

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (*ivabradinum*) (atbilst 5,390 mg ivabradīna hidrohlorīda).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 63,91 mg laktozes monohidrāta

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (*ivabradinum*) (atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda).


Palīgviela ar zināmu iedarbību: 61,215 mg laktozes monohidrāta

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA


Apvalkotā tablete.

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes

Oranži-dzeltenā krāsā, iegarena, apvalkota tablete ar dalījuma līniju abās pusēs, kam vienā pusē iegravēts „5” un  otrā pusē.

Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes

Oranži-dzeltenā krāsā, trīsstūrveida, apvalkota tablete, kam vienā pusē iegravēts „7,5” un  otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana

Ivabradīns ir indicēts hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir normāls sīnusa ritms un sirdsdarbības frekvence ir ≥ 70 sitieni minūtē. Ivabradīns ir indicēts:

- pieaugušajiem, kuri nepanes bēta blokatorus vai kuriem tie kontrindicēti
- vai kombinācijā ar bēta blokatoriem pacientiem, kuru kontrole, lietojot bēta blokatoru optimālā devā, nav pietiekama.

Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana

Ivabradīns ir indicēts hroniskas sirds mazspējas ar sistolisku disfunkciju ārstēšanai (II – IV klase pēc NYHA klasifikācijas) pacientiem ar sinusa ritmu un sirdsdarbības frekvenci ≥ 75 sitieniem minūtē, lietošanai kombinācijā ar standarta terapiju, ieskaitot bēta blokatoru terapiju, vai tad, ja bēta blokatoru lietošana ir kontraindicēta vai pacients to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dažādām devām ir pieejamas apvalkotās tabletes ar ivabradīna saturu 5 mg un 7,5 mg.

Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana

Ieteicams, lai lēmums uzsākt ārstēšanu vai titrēšanu tiktu pieņemts, ja ir pieejami sērijveida sirdsdarbības frekvences mērījumi, veicot EKG vai ambulatoro 24 h monitorēšanu. Ivabradīna sākuma deva pacientiem līdz 75 gadu vecumam nedrīkst pārsniegt 5 mg divas reizes dienā. Ja pēc trīs vai četrām terapijas nedēļām pacientiem, kuri lieto 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā, joprojām ir simptomātika un ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī joprojām ir lielāka par 60 sitieniem minūtē, un ja sākuma deva ir labi panesama, devu var palielināt līdz nākamajai augstākajai devai.

Ja 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākšanas nav vērojama stenokardijas simptomu uzlabošanās, ārstēšana ar ivabradīnu jāpārtrauc.

Turklāt ārstēšanas pārtraukšana jāapsver arī tad, ja trīs mēnešu laikā ir tikai ierobežota simptomātiska atbildes reakcija un ja nav sasniegta klīniski nozīmīga sirdsdarbības frekvences samazināšanās miera stāvoklī.

Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī pazeminās zem 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādas bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju, sasniedzot mazāko devu 2,5 mg divas reizes dienā (vienu pusi no 5 mg tabletes divas reizes dienā). Pēc devas samazināšanas jāveic sirdsdarbības frekvences kontrolēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja, neraugoties uz devas samazināšanu, sirds ritms saglabājas zem 50 sitieniem minūtē vai bradikardijas simptomi neizzūd, terapija jāpārtrauc.

Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana

Ārstēšana jāuzsāk tikai pacientam ar stabilu sirds mazspēju. Ieteicams, lai ārstējošam ārstam būtu pieredze hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā.

Parasti ieteicamā ivabradīna sākuma deva ir pa 5 mg divas reizes dienā. Pēc divām terapijas nedēļām devu var palielināt līdz 7,5 mg divas reizes dienā, ja miera stāvoklī sirdsdarbības frekvence pastāvīgi ir virs 60 sitieniem minūtē, vai devu var samazināt līdz 2,5 mg divas reizes dienā (puse 5 mg tabletes divas reizes dienā), ja miera stāvoklī sirdsdarbības frekvence pastāvīgi ir zem 50 sitieniem minūtē vai ja rodas ar bradikardiju saistīti simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai hipotensija. Ja sirdsdarbības frekvence ir no 50 līdz 60 sitieniem minūtē, jāturpina lietot 5 mg divas reizes dienā.

Ja ārstēšanas laikā sirdsdarbības frekvence pastāvīgi ir samazināta zem 50 sitieniem minūtē miera stāvoklī vai ja pacientam rodas ar bradikardiju saistīti simptomi, deva jāsamazina līdz nākamai mazākai devai pacientiem, kas saņem 7,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā. Ja sirdsdarbības frekvence pastāvīgi palielinās virs 60 sitieniem minūtē miera stāvoklī, devu var palielināt līdz nākamai augstākai devai pacientiem, kas saņem 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā.

Ārstēšana jāpārtrauc, ja sirdsdarbības frekvence joprojām ir zem 50 sitieniem minūtē vai ja saglabājas bradikardijas simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

75 gadus veciem un vecākiem pacientiem, pirms devas paaugstināšanas būtu jāapsver zemāka sākuma deva (2,5 mg divas reizes dienā, t.i. viena puse no 5 mg tabletes divas reizes dienā), ja nepieciešams.

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar nieru mazspēju un kreatinīna klīrensu virs 15 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu līdz 15 ml/min. Tādēļ šajā populācijā ivabradīns jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana vieglu aknu darbības traucējumu gadījumā. Jāievēro piesardzība pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem, lietojot ivabradīnu.

Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju, jo nav veikti pētījumi šajā populācijā un iespējama nozīmīga sistēmiskās iedarbības palielināšanās (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ivabradīna drošums un efektivitāte hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā bērniem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta.

Pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām sniegt nav iespējams.

Lietošanas veids

Tabletes jālieto perorāli divas reizes dienā, t.i., no rīta un vakarā maltīšu laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Sirds ritms miera stāvoklī līdz 70 sitieniem minūtē pirms terapijas sākuma
- Kardiogēns šoks
- Akūts miokarda infarkts
- Smaga hipotensija (< 90/50 mmHg)
- Smaga aknu mazspēja
- Sinusa vājuma sindroms
- Sinuatriāla blokāde
- Nestabila vai akūta sirds mazspēja
- Atkarība no elektrokardio stimulatora (sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardio stimulators)
- Nestabila stenokardija
- III pakāpes AV-blokāde
- Kombinācija ar spēcīgiem citohroma P450 3A4 inhibitoriem, tādiem kā azola pretsēnīšu zāles (ketokonazols, itrakonazols) makroļīdu antibiotikām (klaritromicīns, eritromicīns *per os*, josamicīns, telihromicīns), HIV proteāzes inhibitori (nelfinavīrs, ritonavīrs) un nefazodons (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu)
- Kombinācija ar verapamilu vai diltiazemu, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori ar sirds darbības frekvenci samazinošām īpašībām (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Grūtniecība, bērna barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu)

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Īpaši brīdinājumi

Nelabvēlīga ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem ar simptomātisku hronisku stabilu stenokardiju

Ivabradīns ir indicēts tikai hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai, jo tam nav pierādīta labvēlīga ietekme uz kardiovaskulāro iznākumu (piemēram, miokarda infarkts vai kardiovaskulāra nāve) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sirds darbības frekvences mērījumi

Ņemot vērā, ka laika gaitā ir iespējamās vērā ņemamas sirdsdarbības frekvences svārstības, pirms ivabradīna terapijas uzsākšanas, ivabradīna terapijas laikā un palielinot devu, ir jāapsver atkārtota sirdsdarbības frekvences noteikšana miera stāvoklī, veicot EKG vai ambulatoro 24 h monitorēšanu, Tas attiecas arī uz pacientiem ar lēnu sirdsdarbības frekvenci, it īpaši tad, ja sirdsdarbības frekvence palēninās zem 50 sitieniem minūtē, kā arī pēc devas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sirds aritmijas

Ivabradīns nav efektīvs sirds aritmiju ārstēšanā vai profilaksē un, iespējams, zaudē savu efektivitāti, ja rodas tahiaritmija (piemēram, ventrikulāra vai supraventrikulāra tahikardija). Šo iemeslu dēļ ivabradīns nav ieteicams pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai cita veida sirds aritmiju, kas ietekmē sinusa mezgla funkciju.

Ar ivabradīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts priekškambaru fibrilācijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Priekškambaru fibrilācija biežāk rodas pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto amiodaronu vai spēcīgus I klases antiaritmiskos līdzekļus. Ar ivabradīnu ārstētajiem pacientiem rekomendē regulāri klīniski novērot priekškambaru fibrilācijas (pastāvīgas vai paroksizmālas) pazīmes, kas ietver arī EKG, ja tas ir klīniski indicēts (piemēram, stenokardijas pasliktināšanās, sirdsklauves, neregulāra pulsa gadījumā).

Pacienti jāinformē par priekškambaru fibrilācijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja tādi rodas.

Ja ārstēšanas laikā rodas priekškambaru fibrilācija, rūpīgi jāizvērtē turpmākas ivabradīna terapijas radītā ieguvuma un riska līdzsvars.

Pacientus ar hronisku sirds mazspēju un intraventrikulāras vadīšanas traucējumiem (kūlīša kreisā zara blokāde, kūlīša labā zara blokāde) un kambaru dissinhroniju ir rūpīgi jānovēro.

Lietošana pacientiem ar II pakāpes AV-blokādi

Ivabradīns nav ieteicams pacientiem ar II pakāpes AV-blokādi.

Lietošana pacientiem ar lēnu sirdsdarbību

Ja pirms terapijas pacientiem sirds ritms miera stāvoklī ir līdz 70 sitieniem minūtē, ivabradīnu nedrīkst ordinēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī pastāvīgi pazeminās zem 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādas bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju vai, ja sirds ritms saglabājas zem 50 sitieniem minūtē vai bradikardijas simptomi neizzūd, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem

Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar sirds ritmu samazinošiem kalcija kanālu blokatoriem kā verapamilu vai diltiazēmu, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Kombinējot ivabradīnu ar nitrātiem un ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, tādiem kā amlodipīns, nav ierosināti jautājumi par drošumu. Nav pierādīta papildus efektivitāte, ivabradīnu kombinējot ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hroniska sirds mazspēja

Pirms apsvērt ārstēšanu ar ivabradīnu, sirds mazspējai jābūt stabilai. Pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA funkcionālās klasifikācijas ivabradīns jālieto ar piesardzību, jo ir ierobežots datu daudzums par šo populāciju.

Insults

Nav ieteicama ivabradīna lietošana uzreiz pēc insulta, jo nav pieejami dati par šādiem gadījumiem.

Redzes funkcija

Ivabradīns ietekmē tīklenes funkcijas. Nav pierādījumu par ilgstošas ivabradīna lietošanas toksicitāti uz tīklieni (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja parādās neparedzēti redzes funkcijas traucējumi, ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar pigmentozo retinātu.

Piesardzība lietošanā

Pacientiem ar hipotensiju

Par pacientiem ar vieglu līdz mērenu hipotensiju ir pieejama ierobežota informācija un tādēļ šādiem pacientiem ivabradīnu jālieto ar piesardzību. Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipotensiju (asinsspiediens <90/50 mmHg) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Priekškambaru fibrilācija – sirds aritmijas

Nav pierādījumu par (pārmērīgas) bradikardijas risku, ja farmakoloģiska kardioversija tiek veikta pacientiem, kas lieto ivabradīnu. Taču ierobežotas pieejamās informācijas dēļ nevajadzētu pielietot nekūtu DC (*direct-current*) -kardioversiju 24 stundas pēc pēdējās ivabradīna iekšķīgās lietošanas.

Lietošana pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai ārstējoties ar QT pagarinošām zālēm

Pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai ārstējoties ar tādām QT pagarinošām zālēm kā antiaritmiski līdzekļi, jāizvairās, no ivabradīna lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija jālieto, nepieciešama rūpīga sirds darbības kontrole.

Ivabradīna izraisīta sirdsdarbības palēnināšanās var veicināt QT pagarināšanos, kā rezultātā var rasties smagas aritmijas, īpaši *Torsades de pointes*.

Pacienti ar hipertensiju, kuriem nepieciešamas asinsspiedienu samazinošās terapijas izmaiņas

SHIFT pētījumā lielākam skaitam pacientu bija paaugstināta asinsspiediena epizodes ārstēšanas laikā ar ivabradīnu (7,1%), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (6,1%). Šīs epizodes biežāk bija neilgi pēc asinsspiedienu samazinošās terapijas maiņas, tās bija pārejošas un neietekmēja ivabradīna terapeitisko efektu. Ja pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kas tiek ārstēti ar ivabradīnu, tiek veiktas izmaiņas terapijā, ar atbilstošiem intervāliem jākontrolē asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Palīgvielas

Tā kā tabletes satur laktozi, šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

QT intervālu pagarinošas zāles

- Kardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, bepridils, sotalols, ibutilīds, amiodarons);
- Nekardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles (pimozīds, ziprasidons, sertindols, meflokvīns, halofantrīns, pentamidīns, cisaprīds, eritromicīns parenterālai lietošanai (intravenozi)).

Vienlaicīgi lietot kardiovaskulāras un nekardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles ar ivabradīnu nav ieteicams, jo QT pagarināšanās var pastiprināties, samazinoties sirds ritmam. Ja šāda kombinācija jāpielieto, nepieciešama rūpīga sirdsdarbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar piesardzību

Kālija līmeni pazeminoši diurētiskie līdzekļi (tiazīdu grupas un cilpas diurētiskie līdzekļi): hipokaliēmija var palielināt aritmijas risku. Ivabradīns var izraisīt bradikardiju, līdz ar to hipokaliēmija vienlaicīgi ar bradikardiju ir smagu aritmiju sākšanos predisponējošs faktors, īpaši pacientiem ar iedzimtu vai kādas vielas lietošanas izraisītu pagarināta QT sindromu.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citohroms P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradīns tiek metabolizēts tikai ar CYP3A4, un tas ir ļoti vājš šī citohroma inhibitors. Ivabradīns neietekmē citu (vājo, vidējo un spēcīgo inhibitoru) CYP3A4 substrātu plazmas koncentrāciju un metabolismu. CYP3A4 inhibitori un inducētāji ir disponēti uz mijiedarbību ar ivabradīnu un ietekmē tā metabolismu un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos konstatēts, ka CYP3A4 inhibitori palielina ivabradīna plazmas koncentrāciju, bet inducētāji

to samazina. Paaugstināta ivabradīna plazmas koncentrācija var būt saistīta ar palielinātu bradikardijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrindicēta vienlaicīga lietošana

Šādu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru kā azola grupas pretsēnīšu zāles (ketokonazola, itrakonazola), makrolīdu antibiotiku (klaritromicīna, eritromicīna *per os*, josamicīna, telitromicīna) un HIV proteāzes inhibitoru (nelfinavīra, ritanovīra) un nefazodona vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Spēcīgais CYP3A4 inhibitors ketokonazols (200 mg vienu reizi dienā) un josamicīns (1 g divas reizes dienā) palielina ivabradīna vidējo plazmas līmeni 7 līdz 8 reizes.

Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori: specifiski mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem ir pierādījuši, ka ivabradīna kombinācija ar diltiazemu vai verapamilu palielina ivabradīna iedarbību (2 līdz 3 kārtīgi palielinās AUC) un papildus samazina sirds ritmu par 5 sitieniem minūtē. Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar šīm zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Greipfrūtu sula: pēc lietošanas vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu ivabradīna iedarbība bija 2 reizes lielāka, tāpēc no greipfrūtu sulas lietošanas jāizvairās.

Vienlaicīga lietošana ar piesardzību

- Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori: vienlaicīgu ivabradīna lietošanu ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu) var apsvērt pie sākuma devas 2,5 mg divas reizes dienā un ja sirds darbības frekvence ir virs 70 sitieniem minūtē, kontrolējot sirds ritmu
- CYP3A4 inducētāji: CYP3A4 inducētāji (ieskaitot rifampicīnu, barbiturātus, fenitoīnu, *Hypericum perforatum* [divšķautņu asinszāle]) var samazināt ivabradīna iedarbību un efektivitāti. Vienlaicīgas CYP3A4 inducējošu preparātu lietošanas gadījumā var būt nepieciešama ivabradīna devas pielāgošana. Lietojot ivabradīnu 10 mg divas reizes dienā kombinācijā ar divšķautņu asinszāli, tika novērota ivabradīna AUC samazināšanās uz pusi. Ivabradīna terapijas laikā divšķautņu asinszāles lietošana jāierobežo.

Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Specifiskos zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumos nav konstatēta klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība starp ivabradīnu un šādām zālēm: protonu sūkņa inhibitori (omeprazols, lansoprazols), sildenafilis, HMG CoA reduktāzes inhibitori (simvastatīns), dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatori (amlodipīns, lacidipīns), digoksīns un varfarīns. Pie tam nav klīniski nozīmīgas ivabradīna ietekmes uz simvastatīna, amlodipīna, lacidipīna farmakokinētiku un digoksīna, varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku, un uz aspirīna farmakodinamiku.

Pivotālā III fāzes klīniskā pētījumā šādas zāles ierastā veidā kombinēja ar ivabradīnu bez pierādījumiem par drošuma problēmām: angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi aldosterona antagonisti, īslaicīgas un ilgstošas darbības nitrāti, HMG CoA reduktāzes inhibitori, fibrāti, protonu sūkņa inhibitori, perorālie pret diabēta līdzekļi, aspirīns un citi antitrombotiski līdzekļi.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par ivabradīna lietošanu grūtniecēm nav vai arī to skaits ir ierobežots.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju. Šajos pētījumos ir pierādīta embriotoksiska un teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ grūtniecības laikā ivabradīns ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dzīvnieku pētījumi pierāda, ka ivabradīns izdalās ar pienu. Tādēļ ivabradīns ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm, kurām nepieciešama ārstēšana ar ivabradīnu, jāpārtrauc barošana ar krūti un jāizvēlas cits bērna barošanas veids.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ir veikts specifisks pētījums ar veselīgiem brīvprātīgiem ar mērķi noteikt iespējamo ivabradīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus, kurā pierādīts, ka ivabradīns neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ziņots par transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumiem redzes simptomu dēļ. Ivabradīns var izraisīt pārejošus gaismas fenomenus, galvenokārt fotopsiju veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādu gaismas fenomenu rašanās jāņem vērā, ja transportlīdzekļa vai mehānismu vadīšana notiek situācijās, kad var strauji mainīties gaismas intensitāte, īpaši vadot transportlīdzekli naktī.

Ivabradīnam nav ietekmes uz spēju apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par zāļu drošumu

Ivabradīna izpēte notika klīniskajos pētījumos, iesaistot gandrīz 45 000 dalībniekus.

Visbiežākās nevēlamās ivabradīna blakusparādības (gaismas fenomeni (fotopsijas) un bradikardija) ir atkarīgas no devas un saistītas ar zāļu farmakoloģisko efektu.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas, lietojot sekojošu sastopamības biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmas grupa	Biežums	Vēlamais termins
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Eozinofīlija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Hiperurikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, parasti pirmā ārstēšanas mēneša laikā
	Retāk*	Reibonis, kas var būt saistīts ar bradikardiju
Acu bojājumi	Retāk*	Ģībonis, kas var būt saistīts ar bradikardiju
	Ļoti bieži	Gaismas fenomeni (fotopsijas)
	Bieži	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk*	Diplopija
	Retāk*	Redzes pavājināšanās
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Bradikardija
	Bieži	1. pakāpes AV blokāde (EKG pagarināts PQ intervāls)

		.Kambaru ekstrasistoles Priekškambaru fibrilācija
	Retāk	Sirdsklauves, supraventrikulāras ekstrasistoles
	Ļoti reti	2. pakāpes AV blokāde, 3. pakāpes AV blokāde
		Sinusa mezgla vājuma sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Nekontrolēts asinsspiediens
	Retāk*	Hipotensija, kas var būt saistīta ar bradikardiju
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk	Slikta dūša
		Aizcietējums
		Caureja
		Sāpes vēderā*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk*	Angioedēma
		Izsitumi
	Reti*	Eritēma
		Nieze
		Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk*	Astēnija, iespējams, saistīta ar bradikardiju
		Nogurums, iespējams, saistīts ar bradikardiju
	Reti*	Savārgums, kas var būt saistīts ar bradikardiju
Izmeklējumi	Retāk	Palielināts kreatinīna līmenis asinīs
		EKG pagarināts QT intervāls

* Blakusparādību biežums aprēķināts pēc spontāniem ziņojumiem no klīniskajiem pētījumiem

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Gaismas fenomeni (fotopsijas): par tām ziņots 14,5% pacientu, un tās aprakstītas kā pārejoši gaismas uzplaisnījumi ierobežotā redzes lauka daļā. Tās parasti izraisa pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas. Fotopsijas var raksturot arī kā oreolu saskatīšanu, skata dekompozīciju (stroboskopisks vai kaleidoskopisks efekts), spilgtas, krāsainas gaismas vai multiplicētu skatu (tīklenes persistence). Fotopsijas galvenokārt rodas pirmo divu terapijas mēnešu laikā, pēc tam tās var rasties atkārtoti. Fotopsijām parasti piemīt viegla vai mērena intensitāte. Fotopsijas izzūd ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas, pie kam vairums (77,5%) izzūd terapijas laikā. Mazāk nekā 1% pacientu izmainīja savu ierasto darba kārtību vai pārtrauca ārstēšanu fotopsiju dēļ.

Par bradikardiju ziņots 3,3% pacientu, īpaši pirmo 2 – 3 ārstēšanas mēnešu laikā. 0,5% pacientu bija smaga bradikardija ar 40 vai mazāk sirds sitieniem minūtē.

SIGNIFY pētījumā priekškambaru fibrilācija tika novērota 5,3% pacientu ivabradīna grupā salīdzinājumā ar 3,8% placebo grupā. Apkopotā analīzē par visiem dubultmaskētajiem un kontrolētajiem II/III fāzes pētījumiem, kuru ilgums bija vismaz 3 mēneši un kuros kopā piedalījušies vairāk nekā 40 000 pacientu, priekškambaru fibrilācijas sastopamība ar ivabradīnu ārstēto pacientu grupās bija 4,86%, bet kontroles grupās — 4,08%, kas atbilst riska attiecībai 1,26, 95% TI [1,15-1,39].

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādejādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pārdozēšana var radīt smagu un ilgstošu bradikardiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšana

Smaga bradikardija būtu jāārstē simptomātiski specializētos apstākļos. Bradikardijas ar vāju hemodinamisku toleranci gadījumā, jāapsver simptomātiska terapija, ieskaitot tādus intravenozus bēta-stimulējošus līdzekļus kā izoprenalīnu. Ja nepieciešams, var pielietot īslaicīgu sirds elektrostimulāciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB17.

Darbības mehānisms

Ivabradīns ir tīrs sirds ritmu samazinošs līdzeklis, kas darbojas selektīvi un specifiski inhibējot sirds ritma vadīšanas sistēmas I_f impulsu, kas kontrolē spontānu diastolisku depolarizāciju sinusa mezglā un regulē sirds ritmu. Kardiālā iedarbība ir specifiska sinusa mezglam un tā neietekmē ne intra-atriālo, atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku, ne miokarda kontraktilitāti vai ventrikulāro repolarizāciju.

Ivabradīns var iedarboties uz retinālo I_h impulsu, kas ir ļoti līdzīgs I_f kardiālajam. Tas iedarbojas uz redzes sistēmas īslaicīgo izšķirtspēju, samazinot tīklenes atbildi uz spožas gaismas stimulu. Pie veicinošiem apstākļiem (piemēram, ātras gaismas intensitātes izmaiņas) notiek I_h inhibīcija ar ivabradīnu, kas rada gaismas fenomenus, kurus dažreiz izjūt pacienti. Gaismas fenomeni (fotopsijas) ir aprakstītas kā parejoši gaismas uzplaisnījumi ierobežotā redzes lauka rajonā. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem galvenā ivabradīna farmakodinamiskā iedarbība ir specifiska devas atkarīga sirds ritma samazināšana. Analizējot sirds ritma samazināšanos ar devām līdz 20 mg divas reizes dienā, novēroja tendenci uz plato efektu vienlaicīgi ar samazinātu smagas bradikardijas zem 40 sitieniem minūtē risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pie parastajām rekomendētajām devām sirds darbības ātrums samazinās apmēram par 10 sitieniem minūtē miera apstākļos un slodzes laikā. Tam seko sirds darba slodzes un miokarda skābekļa patēriņa samazināšanās. Ivabradīns neietekmē intrakardiālo vadīšanu, kontraktilitāti (nav negatīva inotropiskā efekta) vai ventrikulāro repolarizāciju:

- klīniskajos elektrofizioloģiskos pētījumos ivabradīns neuzrādīja ietekmi uz atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku vai koriģētu QT intervālu;
- pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju (kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) starp 30 un 45%) ivabradīns neizraisa negatīvu ietekmi uz KKIF.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ivabradīna antianginālo un anti-išēmisko efektivitāti pētīja piecos dubultaklos randomizētos pētījumos (trīs pret placebo, viens pret atenololu un viens pret amlodipīnu). Šajos pētījumos kopumā iekļāvās 4111 pacientu ar hronisku stabilu stenokardiju, no kuriem 2617 saņēma ivabradīnu.

Terapijas 3. līdz 4. nedēļā ivabradīns 5 mg divas reizes dienā uzrādīja efektivitāti uz visiem slodzes testa parametriem. Efektivitāte apstiprinājās ar devu 7,5 mg divas reizes dienā. Īpaši papildus ieguvums virs 5 mg divas reizes dienā tika novērots ar salīdzināmām zālēm kontrolētā pētījumā pret atenololu: kopējais minimālās slodzes ilgums pēc viena terapijas mēneša ar 5 mg divas reizes dienā palielinājās apmēram par 1 minūti un turpmāk uzlabojās gandrīz par 25 sekundēm pēc papildu 3-mēnešu perioda ar forsētu titrēšanu līdz 7,5 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīna anti-angināls un anti-išēmisks ieguvums tika pierādīts 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Krusteniskos pētījumos apstiprinājās efektivitāte ar 5 un 7,5 mg divas reizes dienā uz visiem slodzes testa parametriem (kopējais slodzes ilgums, laiks līdz ierobežojošai stenokardijai, laiks līdz stenokardijas sākumam un laiks līdz 1 mm ST segmenta depresijai) un izraisīja stenokardijas lēkmju biežuma samazināšanos apmēram par 70%. Ivabradīna dozēšanas režīms divas reizes dienā nodrošināja vienādu efektivitāti 24-stundu laikā.

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 899 pacientiem ivabradīns, ko lietoja kopā ar 50 mg atenolola vienu reizi dienā, demonstrēja papildus efektivitāti attiecībā uz visiem ETT parametriem zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc perorālas lietošanas).

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā ar 725 pacientiem, papildu efektivitāte netika novērota, ivabradīnu lietojot kopā ar amplopidīna terapiju 10 mg vienu reizi dienā tā iedarbības beigās (12 stundas pēc perorālas lietošanas), taču papildu efektivitāti novēroja pie maksimālās iedarbības (3-4 stundas pēc perorālas lietošanas).

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 1277 pacientiem visā 6 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā ivabradīnam tika konstatēta statistiski nozīmīga papildus efektivitāte, vērtējot atbildes reakciju uz ārstēšanu (kas bija definēta kā stenokardijas lēkmju skaita samazināšanās vismaz par 3 lēkmēm nedēļā un/vai laika līdz 1 mm ST segmenta depresijai pagarināšanās vismaz par 60 sekundēm fiziskās slodzes (tredmila) testa laikā) šo zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas), ja to lietoja papildus amlodipīnam devā 5 mg vienu reizi dienā vai nifedipīnam GITS devā 30 mg vienu reizi dienā (OR = 1,3; 95% TI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradīnam netika konstatēta papildus efektivitāte, vērtējot EET raksturlielumu sekundāros mērķa kritērijus zāļu iedarbības beigās, taču papildus efektivitāte bija konstatējama iedarbības maksimuma laikā (3–4 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas).

Efektivitātes pētījumos ivabradīna iedarbība saglabājās 3- vai 4-mēnešu terapijas periodu laikā. Netika novērota ne farmakoloģiskās tolerances (efektivitātes zudums) attīstība, ne atsitiens efekts pēc pēkšņas terapijas atcelšanas. Ivabradīna anti-angināla un anti-išēmiska efektivitāte izpaudās ar devas atkarīgu sirds ritma samazināšanos un ar ievērojamu sirds ritma-spieđiena dubultreizējuma (*rate pressure product*) samazinājumu (sirds ritms x sistoliskais asinsspiediens) miera stāvoklī un slodzes laikā. Tika novērota neliela ietekme uz asinsspiedienu un perifēro vazokonstrikciju, un tā nebija klīniski nozīmīga.

Ilgstošu sirdsdarbības frekvences samazināšanos novēroja pacientiem, kas ivabradīnu lietoja vismaz vienu gadu (n=713). Netika novērota ietekme uz glikozes vai lipīdu metabolismu.

Ivabradīna antiangināla un anti-išēmiska iedarbība saglabājās pacientiem ar diabētu (n = 457), drošuma profils bija salīdzināms ar vidējās populācijas rādītājiem.

Tika veikts plašs iznākuma pētījums BEAUTIFUL ar 10 917 pacientiem ar koronāro sirds slimību un kreisā kambara disfunkciju (KKIF < 40%) papildus optimālai fona terapijai (86,9% pacientu saņēma bēta blokatorus). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējā kardiovaskulāras nāves gadījumu un ar akūtu MI vai jaunu/saasinātu sirds mazspēju saistītas stacionēšanas sastopamība. Salīdzinot ar placebo grupu, ivabradīna grupā pētījuma rezultāti neuzrādīja primārā apvienotā rezultāta sastopamības atšķirību (relatīvā riska attiecība ivabradīnam pret placebo ir 1,00, p = 0,945).

Post hoc analizējot pacientu apakšgrupu ar simptomātisku stenokardiju randomizācijas laikā (n = 1507), netika konstatēti drošuma signāli attiecībā uz kardiovaskulāru nāvi vai stacionēšanu sakarā ar akūtu MI vai sirds mazspēju (12,0% ivabradīna grupā, salīdzinot ar 15,5% placebo grupā, p = 0,05).

Tika veikts plašs iznākuma pētījums SIGNIFY ar 19 102 pacientiem, kuriem bija koronārā artēriju slimība bez sirds mazspējas klīniskiem simptomiem (KKIF > 40%), uz optimālas terapijas fona. Tika izmantota terapijas shēma ar lielākām devām par apstiprinātajām (sākuma deva 7,5 mg divas reizes dienā (5 mg divas reizes dienā, ja vecums bija ≥ 75 gadi) un titrēšana līdz 10 mg divas reizes dienā). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējais kardiovaskulāras nāves vai neletāla infarkta gadījumu skaits. Pētījumā netika konstatētas primārā kombinētā mērķa kritērija (PKMK) biežuma atšķirības, salīdzinot ivabradīna grupu ar placebo grupu (relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo: 1,08, $p=0,197$). Bradikardiju novēroja 17,9% pacientiem ivabradīna grupā (2,1% placebo grupā). Pētījuma laikā 7,1% pacientu lietoja verapamilu, diltiazemu vai spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija II vai augstākas pakāpes stenokardija pēc CCS klasifikācijas ($n=12049$), tika novērots neliels, bet statistiski nozīmīgs PKMK biežuma pieaugums (biežums gadā 3,4% salīdzinājumā ar 2,9%, relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo, 1,18, $p=0,018$), bet tāds netika novērots vispārējā stenokardijas pacientu populācijā (\geq I pakāpe pēc CCS klasifikācijas; $n=14286$; relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo 1,11, $p=0,110$).

Šos iegūtos datus nebija iespējams pilnībā izskaidrot ar devu, kas bija lielāka par apstiprināto.

SHIFT pētījums bija liels daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts klīnisko iznākumu pētījums, kas veikts 6505 pieaugušiem pacientiem ar stabilu hronisku II – IV klases HSM pēc NYHA klasifikācijas (4 nedēļas un ilgāk), ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF $\leq 35\%$) un sirdsdarbības ātrumu miera stāvoklī ≥ 70 sitieni minūtē.

Pacienti saņēma standarta terapiju, tai skaitā bēta-blokatorus (89%), AKE inhibitorus un/vai angiotensīna II antagonistus (91%), diurētiskos līdzekļus (83%) un aldosterona antagonistus (60%). Ivabradīna grupā 67% pacientu ārstēja ar 7,5 mg divas reizes dienā. Novērošanas ilguma mediāna bija 22,9 mēneši. Ārstēšana ar ivabradīnu bija saistīta ar sirdsdarbības ātruma samazināšanos par vidēji 15 sitieniem minūtē no sākotnējiem 80 sitieniem minūtē. Sirdsdarbības ātruma atšķirība starp ivabradīna un placebo grupām bija 10,8 sitieni minūtē pēc 28 dienām, 9,1 sitiens minūtē pēc 12 mēnešiem un 8,3 sitieni minūtē pēc 24 mēnešiem.

Pētījums parādīja klīniski un statistiski nozīmīgu relatīvā riska samazinājumu par 18% primārā kombinētā mērķa kritērija sastopamībā: kardiovaskulāra mirstība un hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (riska attiecība: 0,82; 95% TI [0,75;0,90] – $p<0,0001$), ko konstatēja jau 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Absolūtais riska samazinājums bija 4,2%. Primārā mērķa kritērija iznākumu galvenokārt noteica ar sirds mazspēju saistītie mērķa kritēriji, hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (absolūtais risks samazināts par 4,7%) un nāve sirds mazspējas dēļ (absolūtais risks samazināts par 1,1%).

Ārstēšanas efektivitāte attiecībā uz primāro kombinēto mērķa kritēriju, tā komponentēm un sekundārajiem mērķa kritērijiem

	Ivabradīns (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Riska attiecība [95% TI]	p-vērtība
Primārais kombinētais mērķa kritērijs	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Kombinētā mērķa kritērija komponentes:				
- kardiovaskulāra nāve	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Citi sekundārie mērķa kritēriji:				
- nāve visu cēloņu dēļ	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- nāve SM dēļ	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- hospitalizācija jebkura iemesla dēļ	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- hospitalizācija kardiovaskulāra iemesla dēļ	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Primārā mērķa kritērija samazinājums tika novērots pastāvīgi neatkarīgi no dzimuma, NYHA klases, neatkarīgi no išēmiskas vai ne-išēmiskas sirds mazspējas etioloģijas un cukura diabēta vai hipertensijas anamnēzē.

Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības ātrumu ≥ 75 sitieni minūtē ($n = 4150$), novēroja lielāku primārā kombinētā mērķa kritērija samazinājumu par 24% (risks attiecība: 0,76, 95% TI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) un citiem sekundārajiem galamērķiem, tostarp attiecībā uz jebkāda cēloņa nāvi (risks attiecība: 0,83, 95% TI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) un KV nāvi (risks attiecība: 0,83, 95% TI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). Šajā pacientu apakšgrupā ivabradīna drošuma profils atbilst tam, kāds ir novērots vispārējā populācijā.

Pacientu grupā, kas saņēma bēta blokatoru terapiju novēroja nozīmīgu ietekmi uz primāro kombinēto galamērķi (risks attiecība: 0,85, 95% TI [0,76; 0,94]). Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības ātrumu ≥ 75 sitieni minūtē un kuri lietoja ieteicamo bēta blokatora mērķa devu, statistiski nozīmīgu ieguvumu primārā kombinētā mērķa kritērija (risks attiecība: 0,97, 95% TI [0,74; 1,28]) un citu sekundāro mērķa kritēriju ziņā nenovēroja, tostarp attiecībā uz hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (risks attiecība: 0,79, 95% TI [0,56; 1,10]) vai nāvi sirds mazspējas dēļ (risks attiecība: 0,69, 95% TI [0,31; 1,53]).

Tika novērota ievērojama NYHA klases uzlabošanās novērošanas beigās, 887 (28%) ivabradīnu saņēmušo pacientu bija uzlabošanās, salīdzinot ar 776 (24%) pacientiem, kas saņēma placebo ($p=0,001$).

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 97 pacienti, pacientiem, kas 3 gadu garumā lietoja ivabradīnu hroniskas stabilas stenokardijas ārstēšanai, specifiskos oftalmoloģiskos izmeklējumos, kuru mērķis bija dokumentēt nūjiņu un vāļišu sistēmas un augšupejošā redzes signālceļa darbību (t.i., elektoretinogrammā un statiskā un kinētiskā redzes lauka, krāsu redzes un redzes asuma noteikšanā) apkopotie dati neliecināja ne par kādu toksisku iedarbību uz tīkleni.

Pediatrikā populācija

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums ar 116 pediatrikiem pacientiem (17 no tiem bija 6–12 mēnešus veci, 36 – vecumā no 1–3 gadiem, bet 63 – vecumā no 3–18 gadiem) ar HSM un dilatācijas kardiomiopātiju (DKM), kurā zāles lietoja papildus optimālai fona terapijai. 74 pacienti saņēma ivabradīnu (attiecība 2:1).

6–12 mēnešu vecuma grupā sākumdeva bija 0,02 mg/kg divas reizes dienā, 1–3 gadu vecuma grupā un 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg, deva bija 0,05 mg/kg divas reizes dienā, bet 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, deva bija 2,5 mg divas reizes dienā. Deva tika pielāgota atkarībā un terapeitiskās atbildes reakcijas, un maksimālās devas bija attiecīgi 0,2 mg/kg divas reizes dienā, 0,3 mg/kg divas reizes dienā un 15 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīnu lietoja divas reizes dienā iekšķīgi lietojamās šķidrās zāļu formas vai tablešu veidā. Atklātā, randomizētā divu posmu krustotajā pētījumā ar 24 pieaugušiem un veselīgiem brīvprātīgajiem, bija pierādīts, ka starp abām šīm zāļu formām farmakokinētika neatšķiras.

Titrēšanas periodā, kura ilgums bija no 2 līdz 8 nedēļām, pulsa palēnināšanās par 20% bez bradikardijas tika panākta 69,9% pacientu ivabradīna grupā un 12,2% pacientu placebo grupā (izredžu attiecība (Odds Ratio): $E = 17,24$, 95% TI [5,91; 50,30]).

Vidējā ivabradīna deva, ar kuru varēja panākt pulsa palēnināšanos par 20%, 1–3 gadu vecuma grupā, 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg, un 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, bija attiecīgi $0,13 \pm 0,04$ mg/kg divas reizes dienā, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg divas reizes dienā un $4,1 \pm 2,2$ mg divas reizes dienā

M012 laikā vidējā KKIF palielinājās no 31,8% līdz 45,3% ivabradīna grupā un no 35,4% līdz 42,3% placebo grupā. NYHA klases uzlabošanās konstatēja 37,7% pacientu ivabradīna grupā un 25,0% pacientu placebo grupā. Šie uzlabojumi nebija statistiski nozīmīgi.

Drošuma profils viena gada laikā bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar HSM.

Ivabradīna ilgtermiņa ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību, kā arī bērnībā saņemtas ivabradīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazinājuma aspektā nav pētīta.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Procoralan visās pediatrikās populācijas apakšgrupās stenokardijas ārstēšanai.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Procoralan lietošanu bērniem no 0 līdz 6 mēnešu vecumam hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fizioloģiskos apstākļos ivabradīns ātri atbrīvojas no tabletēm un ir ļoti labi ūdenī šķīstošs (>10 mg/ml). Ivabradīns ir S-enantiomers bez novērotas biokonversijas *in vivo*. Cilvēkiem kā galvenais aktīvais metabolīts noteikts ivabradīna N-desmetilētais atvasinājums.

Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc perorālas lietošanas tukšā dūšā ivabradīns ātri un gandrīz pilnībā absorbējas, sasniedzot maksimālo plazmas līmeni apmēram pēc 1 stundas. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība ir aptuveni 40% pateicoties pirmā loka efektam zarnās un aknās.

Pārtikas uzņemšana aizkavē absorbciju apmēram par 1 stundu un paaugstina plazmas līmeni par 20 līdz 30%. Tabletes lietošana maltītes laikā ieteicama, lai samazinātu iedarbības individuālās atšķirības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pacienti ivabradīns apmēram 70% saistās ar plazmas proteīniem un izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir tuvu 100 l. Maksimālā plazmas koncentrācija ir apmēram 22 ng/ml (CV=29%), lietojot hroniski rekomendētās devās 5 mg divas reizes dienā. Vidējā plazmas koncentrācija līdzsvara stāvoklī ir 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformācija

Ivabradīns plaši metabolizējas aknās un zarnās, oksidējoties tikai ar citohromu P4503A4 (CYP3A4). Galvenais aktīvais metabolīts ir N-desmetilētais atvasinājums (S 18982) un tā līmenis ir apmēram 40% no pamatsavienojuma. Šī aktīvā metabolīta vielmaiņā arī ir iesaistīts CYP3A4. Ivabradīnam ir zema CYP3A4 afinitāte, tas neuzrāda klīniski nozīmīgu CYP3A4 enzīma indukciju vai inhibīciju, un tādēļ maz ticams, ka tas izmainītu CYP3A4 substrāta metabolismu vai plazmas koncentrāciju. Pretēji tam, spēcīgie inhibitori un inducētāji var būtiski ietekmēt ivabradīna plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ivabradīna eliminācijas vidējais pusperiods ir 2 stundas (70-75% no AUC) plazmā un efektīvais pusperiods ir apmēram 11 stundas. Kopējais klīrenss ir aptuveni 400 ml/min un nieru klīrenss ir gandrīz 70 ml/min. Metabolītu ekskrecija vienlīdzīgā daudzumā novērota fēcēs un urīnā. Apmēram 4% no iekšķīgi lietotās devas izdalās urīnā neizmainītā veidā.

Linearitāte/nelinearitāte

Ivabradīna farmakokinētika ir lineāra devu robežās 0,5 – 24 mg.

Īpašas pacientu grupas

- Gados vecāki cilvēki: nav novērotas farmakoloģiskas atšķirības (AUC un C_{max}) starp vecākiem (≥ 65 gadi) vai krietni vecākiem (≥ 75 gadi) pacientiem un vidējo populāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Nieru darbības traucējumi: nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 60 ml/min) ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku ir neliela, tas saistīts ar zemu nieru klīrensa ieguldījumu (apmēram 20%) ivabradīna un tā galvenā metabolīta S 18982 kopējā eliminācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

- Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas līdz 7) nesaistītā ivabradīna AUC un galvenā aktīvā metabolīta līmenis bija līdz par 20% augstāks kā subjektiem ar normālu aknu darbību. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar vidēja smaguma aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).
- Pediātriskā populācija: ivabradīna farmakokinētikas raksturlielumi pediātriskajiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem bija līdzīgi pieaugušajiem novērotajai farmakokinētikai, izmantojot uz vecumu un ķermeņa masu balstītu titrēšanas shēmu.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā (-s) attiecība(-s)

FK/FD attiecības analīze liecina, ka sirds ritms samazinās gandrīz lineāri, palielinot ivabradīna un S 18982 plazmas koncentrāciju ar devām līdz 15-20 mg divas reizes dienā. Pie turpmākām lielākām devām sirds ritma samazināšanās nav proporcionāla ivabradīna plazmas koncentrācijai un tam ir tendence sasniegt plato. Augsts ivabradīna līmenis, kas var rasties, ja ivabradīnu lieto kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var izsaukt pārmērīgu sirds ritma samazināšanos, lai gan šis risks mazinās ar mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ivabradīna FK/FD attiecība pediātriskajiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem ir līdzīga pieaugušajiem konstatētajai FK/FD attiecībai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumi neuzrādīja ivabradīna ietekmi uz žurku tēviņiem un mātītēm. Ja grūtniece dzīvnieks organoģenēzes laikā tika pakļauts iedarbībai, kas tuva terapeitiskām devām, novēroja lielāku embriju ar sirds defektiem biežumu žurkām un nelielu skaitu embriju ar ektoadaktīlīju trušiem.

Suņiem, lietojot vienu gadu ivabradīnu (devās 2, 7 vai 24 mg/kg/dienā), novēroja atgriezeniskas tīklenes funkciju izmaiņas. Šie efekti neizsauca nekādus okulāro struktūru bojājumus. Šie rezultāti saskan ar ivabradīna farmakoloģisko efektu, kas attiecas uz tā mijiedarbību ar hiperpolarizācijas-aktivētu I_h impulsu tīklenē, kam piemīt plaša homologija ar sirds vadītājsistēmas I_f impulsu.

Citi ilgtermiņa atkārtotu devu un karcinogenitātes pētījumi neuzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas.

Vides riska novērtējums (VRN)

Ivabradīna radītā vides riska novērtējums ir veikts saskaņā ar Eiropas vadlīnijām par VRN.

Šī novērtējuma rezultāti apstiprina, ka ivabradīns nerada risku videi un to neapdraud.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kodols

Laktozes monohidrāts

Magnija stearāts (E 470 B)

Kukurūzas ciete

Maltodekstrīns

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E 551)

Apvalks

Hipromeloze (E 464)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols 6000

Glicerīns (E 422)

Magnija stearāts (E 470 B)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/PVH blisteri iepakoti kartona kastēs.

Iepakojuma lielumi

Kalendāra iepakojumos pa 14, 28, 56, 84, 98, 100 vai 112 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/05/316/008-014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 25. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 31. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes
ivabradinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (atbilst 5,39 mg ivabradīna hidrohlorīda)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
[28 apvalkotās tabletes]
[56 apvalkotās tabletes]
[84 apvalkotās tabletes]
[98 apvalkotās tabletes]
[100 apvalkotās tabletes]
[112 apvalkotās tabletes]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCORALAN 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes
ivabradinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT

5. CITA

NEDEĻAS DIENU SAĪSINĀJUMI

P
O
T
C
Pk
S
Sv

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes
ivabradinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
[28 apvalkotās tabletes]
[56 apvalkotās tabletes]
[84 apvalkotās tabletes]
[98 apvalkotās tabletes]
[100 apvalkotās tabletes]
[112 apvalkotās tabletes]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-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. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

PROCORALAN 7,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes
ivabradinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Les Laboratoires Servier

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

LOT

5. CITA

NEDĒĻAS DIENU SAĪSINĀJUMI

P
O
T
C
Pk
S
Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Procoralan 5 mg apvalkotās tabletes Procoralan 7,5 mg apvalkotās tabletes Ivabradīns (*ivabradinum*)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Procoralan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Procoralan lietošanas
3. Kā lietot Procoralan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Procoralan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Procoralan un kādam nolūkam to lieto

Procoralan (ivabradīns) ir sirds līdzeklis, ko lieto, lai ārstētu:

- simptomātisku stabilu stenokardiju (kas izraisa sāpes krūtīs) pieaugušiem pacientiem, kuriem sirdsdarbības ātrums ir 70 sitieni minūtē vai vairāk. To lieto pieaugušiem pacientiem, kuri nepanes vai nevar lietot sirds zāles, ko sauc par bēta blokatoriem. To arī lieto kombinācijā ar bēta blokatoriem pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis nav pilnībā kontrolēts ar bēta blokatoru;
- hronisku sirds mazspēju pieaugušiem pacientiem, kuru sirdsdarbības ātrums ir 75 vai vairāk sitieni minūtē. To lieto kombinācijā ar standarta ārstēšanu, ieskaitot bēta blokatoru terapiju, vai tad, ja bēta blokatoru lietošana ir kontraindicēta, vai pacients to nepanes.

Par stabilu stenokardiju (parasti sauktu par „stenokardiju”)

Stabila stenokardija ir sirds slimība, kas sākas, kad sirds nesaņem skābekli pietiekamā daudzumā. Parasti tā parādās 40 - 50 gadu vecumā. Visbiežākais stenokardijas simptoms ir sāpes krūtīs vai diskomforts. Stenokardija visbiežāk sākas situācijās, kad paātrinās sirdsdarbība – slodze, emocijas, aukstums vai pēc maltītes. Cilvēkiem, kas sirgst ar stenokardiju, šāda sirds ritma paātrināšanās var izsaukt sāpes krūtīs.

Par hronisku sirds mazspēju

Hroniska sirds mazspēja ir sirds slimība, kad Jūsu sirds nespēj apgādāt Jūsu organismu ar pietiekamu daudzumu asiņu. Biežākie sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, vājums, nogurums un potīšu pietūkums.

Kā Procoralan darbojas?

Procoralan galvenokārt darbojas, samazinot sirdsdarbības ātrumu par dažiem sitieniem minūtē. Tas samazina sirds vajadzību pēc skābekļa, sevišķi situācijās, kas visticamāk varētu radīt stenokardijas lēkmi. Šādā veidā Procoralan palīdz kontrolēt un samazināt stenokardijas lēkmju skaitu.

Tā kā palielināts sirdsdarbības ātrums nevēlami ietekmē sirds funkciju un dzīves prognozi pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, ivabradīna specifiskā sirdsdarbības ātrumu samazinošā darbība šiem pacientiem palīdz uzlabot sirds funkciju un dzīves prognozi.

2. Kas Jums jāzina pirms Procoralan lietošanas

Nelietojiet Procoralan šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ivabradīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pirms terapijas Jūsu sirds ritms miera stāvoklī ir pārāk lēns (zem 70 sitieniem minūtē);
- ja Jums ir kardiogēns šoks (sirds stāvoklis, ko ārstē stacionārā);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi;
- ja Jums ir sirds lēkme;
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir nestabila stenokardija (smaga forma, kad sāpes krūtīs parādās ļoti bieži kā miera stāvoklī, tā pie slodzes);
- ja Jums nesen ir pasliktinājusies sirds mazspēja;
- ja Jūsu sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardiostimulators;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs vienlaicīgi lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (tādas kā ketokonazols, itrakonazols), makrolīdu antibiotikas (tādas kā josamicīns, klaritromicīns, telihromicīns vai eritromicīns lietots iekšķīgi) vai zāles HIV infekciju ārstēšanai (tādas kā nefinavīrs, ritonavīrs), vai nefazodonu (zāles depresijas ārstēšanai), vai diltiazemu vai verapamilu (lieto augsta asinsspiediena vai stenokardijas ārstēšanai);
- ja Jūs esat sieviete, kurai var būt bērni, un neizmantojat drošu kontracepcijas metodi;
- ja Jūs esat grūtniece vai cenšaties panākt grūtniecības iestāšanos;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Procoralan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir sirds ritma traucējumi (piemēram, neregulāra sirdsdarbība, sirdsklauves, stiprākas sāpes krūtīs) vai ilgstoša priekškambaru mirdzēšana (neregulāras sirdsdarbības veids) vai izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko dēvē par „pagarināta QT sindromu”;
- ja Jums ir tādi simptomi kā nogurums, reibonis vai elpas trūkums (tas var norādīt, ka Jūsu sirds darbojas pārāk lēni),
- ja Jums ir priekškambaru fibrilācijas simptomi (neparasti ātrs pulss miera stāvoklī (virs 110 sitieniem minūtē) vai neregulārs pulss bez redzama iemesla, kā dēļ to ir grūti izmērīt),
- ja Jums ir bijis insults (smadzeņu trieka),
- ja Jums ir viegli līdz mēreni pazemināts asinsspiediens,
- ja Jums ir nekontrolēts asinsspiediens, īpaši pēc asinsspiedienu samazinošās terapijas izmaiņām;
- ja Jums ir smaga sirds mazspēja vai sirds mazspēja ar izmaiņām EKG, ko dēvē par „Hisa kūlīša kājiņas blokādi”;
- ja Jums ir hroniska acs tīklenes slimība,
- ja Jums ir mēreni aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir smagas nieru slimības.

Ja kāds augšminētais punkts attiecas uz Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu pirms vai Procoralan lietošanas laikā.

Bērni

Procoralan nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Procoralan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pārliecinieties, vai esat pastāstījis savam ārstam, ja Jūs lietojat jebkuru no turpmāk minētajām zālēm, jo var būt nepieciešama Procoralan devas pielāgošana vai kontrole:

- flukonazols (pretsēnīšu līdzeklis)
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis)
- barbiturāti (miega traucējumu vai epilepsijas ārstēšanai)
- fenitoīns (epilepsijas ārstēšanai)
- *Hypericum perforatum* jeb divšķautņu asinszāle (augu preparāti depresijas ārstēšanai)

- QT intervālu pagarinošas zāles sirds ritma traucējumu vai citu stāvokļu ārstēšanai:
 - hinidīns, dizopiramīds, ibutilīds, sotalols, amiodarons (sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
 - bepridils (stenokardijas ārstēšanai)
 - specifiskas zāles trauksmes, šizofrēnijas vai citu psihožu ārstēšanai (tādi kā pimozīds, ziprasidons, sertindols)
 - pretmalārijas līdzekļi (tādi kā meflokvīns vai halofantrīns)
 - eritromicīns intravenozi (antibiotika)
 - pentamidīns (pretparazītu līdzeklis)
 - cisaprīds (pret gastro-ezofagālo refluksu)
- dažu veidu diurētiskie līdzekļi, kas var izraisīt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs, piemēram, furosemīds, hidrohlortiazīds, indapamīds (lieto tūskas, paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Procoralan kopā ar uzturu un dzērienu

Izvairieties no greipfrūtu sulas lietošanas uzturā Procoralan lietošanas laikā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Procoralan, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību (skatīt „Nelietojiet Procoralan šādos gadījumos”).

Ja Jūs esat grūtniece un esat lietojusi Procoralan, konsultējieties ar savu ārstu.

Nelietojiet Procoralan, ja Jums ir iespējama grūtniecība, izņemot gadījumā, ja izmantojat drošu kontracepcijas metodi (skatīt „Nelietojiet Procoralan šādos gadījumos”).

Nelietojiet Procoralan, ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt „Nelietojiet Procoralan šādos gadījumos”).

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat bērna barošanu ar krūti, konsultējieties ar ārstu, jo Procoralan lietošanas gadījumā barošana ar krūti jāpārtrauc.

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Procoralan var izsaukt pārejošus ar apgaismojumu saistītus redzes traucējumus (īslaicīgs gaismas uzplaisnījums redzes laukā, skatīt „Iespējamās blakusparādības”). Ja tas atgadās ar Jums, tad uzmanieties, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, īpaši brīžos, kad iespējamās pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas, sevišķi vadot transportlīdzekli naktī.

Procoralan satur laktozi

Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Procoralan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Procoralan jālieto ēdienreīzu laikā.

Ja Jums tiek ārstēta stabila stenokardija

Sākuma deva nedrīkst pārsniegt vienu Procoralan 5 mg tableti divas reizes dienā. Ja Jums joprojām ir stenokardijas simptomi un deva 5 mg divas reizes dienā ir labi panesama, devu var palielināt. Uzturošā deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg divas reizes dienā. Jūsu ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu. Parastā deva ir viena tablete no rīta un viena tablete vakarā. Dažos gadījumos (piemēram, ja esat gados vecāks cilvēks) ārsts Jums var parakstīt pusi devas, t.i., pusi no 5 mg Procoralan tabletes (atbilst 2,5 mg ivabradīna) no rīta un pusi no 5 mg tabletes vakarā.

Ja Jums tiek ārstēta hroniska sirds mazspēja

Parasti ieteicamā deva ir viena tablete Procoralan 5 mg divas reizes dienā, nepieciešamības gadījumā palielinot līdz vienai tabletei Procoralan 7,5 mg divas reizes dienā. Ārsts noteiks Jums piemērotu dozēšanas režīmu. Parastā deva ir viena tablete no rīta un viena tablete vakarā. Dažos gadījumos

(piemēram, ja esat gados vecāks), Jūsu ārsts devu var samazināt uz pusi, t.i, vienu pusi no Procoralan 5 mg tabletes (atbilstoši 2,5 mg ivabradīna) no rīta un vienu pusi no 5 mg tabletes vakarā.

Ja esat lietojis Procoralan vairāk nekā noteikts

Liela Procoralan deva var Jums izraisīt elpas trūkumu vai nogurumu pārmērīgas sirds ritma samazināšanās dēļ. Ja tā noticis, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Procoralan

Ja esat aizmirsis lietot Procoralan devu, nākamo devu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Uz tablešu blistera iespiests kalendārs palīdzēs Jums atcerēties, kad lietojāt iepriekšējo Procoralan tableti.

Ja pārtraucat lietot Procoralan

Tā kā stenokardijas vai hroniskas sirds mazspējas ārstēšana parasti ilgst dzīves garumā, Jums jāapspriežas ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums šķiet, ka Procoralan iedarbība ir pārāk spēcīga vai pārāk vāja, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tālāk minēto iespējamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

reti: var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

ļoti reti: var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem

nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Šo zāļu biežākās blakusparādības ir atkarīgas no devas un saistītas ar to darbības mehānismu:

Ļoti bieži

Ar gaismu saistīti redzes traucējumi (īslaicīgi gaismas uzplaisnījumi, ko visbiežāk izraisa pēkšņas gaismas intensitātes pārmaiņas). Tos var raksturot arī kā oreolu, krāsainu žilbināšanu, attēla sadalīšanos vai vairāku attēlu redzēšanu. Tie parasti rodas dažu pirmo terapijas mēnešu laikā, pēc tam tie var rasties atkārtoti un izzust ārstēšanas laikā vai pēc tās.

Bieži

Sirdsdarbības pārmaiņas (simptoms ir sirdsdarbības palēnināšanās). Tās īpaši rodas pirmajos 2 – 3 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Ziņots arī par citām blakusparādībām:

Bieži

Neregulāra strauja sirdsdarbība, izmainīta sirdspukstu sajūta, nekontrolēts asinsspiediens, galvassāpes, reibonis un neskaidra redze (migļaina redze).

Retāk

Sirdsklauves un papildu sirdspuksti, slikta dūša, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, griešanās sajūta (vertigo), apgrūtināta elpošana (elpas trūkums), muskuļu spazmas, laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas: augsts urīnskābes līmenis asinīs, pārmērīgs eozinofīlo leukocītu (balto asins šūnu paveids) skaits un palielināts kreatinīna (muskuļu sadalīšanās produkta) līmenis asinīs, ādas izsitumi,

angioedēma (piemēram, sejas, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai rīšana), zems asinsspiediens, samaņas zudums, noguruma sajūta, vājuma sajūta, izmaiņas sirds EKG pierakstā, redzes dubultošanās, redzes pavājināšanās.

Reti

Nātrene, nieze, ādas apsārtums, slikta pašsajūta.

Ļoti reti

Neregulāra sirdsdarbība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Procoralan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz” vai „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.


Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.


6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Procoralan satur

- Aktīvā viela ir ivabradīns (hidrohlorīda veidā).
Procoralan 5 mg: viena apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (atbilst 5,390 mg ivabradīna hidrohlorīda).
Procoralan 7,5 mg: viena apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (atbilst 8,085 mg ivabradīna hidrohlorīda).
- Citas sastāvdaļas tabletes kodolā ir laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E 470 B), kukurūzas ciete, maltodekstrīns, bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E 551) un tabletes apvalkā: hipromeloze (E 464), titāna dioksīds (E 171), makrogols 6000, glicerīns (E 422), magnija stearāts (E 470 B), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Procoralan ārējais izskats un iepakojums

Procoralan 5 mg tabletes ir oranži-dzeltenā krāsā, iegarenas, apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs, vienā pusē iegravēts „5” un  otrā pusē.

Procoralan 7,5 mg tabletes ir oranži-dzeltenā krāsā, trīsstūrveida, apvalkotas tabletes, kam vienā pusē iegravēts „7,5” un  otrā pusē.

Procoralan tabletes ir pieejamas kalendāra iepakojumos (alumīnija/PVH blisteros) pa 14, 28, 56, 84, 98, 100 vai 112 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Francija

Ražotājs:

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

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

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

un

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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 6750 2039

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījuma (*PASS*) gala ziņojumu attiecībā uz iepriekš minētajām zālēm, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Šo zāļu lietošanas pētījuma (*DUS*) rezultāti liecina par palielinātu zāļu aprakstā sniegto norādījumu ievērošanu laikā pēc riska mazināšanas pasākumiem (*post-RMM*), salīdzinot ar periodu pirms šiem pasākumiem (*pre-RMM*). Šāda palielināta norādījumu ievērošana konstatēta attiecībā uz visiem četriem pētītajiem kritērijiem. Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus par *PASS* pētījuma gala ziņojumu, *PRAC* uzskatīja, ka nepieciešams mainīt reģistrācijas nosacījumus.

CHMP piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par iepriekš minēto zāļu pētījumu rezultātiem, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars šīm zālēm ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP uzskata, ka nepieciešams mainīt iepriekš minēto zāļu reģistrācijas nosacījumus.