 6 mesi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In condizioni fisiologiche, l'ivabradina viene rapidamente rilasciata dalle compresse ed è altamente solubile in acqua (>10 mg/ml). L'ivabradina è l'enantiomero S e nessuna bioconversione è stata dimostrata *in vivo*. Il derivato N-demetilato dell'ivabradina è stato identificato come il principale metabolita attivo nell'uomo.

### Assorbimento e biodisponibilità

L'ivabradina è rapidamente e quasi completamente assorbita dopo somministrazione orale con un picco plasmatico raggiunto in circa un'ora, in condizioni di digiuno. La biodisponibilità assoluta delle compresse rivestite con film è di circa il 40%, a causa dell'effetto di primo passaggio nell'intestino e nel fegato.

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%. Si raccomanda di assumere la compressa durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a

somministrazione cronica alla dose raccomandata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

#### Biotrasformazione

L'ivabradina è estensivamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. L'ivabradina ha una bassa affinità per il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

#### Eliminazione

L'ivabradina viene eliminata con un'emivita principale di 2 ore (70-75% dell'AUC) nel plasma e con un'emivita effettiva di 11 ore. La clearance totale è circa 400 ml/min e la clearance renale è circa 70 ml/min. L'escrezione dei metaboliti avviene in parti uguali con le feci e le urine. Circa il 4% di una dose orale è escreto immodificato nelle urine.

#### Linearità/Non Linearità

Le cinetiche dell'ivabradina sono lineari nel range di dosi orali compreso tra 0,5-24 mg.

#### Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e Cmax) tra i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) o molto anziani ( $\geq 75$  anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).
- Popolazione pediatrica: il profilo farmacocinetico di ivabradina nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza cardiaca cronica di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni è simile al profilo farmacocinetico descritto negli adulti quando si applica uno schema di titolazione basato sull'età e sul peso.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5). La relazione PK/PD di ivabradina nei pazienti pediatrici affetti da insufficienza cardiaca cronica di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni è simile a quella descritta negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli

terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

In cani trattati con ivabradina (dosi di 2, 7 o 24 mg/kg/die) per un anno, sono state osservate variazioni reversibili della funzione retinica, che però non sono risultate essere associate a danni alle strutture oculari. Questi dati sono coerenti con gli effetti farmacologici dell'ivabradina e sono da attribuire alla sua interazione con la corrente  $I_h$  attivata in iperpolarizzazione, presente nella retina, e che condivide una ampia omologia con la corrente pacemaker cardiaca  $I_f$ .

Altri studi a dosi ripetute a lungo termine e studi di cancerogenesi non hanno evidenziato alcun cambiamento di rilevanza clinica.

#### Valutazione del Rischio Ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

La valutazione del rischio ambientale di ivabradina è stata condotta in accordo con le linee guida europee di ERA.

Gli esiti di queste valutazioni sono a sostegno dell'assenza di un rischio ambientale di ivabradina e ivabradina non costituisce un pericolo per l'ambiente.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo*

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470B)

Amido di mais

Maltodestrina

Silice colloidale anidra (E551)

#### *Film di rivestimento*

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Glicerolo (E422)

Magnesio stearato (E470B)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone.

#### Confezioni

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.



## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

## **8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film  
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film  
EU/1/05/316/008-014

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25/10/2005  
Data del rinnovo più recente: 31/08/2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta della Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film  
ivabradina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,39 mg di ivabradina cloridrato)

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
[28 compresse rivestite con film]  
[56 compresse rivestite con film]  
[84 compresse rivestite con film]  
[98 compresse rivestite con film]  
[100 compresse rivestite con film]  
[112 compresse rivestite con film]

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) APARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PROCORALAN 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film  
ivabradina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film  
ivabradina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina cloridrato)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio monoidrato.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film  
[28 compresse rivestite con film]  
[56 compresse rivestite con film]  
[84 compresse rivestite con film]  
[98 compresse rivestite con film]  
[100 compresse rivestite con film]  
[112 compresse rivestite con film]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)**

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. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PROCORALAN 7,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film  
ivabradina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Les Laboratoires Servier

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### **Procoralan 5 mg compresse rivestite con film** **Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film** ivabradina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Procoralan e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Procoralan
3. Come prendere Procoralan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Procoralan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Procoralan e a che cosa serve**

Procoralan (ivabradina) è un medicinale per il cuore utilizzato per il trattamento:

- dell'angina pectoris stabile sintomatica (una malattia che causa dolore al torace) in pazienti adulti la cui frequenza cardiaca è superiore o uguale a 70 battiti al minuto. È utilizzato nei pazienti adulti che non tollerano o non possono assumere medicinali per il cuore chiamati beta-bloccanti. È anche utilizzato in associazione con i beta-bloccanti nei pazienti adulti la cui condizione non è completamente controllata con un beta-bloccante
- dell'insufficienza cardiaca cronica nei pazienti adulti la cui frequenza cardiaca è maggiore o uguale a 75 battiti al minuto. E' utilizzato in associazione con la terapia convenzionale, che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui i beta-bloccanti siano controindicati o non tollerati.

#### **Informazioni sull'angina pectoris stabile (comunemente chiamata "angina"):**

L'angina stabile è una malattia cardiaca che si manifesta quando il cuore non riceve abbastanza ossigeno. Generalmente compare tra i 40 e i 50 anni di età. Il sintomo più comune dell'angina è il dolore o fastidio al torace. E' più probabile che l'angina si manifesti quando il cuore batte rapidamente in situazioni come un'attività fisica, un'emozione, l'esposizione al freddo o dopo mangiato. Questo aumento della frequenza cardiaca può provocare dolore al torace nelle persone che soffrono di angina.

#### **Informazioni sull'insufficienza cardiaca cronica:**

L'insufficienza cardiaca cronica è una malattia cardiaca che si manifesta quando il cuore non riesce a pompare abbastanza sangue al resto del corpo. I sintomi più comuni dell'insufficienza cardiaca sono la mancanza di respiro, l'affaticamento, la stanchezza e il gonfiore alle caviglie.

#### **Come funziona Procoralan?**

Procoralan funziona principalmente riducendo la frequenza cardiaca di pochi battiti al minuto. Così si riduce il bisogno di ossigeno del cuore in particolare durante quelle situazioni in cui è più probabile che si abbia un attacco di angina. In questo modo Procoralan aiuta a controllare e a diminuire il numero di attacchi di angina.

Inoltre, dato che una frequenza cardiaca elevata influenza negativamente il funzionamento del cuore e l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, l'azione specifica di riduzione della frequenza cardiaca di ivabradina aiuta a migliorare il funzionamento del cuore e l'aspettativa di vita in questi pazienti.

## **2. Cosa deve sapere prima di prendere Procoralan**

### **Non prenda Procoralan**

- se è allergico all'ivabradina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se la frequenza cardiaca a riposo prima del trattamento è troppo bassa (inferiore a 70 battiti al minuto);
- se soffre di shock cardiogeno (una condizione del cuore trattata in ospedale);
- se soffre di un disturbo del ritmo cardiaco;
- se ha un attacco di cuore;
- se soffre di pressione sanguigna molto bassa;
- se soffre di angina instabile (una forma grave in cui il dolore al torace si manifesta molto frequentemente e con o senza sforzo);
- se soffre di insufficienza cardiaca che è peggiorata recentemente;
- se il battito cardiaco è imposto esclusivamente dal pacemaker;
- se è affetto da gravi problemi al fegato;
- se sta già prendendo medicinali per il trattamento di infezioni da funghi (come ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (come josamicina, claritromicina, telitromicina o eritromicina somministrata per via orale) o medicinali per trattare le infezioni da HIV (come nelfinavir, ritonavir) o nefazodone (medicinale per il trattamento della depressione) o diltiazem, verapamil (usato per l'alta pressione sanguigna o l'angina pectoris);
- se è una donna in grado di avere figli e non usa un'appropriata contraccezione;
- se è in gravidanza o sta cercando di avere un figlio;
- se sta allattando.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Procoralan.

- se soffre di disturbi del ritmo cardiaco (come battito cardiaco irregolare, palpitazioni, aumento di dolore al petto) o fibrillazione atriale intensa (una forma di aritmia che rende il battito cardiaco irregolare), o una alterazione dell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata "sindrome del QT lungo",
- se si stanca facilmente, ha capogiri o ha il fiato corto (potrebbe voler dire che il cuore batte troppo lentamente),
- se soffre di sintomi di fibrillazione atriale (frequenza dei battiti cardiaci a riposo insolitamente alta (oltre 110 battiti al minuto) o irregolare, senza nessuna ragione apparente, che ne rende difficile la misurazione),
- se ha avuto un ictus recente (attacco cerebrale),
- se soffre di pressione sanguigna bassa da lieve a moderata,
- se soffre di pressione sanguigna non controllata, in particolare a seguito di un cambiamento del trattamento antipertensivo,
- se soffre di grave insufficienza cardiaca o di insufficienza cardiaca con una alterazione dell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata "blocco di branca",
- se soffre di una malattia cronica della retina,
- se è affetto da moderati problemi al fegato,
- se soffre di gravi problemi renali.

Se una delle situazioni sopra indicate la riguarda, ne parli subito con il medico prima o durante l'assunzione di Procoralan.

### **Bambini**

Procoralan non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

### **Altri medicinali e Procoralan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Si assicuri di informare il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, dal momento che potrebbe essere necessario monitorare o modificare la dose di Procoralan:

- fluconazolo (un medicinale antifungino)
- rifampicina (un antibiotico)
- barbiturici (per l'insonnia o per l'epilessia)
- fenitoina (per l'epilessia)
- *Hypericum perforatum* o erba di San Giovanni (prodotto erboristico usato per la depressione)
- medicinali che prolungano l'intervallo QT per il trattamento di alterazioni del ritmo o di altre patologie quali:
  - chinidina, disopiramide, ibutilide, sotalolo, amiodarone (per trattare le alterazioni del ritmo cardiaco)
  - bepridil (per trattare l'angina pectoris)
  - certi tipi di medicinali per trattare l'ansia, la schizofrenia o altre psicosi (come pimozide, ziprasidone, sertindolo)
  - medicinali per la malaria (come meflochina o alofantrina)
  - eritromicina per via endovenosa (un antibiotico)
  - pentamidina (un antiparassitario)
  - cisapride (usata per il reflusso gastro-esofageo)
- Alcuni tipi di diuretici che possono causare un abbassamento dei livelli ematici di potassio, come furosemide, idroclorotiazide, indapamide (usati per il trattamento dell'edema, per l'alta pressione arteriosa)

### **Procoralan con cibi e bevande**

Eviti il succo di pompelmo durante il trattamento con Procoralan.

### **Gravidanza e allattamento**

Non prenda Procoralan se è in gravidanza o se sta programmando una gravidanza (vedere "Non prenda Procoralan"). Se è in gravidanza e ha preso Procoralan, ne parli con il medico.

Non prenda Procoralan se è in grado di avere figli, a meno che non usi appropriate misure contraccettive (vedere "Non prenda Procoralan").

Non prenda Procoralan se sta allattando (vedere "Non prenda Procoralan"). Parli con il medico se sta allattando con latte materno o intende allattare con latte materno in quanto l'allattamento con latte materno deve essere interrotto se assume Procoralan.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Procoralan può causare temporanei fenomeni visivi luminosi (una temporanea luminosità nel campo visivo, vedere "Possibili effetti indesiderati"). Se questo dovesse accaderle, stia molto attento quando guida o usa macchinari, in particolare quando ci possono essere improvvisi cambiamenti dell'intensità luminosa, specialmente durante la guida notturna.

### **Procoralan contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Procoralan**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Procoralan deve essere assunto durante i pasti.

#### Se è in trattamento per l'angina pectoris stabile

La dose iniziale non deve superare una compressa di Procoralan 5 mg due volte al giorno. Se presenta ancora i sintomi dell'angina e tollera bene la dose giornaliera di 5 mg due volte al giorno, la dose può essere aumentata. La dose di mantenimento non deve superare i 7,5 mg due volte al giorno. Il medico prescriverà la dose più adatta. La dose abituale è una compressa al mattino e una compressa alla sera. In alcuni casi (ad es. se è anziano), il medico le potrà prescrivere metà dose, ad es. mezza compressa da 5 mg di Procoralan 5 mg (che corrisponde a 2,5 mg di ivabradina) la mattina e mezza compressa da 5 mg la sera.

#### Se è in trattamento per l'insufficienza cardiaca cronica

La dose usuale iniziale raccomandata è di una compressa di Procoralan 5 mg due volte al giorno, da aumentare se necessario a una compressa di Procoralan 7,5 mg due volte al giorno. Il medico deciderà la dose più adatta. La dose abituale è una compressa la mattina e una compressa la sera. In alcuni casi (ad esempio, se è anziano), il medico potrà prescrivere di dimezzare la dose, ovvero mezza compressa da 5 mg di Procoralan 5 mg (che corrisponde a 2,5 mg di ivabradina) la mattina e mezza compressa da 5 mg la sera.

#### **Se prende più Procoralan di quanto deve**

Una dose elevata di Procoralan potrebbe farla sentire senza fiato o stanco perché la frequenza cardiaca è stata rallentata troppo. Se questo dovesse succedere, contatti immediatamente il medico.

#### **Se dimentica di prendere Procoralan**

Se dimentica di prendere una dose di Procoralan, prenda la dose successiva all'orario abituale.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Il calendario stampato sul blister che contiene le compresse la aiuterà a ricordare quando ha preso l'ultima compressa di Procoralan.

#### **Se interrompe il trattamento con Procoralan**

Poiché il trattamento dell'angina o dell'insufficienza cardiaca cronica è di solito a vita, deve parlare con il medico prima di interrompere l'assunzione di questo medicinale.

Se ha l'impressione che l'effetto di Procoralan sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate di seguito è descritta usando la seguente convenzione:

molto comune: può interessare più di 1 paziente su 10

comune: può interessare fino a 1 paziente su 10

non comune: può interessare fino a 1 paziente su 100

raro: può interessare fino a 1 paziente su 1.000

molto raro: può interessare fino a 1 paziente su 10.000

non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Le reazioni avverse più comuni che si manifestano con questo medicinale sono dose dipendente e sono legate al suo meccanismo d'azione:

#### *Molto comune:*

Fenomeni visivi luminosi (breve momenti di aumentata luminosità, molto spesso causati da improvvisi cambiamenti dell'intensità della luce). Possono essere anche descritti come un alone, lampi colorati, scomposizione dell'immagine o immagini multiple. Questi fenomeni generalmente si sviluppano nei



primi due mesi di trattamento dopodiché possono verificarsi ripetutamente e risolversi durante o dopo il trattamento.

*Comune:*

Modifica della funzione cardiaca (i sintomi sono un rallentamento della frequenza cardiaca). Questi fenomeni si verificano particolarmente entro i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento.

Sono stati inoltre segnalati altri effetti indesiderati:

*Comune:*

Rapida ed irregolare contrazione del cuore, anormale percezione del battito cardiaco, pressione sanguigna non controllata, mal di testa, capogiri e visione sfocata (visione appannata).

*Non comune:*

Palpitazioni e battito cardiaco irregolare, sensazione di malessere (nausea), costipazione, diarrea, dolore addominale, giramento di testa (vertigini), difficoltà a respirare (dispnea), spasmi muscolari, cambiamenti nei parametri di laboratorio: alti livelli ematici di acido urico, eccesso di eosinofili (un tipo di globuli bianchi) ed elevata creatinina (prodotto di degradazione del muscolo) nel sangue, eruzione cutanea, angioedema (come gonfiore del volto, della lingua o della gola, difficoltà a respirare o a deglutire), pressione sanguigna bassa, svenimento, sensazione di stanchezza, sensazione di debolezza, tracciato cardiaco anomalo all'ECG, visione doppia, visione indebolita.

*Raro:*

Orticaria, prurito, arrossamento della pelle, malessere.

*Molto raro:*

Battito cardiaco irregolare.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V\\*](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Procoralan**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.


## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**


### **Cosa contiene Procoralan**

- Il principio attivo è ivabradina (come cloridrato).  
Procoralan 5 mg: una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina cloridrato).  
Procoralan 7,5 mg: una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina cloridrato).

- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: lattosio monoidrato, magnesio stearato (E470B), amido di mais, maltodestrina, silice colloidale anidra (E551), e nel rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 6000, glicerolo (E422), magnesio stearato (E470B), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

#### **Descrizione dell'aspetto di Procoralan e contenuto della confezione**

Le compresse di Procoralan 5 mg sono compresse color salmone, oblunghe, rivestite con film, divisibili su entrambi i lati, con "5" inciso su un lato e  sull'altro.

Le compresse di Procoralan 7,5 mg sono compresse color salmone, triangolari, rivestite con film, con "7.5" inciso su un lato e  sull'altro.

Le compresse sono disponibili in confezioni con calendario (blister in alluminio/PVC) contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:**

##### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

##### Produttore

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

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.  
ul. Annopol 6B – 03-236 Varsavia – Polonia

e

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **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.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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del report finale dello studio di tipo non interventistico sulla sicurezza del medicinale precedentemente menzionato, imposto dopo l'autorizzazione (PASS), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

I risultati di questo studio sull'impiego del farmaco (DUS) hanno mostrato un incremento nell'aderenza alle linee guida del RCP nel periodo successivo alle misure per la minimizzazione del rischio (post-RMM) rispetto al periodo antecedente (pre-RMM). Tale incremento nell'aderenza è stato misurato per tutti i quattro criteri in studio. Pertanto, in considerazione dei dati disponibili riguardanti il report finale dello studio PASS, il PRAC ha ritenuto che tali cambiamenti dovessero essere apportati alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche per i risultati dello studio sul medicinale precedentemente menzionato, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale precedentemente menzionato.