

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom: 63,91 mg laktoze monohidrata.

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).


Pomožna snov z znanim učinkom: 61,215 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA


filmsko obložena tableta

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete

Podolgovata, filmsko obložena tableta lososove barve z zarezo na obeh straneh in vrezano oznako "5" na eni ter  na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete

Trikotna, filmsko obložena tableta lososove barve z zarezo na obeh straneh in vrezano oznako "7.5" na eni ter  na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

Ivabradin je indiciran za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris pri odraslih s koronarno arterijsko boleznijo z normalnim sinusnim ritmom in srčno frekvenco ≥ 70 utripov na minuto. Ivabradin je indiciran:

- pri odraslih, pri katerih so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirani ali jih ne prenašajo,
- ali v kombinaciji z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih, ki ob optimalnem odmerku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta nimajo urejene bolezni.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Ivabradin je indiciran za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) s sistolično disfunkcijo pri bolnikih v sinusnem

ritmu, pri katerih je srčna frekvenca ≥ 75 utripov na minuto, v kombinaciji s standardno terapijo, vključno z zdravljenjem z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta oziroma tudi ko je zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za različna odmerjanja so na voljo filmsko obložene tablete, ki vsebujejo 5 mg in 7,5 mg ivabradina.

Simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris

Priporočljivo je, da se o uvedbi zdravljenja oz. povečanju odmerka odločate v skladu z razpoložljivimi zaporednimi meritvami srčne frekvence, EKG oz. 24-urnim ambulantnim spremljanjem.

Začetni odmerek ivabradina ne sme presegati 5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, mlajših od 75 let. Po treh do štirih tednih zdravljenja, če bolnik še vedno doživlja simptome, vendar dobro prenaša začetni odmerek, in če srčna frekvenca v mirovanju ostaja nad 60 utripov na minuto, lahko odmerek povečate na naslednji večji odmerek pri bolnikih, ki se zdravijo z 2,5 mg odmerkom dvakrat na dan oz. 5 mg odmerkom dvakrat na dan. Vzdrževalni odmerek ne sme presegati 7,5 mg dvakrat na dan.

Če se simptomi angine pectoris ne izboljšajo po 3 mesecih od uvedbe zdravljenja, morate zdravljenje z ivabradinom prekiniti.

O prekinitvi zdravljenja morate razmisliti tudi, če obstaja le omejen simptomatski odziv in kadar znižanje srčne frekvence v mirovanju po 3 mesecih ni klinično pomembno.

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če bolniki doživljajo simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, morate odmerek titrirati navzdol, vključno do najmanjšega odmerka 2,5 mg dvakrat na dan (eno polovico 5-mg tablete dvakrat na dan). Po zmanjšanju odmerka morate spremljati srčno frekvenco (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje morate prekiniti, če ostane srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali če simptomi bradikardije vztrajajo kljub zmanjšanju odmerka.

Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja

Zdravljenje lahko začnete le pri bolnikih s stabilnim srčnim popuščanjem. Priporočljivo je, da je lečeči zdravnik izkušen v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja.

Običajni priporočeni začetni odmerek ivabradina je 5 mg dvakrat na dan. Po dveh tednih zdravljenja lahko odmerek povečate na 7,5 mg dvakrat na dan, če srčna frekvenca med mirovanjem vztraja nad 60 utripov na minuto, ali zmanjšate na 2,5 mg dvakrat na dan (eno polovico 5-mg tablete dvakrat na dan), če je srčna frekvenca med mirovanjem vztrajno pod 50 utripov na minuto ali se pojavijo simptomi, povezani z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija. Če je srčna frekvenca med 50 in 60 utripov na minuto, je potrebno ohraniti odmerek 5 mg dvakrat na dan.

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če bolniki doživljajo simptome, povezane z bradikardijo, morate odmerek titrirati navzdol do naslednjega manjšega odmerka pri bolnikih, ki jemljejo 7,5 mg dvakrat dnevno ali 5 mg dvakrat dnevno. Če se srčna frekvenca med mirovanjem vztrajno povečuje nad 60 utripov na minuto, lahko odmerek titirate navzgor do naslednjega večjega odmerka pri bolnikih, ki jemljejo 2,5 mg dvakrat na dan ali 5 mg dvakrat na dan.

Zdravljenje morate prekiniti, če srčna frekvenca ostane pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih 75 ali več let, morate razmisliti o manjšem začetnem odmerku (2,5 mg dvakrat na dan, to je eno polovico 5-mg tablete dvakrat na dan), ki ga lahko nato povečate, če je potrebno.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro in očistkom kreatinina nad 15 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati

(glejte poglavje 5.2).

Za bolnike z očistkom kreatinina pod 15 ml/min ni podatkov. Pri predpisovanju ivabradina tovrstnim bolnikom morate biti torej previdni.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri predpisovanju ivabradina bolnikom z zmerno jetrno okvaro morate biti previdni. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je ivabradin kontraindiciran, saj ga pri njih niso proučevali in bi lahko pričakovali veliko povečanje sistemske izpostavljenosti (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivabradina pri zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Tablete morajo bolniki jemati peroralno dvakrat na dan, to je eno zjutraj in eno zvečer med obrokom (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- srčna frekvenca med mirovanjem pod 70 utripov na minuto pred zdravljenjem
- kardiogeni šok
- akutni miokardni infarkt
- huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)
- hudo jetrno popuščanje
- sindrom bolnega sinusnega vozla
- sinoatrijski blok
- nestabilno ali akutno srčno popuščanje
- odvisnost od srčnega spodbujevalnika (srčna frekvenca, ki jo narekuje izključno srčni spodbujevalnik)
- nestabilna angina pectoris
- atrioventrikularni blok 3. stopnje
- kombinacija z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidni antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon (glejte poglavji 4.5 in 5.2)
- kombinacija z verapamilom ali diltiazemom, zmernima zaviralcema citokroma P450 3A4, ki imata lastnosti zniževanja srčne frekvence (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost, dojenje in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljivih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Pomanjkanje koristi na klinične izide pri bolnikih s simptomatsko kronično angino pectoris

Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko zdravljenje kronične stabilne angine pectoris, ker nima koristi na srčno-žilne izide (npr. miokardni infarkt ali srčno-žilno smrt) (glejte poglavje 5.1).

Merjenje srčne frekvence

Glede na to, da lahko srčna frekvenca precej niha, morate razmisliti o zaporednem merjenju srčne frekvence, EKG in 24-urnem ambulantnem spremljanju, ko določate srčno frekvenco v mirovanju

pred uvedbo zdravljenja z ivabradinom ter pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin in pri katerih menite, da je potrebno titrirati odmerek. To velja tudi za bolnike z nizko srčno frekvenco, zlasti kadar se srčna frekvenca zniža pod 50 utripov na minuto, ali po zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4.2).

Srčne aritmije

Ivabradin ni učinkovit pri zdravljenju ali preprečevanju srčnih aritmij in verjetno izgubi učinkovitost ob pojavu tahiaritmij (na primer ventrikularne ali supraventrikularne tahikardije). Ivabradin torej ni priporočljiv pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo ali drugimi srčnimi aritmijami, ki motijo delovanje sinusnega vozla.

Bolniki, ki jemljejo ivabradin, imajo povečano tveganje za razvoj atrijske fibrilacije (glejte poglavje 4.8). Atrijska fibrilacija je bolj pogosta pri bolnikih, ki sočasno jemljejo amiodaron in močne antiaritmike skupine I. Pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin, je priporočljivo redno klinično spremljanje možnosti pojava atrijske fibrilacije (vztrajne ali paroksizmalne), kar mora vključevati tudi EKG, če je klinično indiciran (na primer pri bolnikih s poslabšanjem angine pectoris, palpitacijami, nerednim utripom).

Bolnike morate obvestiti o znakih in simptomih atrijske fibrilacije in jim svetovati, da v primeru njihovega pojava za pomoč prosijo svojega zdravnika.

Če se atrijska fibrilacija razvije med zdravljenjem, morate pazljivo pretehtati ravnovesje med koristmi in tveganji nadaljnega zdravljenja z ivabradinom.

Bolnike s kroničnim srčnim popuščanjem z motnjami intraventrikularne prevodnosti (levokračni blok, desnokračni blok) in prekatno dissinchronijo je potrebno pozorno spremljati.

Uporaba pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 2. stopnje

Ivabradin ni priporočljiv pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom 2. stopnje.

Uporaba pri bolnikih z nizko srčno frekvenco

Ivabradina ne smete uvajati pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem srčno frekvenco med mirovanjem pod 70 utripov na minuto (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem srčna frekvenca vztrajno znižuje pod 50 utripov na minuto med mirovanjem ali če imajo bolniki simptome, povezane z bradikardijo, kot so omotica, utrujenost ali hipotenzija, morate odmerek titrirati navzdol ali zdravljenje prekiniti, če srčna frekvenca pod 50 utripov na minuto ali simptomi bradikardije vztrajajo (glejte poglavje 4.2).

Kombinacija z zaviralci kalcijevih kanalčkov

Sočasno jemanje ivabradina s kalcijevimi antagonisti, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta verapamil in diltiazem, je kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri kombinaciji ivabradina z nitrati in dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti, kot je amlodipin, niso opažali težav z varnostjo. Dodatne učinkovitosti ivabradina v kombinaciji z dihidropiridinskimi kalcijevimi antagonisti niso zasledili (glejte poglavje 5.1).

Kronično srčno popuščanje

Srčno popuščanje naj bo stabilno, preden se odločite za zdravljenje z ivabradinom. Ivabradin je potrebno pri bolnikih s srčnim popuščanjem IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) uporabljati previdno, ker pri tej skupini bolnikov ni dovolj podatkov.

Možganska kap

Jemanje ivabradina takoj po možganski kapi ni priporočljivo, ker ni podatkov o tovrstnih stanjih.

Funkcija vida

Ivabradin vpliva na delovanje mrežnice. Ni dokazov, da bi imelo dolgotrajno zdravljenje z ivabradinom toksičen učinek na mrežnico (glejte poglavje 5.1). Če se pojavi kakršnokoli nepričakovano poslabšanje funkcije vida, razmislite o prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih s pigmentoznim retinitisom morate biti previdni.

Previdnostni ukrepi

Bolniki s hipotenzijo

Podatki pri bolnikih z blago do zmerno hipotenzijo so omejeni, zato morate pri njih ivabradin uporabljati previdno. Ivabradin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mm Hg) (glejte poglavje 4.3).

Atrijska fibrilacija - srčne aritmije

Ni dokazov o tveganju (prevelike) bradikardije ob vrnitvi na sinusni ritem pri sprožanju farmakološke kardioverzije pri bolnikih, ki jemljejo ivabradin. Toda ker ni obsežnejših podatkov, razmislite o neurgentni kardioverziji z enosmernim tokom v 24 urah po zadnjem odmerku ivabradina.

Uporaba pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo

Uporabi ivabradina se moramo izogibati pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo (glejte poglavje 4.5). Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce. Zniževanje srčne frekvence, ki ga povzroči ivabradin, lahko poslabša podaljšanje intervala QT, kar lahko povzroči hude aritmije, kot je *Torsade de pointes*.

Bolniki s hipertenzijo, ki potrebujejo spremembo zdravljenja zvišanega krvnega tlaka

V študiji SHIFT je imelo več bolnikov med zdravljenjem z ivabradinom obdobja zvišanega krvnega tlaka (7,1 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (6,1 %). Ta obdobja so največkrat sledila kmalu po spremembi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka, bila so prehodna in niso vplivala na učinek zdravljenja z ivabradinom. Kadar pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zdravljenih z ivabradinom, spremenite zdravljenje, je potrebno v primernem intervalu spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Ker tablete vsebujejo laktozo, tega zdravila ne smejo jemati bolniki z redkimi dednimi težavami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze ali galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Zdravila, ki podaljšujejo interval QT:

- srčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT (na primer kinidin, dizopiramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amjodaron)
- nesrčno-žilna zdravila, ki podaljšujejo interval QT (na primer pimozid, ziprazidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, eritromicin intravensko)

Sočasni uporabi srčno-žilnih in nesrčno-žilnih zdravil, ki podaljšujejo interval QT, se morate ob ivabradinu izogibati, saj se podaljšanje intervala QT lahko poslabša z zniževanjem srčne frekvence. Če se kombinacija zdi potrebna, morate pozorno spremljati srce (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Diuretiki, ki povzročijo izgubo kalija (tiazidni diuretiki in diuretiki zanke): hipokaliemija lahko poveča tveganje za aritmijo. Ivabradin lahko povzroči bradikardijo, posledična kombinacija hipokaliemije in bradikardije pa je dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebno pri bolnikih, ki imajo prirojeni sindrom podaljšanega intervala QT ali jemljejo zdravila, ki ga podaljšujejo.

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin se presnavlja samo preko citokroma P450 3A4 in je njegov zelo blag zaviralec. Dokazali so, da ivabradin ne vpliva na presnovo drugih substratov citokroma P450 3A4 in njihove koncentracije v plazmi (blagih, zmernih in močnih zaviralcev). Zaviralci in spodbujevalci citokroma P450 3A4 lahko medsebojno delujejo z ivabradinom ter klinično signifikantno vplivajo na njegovo presnovo in farmakokinetiko. Študije o medsebojnih delovanjih z zdravili so pokazale, da zaviralci citokroma P450 3A4 povečujejo koncentracijo ivabradina v plazmi, medtem ko jo spodbujevalci zmanjšujejo. Povečana koncentracija ivabradina v plazmi je lahko povezana s tveganjem prevelike bradikardije (glejte poglavje 4.4).

Kontraindikacije za sočasno jemanje

Sočasno jemanje močnih zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol), makrolidnimi antibiotiki (klaritromicin, eritromicin peroralno, josamicin, telitromicin), zaviralci proteaze virusa HIV (nelfinavir, ritonavir) in nefazodon, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Močna zaviralca citokroma P450 3A4 ketokonazol (200 mg enkrat na dan) in josamicin (1 g dvakrat na dan) sta povečala srednjo izpostavljenost ivabradinu v plazmi za 7- do 8-krat.

Zmerni zaviralci citokroma P450 3A4: specifične študije o medsebojnih delovanjih pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so pokazale, da je kombinacija ivabradina z zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, kot sta diltiazem ali verapamil, povečala izpostavljenost ivabradinu (2- do 3-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC)) ter dodatno znižala srčno frekvenco za 5 utripov na minuto. Sočasno jemanje ivabradina s tovrstnimi zdravili je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno jemanje ni priporočljivo

Grenivkin sok: izpostavljenost ivabradinu se je 2-kratno povečala po sočasnem jemanju z grenivkinim sokom. Uživanje grenivkinega soka se je torej treba izogibati.

Sočasno jemanje ob previdnostnih ukrepih

- Zmerni zaviralci citokroma P450 3A4: o sočasnem jemanju ivabradina z drugimi zmernimi zaviralci citokroma P450 3A4 (na primer flukonazolom) se lahko odločate ob začetnem odmerku 2,5 mg dvakrat na dan in če je srčna frekvenca med mirovanjem nad 70 utripov na minuto, ob spremljanju srčne frekvence.
- Spodbujevalci citokroma P450 3A4: spodbujevalci citokroma P450 3A4 (na primer rifampicin, barbiturati, fenitoin, *Hypericum perforatum* [šentjanževka]) lahko zmanjšujejo izpostavljenost ivabradinu in njegovo aktivnost. Sočasno jemanje zdravil, ki spodbujajo citokrom P450 3A4, lahko zahteva prilagajanje odmerka ivabradina. Opazili so, da kombinacija ivabradina 10 mg dvakrat na dan s šentjanževko zmanjšuje njegovo površino pod krivuljo (AUC) za polovico. Uživanje šentjanževke morate med zdravljenjem z ivabradinom omejiti.

Drugo sočasno jemanje

Specifične študije o medsebojnih delovanjih z zdravili niso pokazale klinično signifikantnega učinka naslednjih zdravil na farmakokinetiko in farmakodinamiko ivabradina: zaviralcev protonske črpalke (omeprazola, lansoprazola), sildenafil, zaviralcev hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze (simvastatina), dihidropiridinskih kalcijevih antagonistov (amlodipina, lacidipina), digoksina in varfarina. Poleg tega ivabradin ni imel klinično signifikantnega učinka na farmakokinetiko simvastatina, amlodipina in lacidipina, na farmakokinetiko ter farmakodinamiko digoksina in varfarina ter na farmakodinamiko aspirina.

V ključnih kliničnih študijah III. faze so naslednja zdravila rutinsko kombinirali z ivabradinom, ne da bi opazili težave z varnostjo: zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist angiotenzina II, antagonist adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki, antagonist aldosterona, kratko in dolgodelujoči nitrati, zaviralci hidrosimetilglutaril koencim A (HMG CoA) reduktaze, fibrati, zaviralci protonske črpalke, peroralni antidiabetiki, aspirin ter druga antitrombotična zdravila.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo v času zdravljenja uporabljati zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi ivabradina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Te študije so pokazale embriotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje pri ljudeh ni znano, zato je ivabradin kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da se ivabradin izloča v materino mleko. Ivabradin je torej kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Ženske, ki potrebujejo zdravljenje z ivabradinom, naj prenehajo z dojenjem ter izberejo drug način hranjenja otroka.

Plodnost

Študije na podganah niso pokazale učinka na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri zdravih prostovoljcih so izvedli specifično študijo o možnem učinku ivabradina na sposobnost vožnje in niso zasledili, da bi se spremenila. V obdobju trženja zdravila pa so poročali o primerih zmanjšane sposobnosti vožnje zaradi simptomov motenj vida. Ivabradin lahko povzroča prehodne pojave svetlikanja, ki zajemajo predvsem fosfene (glejte poglavje 4.8). Možen nastanek tovrstnih pojavov svetlikanja morate upoštevati pri vožnji ali upravljanju s stroji v pogojih, kjer se lahko nenadno spreminja jakost svetlobe, zlasti med vožnjo ponoči.

Ivabradin nima vpliva na sposobnost upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ivabradin so proučevali v kliničnih študijah, ki so vključile skoraj 45.000 bolnikov.

Najpogostnejši neželeni učinki ob ivabradinu, pojavi svetlikanja (fosfeni) in bradikardija, so odvisni od odmerka in povezani s farmakološkim delovanjem zdravila.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so razvrščeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razred organskega sistema	Pogostnost	Sprejeti izraz
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	eozinofilija
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hiperurikemija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, večinoma v prvem mesecu zdravljenja
	občasni*	omotica, možno zaradi bradikardije
		sinkopa, možno zaradi bradikardije

Očesne bolezni	zelo pogosti	pojavi svetlikanja (fosfeni)
	pogosti	zamegljen vid
	občasni*	diplopija
		okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	vertoglavica
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija
		atrioventrikularni blok 1. stopnje (podaljšan interval PQ elektrokardiograma)
		ventrikularne ekstrasistole
		atrijska fibrilacija
	občasni	palpitacije, supraventrikularne ekstrasistole
zelo redki	AV blok 2. stopnje, AV blok 3. stopnje	
		sindrom bolnega sinusnega vozla
Žilne bolezni	pogosti	nenadzorovan krvni tlak
	občasni*	hipotenzija, možno zaradi bradikardije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	dispneja
Bolezni prebavil	občasni	slabost
		zaprtje
		diareja
		bolečina v trebuhu*
Bolezni kože in podkožja	občasni*	angioedem
		izpuščaj
	redki*	eritem
		srbenje
		urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	mišični spazmi
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni*	astenija, možno zaradi bradikardije
	redki*	utrujenost, možno zaradi bradikardije
Preiskave	občasni	občutek slabosti, možno zaradi bradikardije
		povečanje kreatinina v krvi
		podaljšanje intervala QT na EKG

*Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih študij

Opis izbranih neželenih učinkov

O pojavi svetlikanja (fosfenih) so poročali pri 14,5 % bolnikov, opisujejo pa jih kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja. Običajno jih sprožajo nenadna nihanja jakosti svetlobe. Fosfene lahko opišemo tudi kot svetle kolobarje, razgradnje slike (stroboskopski ali kalejdoskopski učinki), obarvane svetle luči ali pomnožene slike (vztrajnost mrežnice). Fosfeni se večinoma pojavljajo v prvih dveh mesecih zdravljenja in nato se lahko večkrat ponovijo. Fosfeni so bili na splošno blage do zmerne jakosti. Vsi fosfeni so ponehali med zdravljenjem ali po njem, in sicer večina med zdravljenjem (77,5 %). Manj kot 1 % bolnikov je zaradi fosfenov spremenilo svojo vsakdanjo rutino ali prekinilo zdravljenje.

O bradikardiji so poročali pri 3,3 % bolnikov, zlasti v prvih 2 do 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. 0,5 % bolnikov je doživelo hudo bradikardijo s 40 utripi na minuto ali manj.

V študiji SIGNIFY so opažali atrijsko fibrilacijo pri 5,3 % bolnikov, ki so jemali ivabradin, v primerjavi s 3,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V združeni analizi vseh dvojno slepih nadzorovanih kliničnih preskušanj II. ali III. faze, ki so trajale najmanj 3 mesece in v katere je bilo vključenih več kot 40.000 bolnikov, je bila pojavnost atrijske fibrilacije 4,86% pri bolnikih, ki so

jemali ivabradin v primerjavi s 4,08% pojavnostjo v kontrolni skupini, kar ustreza razmerju tveganja 1,26, 95% IZ [1,15-1,39].

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Preveliko odmerjanje lahko privede do hude in podaljšane bradikardije (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje

Bolnike s hudo bradikardijo morate zdraviti simptomatsko v specializiranem okolju. Če imajo bolniki bradikardijo s slabim hemodinamičnim prenašanjem, razmislite o simptomatskem zdravljenju, vključno z intravenskimi spodbujevalci receptorjev beta, kot je izoprenalin. Če je potrebno, lahko uvedete začasno električno spodbujanje srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, druga zdravila za bolezni srca, oznaka ATC: C01EB17

Mehanizem delovanja

Ivabradin je specifično zdravilo za zniževanje srčne frekvence, ki deluje s selektivnim in specifičnim zaviranjem frekvenčno urejevalnega toka I_f v srcu, ki ureja spontano diastolično depolarizacijo v sinusnem vozlu in srčno frekvenco. Učinki v srcu so specifični za sinusni vozle, brez delovanja na čase intraatrijskega, atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja, ali na kontraktilnost miokarda ali repolarizacijo prekatov.

Ivabradin lahko medsebojno deluje tudi z mrežničnim tokom I_h , ki je zelo podoben srčnemu I_f . Sodeluje v časovni ločljivosti vidnega sistema s skrajšanjem odziva mrežnice na močne svetlobne dražljaje. V sprožilnih okoliščinah (na primer ob hitrih spremembah svetlosti) je delno zaviranje I_h ob ivabradinu osnova za pojave svetlikanja, ki jih lahko občasno opažajo bolniki. Pojave svetlikanja (fosfene) opisujejo kot prehodno povečanje svetlosti na omejenem področju vidnega polja (glejte poglavje 4.8).

Farmakodinamski učinki

Poglavitna farmakološka lastnost ivabradina pri ljudeh je specifično od odmerka odvisno zniževanje srčne frekvence. Analiza znižanja srčne frekvence ob odmerkih do 20 mg dvakrat na dan kaže na težnjo, da učinek doseže plato, kar je skladno z zmanjšanim tveganjem hude bradikardije pod 40 utripov na minuto (glejte poglavje 4.8).

Ob običajnih priporočenih odmerkih znižanje srčne frekvence znaša približno 10 utripov na minuto med mirovanjem in vadbo. Tako se zmanjšuje delo srca in poraba kisika v miokardu. Ivabradin ne vpliva na znotrarsrčno prevajanje, kontraktilnost (ni negativnega inotropnega učinka) ali repolarizacijo prekatov:

- v kliničnih elektrofizioloških študijah ivabradin ni vplival na čase atrioventrikularnega ali intraventrikularnega prevajanja ali na interval QT s popravkom;
- pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata (iztisnim deležem levega prekata med 30 in 45 %) ivabradin ni imel nobenih škodljivih učinkov na iztisni delež levega prekata.

Klinična učinkovitost in varnost

Antianginozno in antiishemično učinkovitost ivabradina so proučevali v petih dvojno slepih randomiziranih študijah (treh v primerjavi s placebom ter po eni z atenololom in amlodipinom). Skupno so zajele 4111 bolnikov s kronično stabilno angino pectoris, od katerih jih je 2617 jemalo ivabradin.

Ivabradin 5 mg dvakrat na dan je bil dokazano učinkovit glede parametrov obremenitvenega testa po 3 do 4 tednih zdravljenja. Učinkovitost so potrdili z odmerkom 7,5 mg dvakrat na dan. Večji koristni učinek od odmerka 5 mg dvakrat na dan so zlasti dokazali v referenčni kontrolirani študiji v primerjavi z atenololom: skupno trajanje vadbe v času najmanjšega učinka se je povečalo za približno 1 minuto po enem mesecu zdravljenja z odmerkom 5 mg dvakrat na dan in še nadalje izboljšalo za skoraj 25 sekund po dodatnem 3-mesečnem obdobju z obveznim titriranjem na 7,5 mg dvakrat na dan. V tej študiji so antianginozni in antiishemični učinek ivabradina potrdili pri bolnikih, starih 65 ali več let. Učinkovitost odmerkov 5 mg in 7,5 mg dvakrat na dan glede parametrov obremenitvenega testa (skupnega trajanja vadbe, časa do omejujoče angine, časa do nastopa angine in časa do 1-mm depresije segmenta ST) je bila dosledna v vseh študijah ter povezana z zmanjšanjem števila anginoznih napadov za približno 70 %. Režim odmerjanja ivabradina dvakrat na dan je omogočal enakomerno učinkovitost vseh 24 ur.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 889 bolnikih, ki so ivabradin jemali poleg atenolola 50 mg enkrat na dan, je ivabradin dodatno deloval na vse parametre obremenitvenega testa v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju).

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 725 bolnikih ivabradin kot dodatek amlodipinu 10 mg enkrat na dan ni pokazal dodatne učinkovitosti v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju), medtem ko so v času največjega učinka (3 do 4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 1.277 bolnikih je ivabradin kot dodatek amlodipinu 5 mg enkrat na dan ali nifedipinu GITS (gastrointestinalni terapevtski sistem) 30 mg enkrat na dan v času najmanjšega učinka (12 ur po peroralnem jemanju) med 6-tedenskim zdravljenjem (razmerje obetov = 1,3; 95% interval zaupanja [1,0–1,7]; $p = 0,012$) dokazal statistično značilno dodatno učinkovitost pri odzivu na zdravljenje (definiranem kot zmanjšanje za najmanj 3 napade angine pectoris na teden in/ali podaljšanje časa do 1-mm depresije segmenta ST za najmanj 60 s med obremenitvenim testiranjem (ETT) hoje po tekočem traku). Ivabradin ni pokazal dodatne učinkovitosti na sekundarne končne izide parametrov obremenitvenega testiranja v času najmanjšega učinka, medtem ko so v času največjega učinka (3–4 ure po peroralnem jemanju) dodatno učinkovitost zasledili.

Učinkovitost ivabradina se je v študijah o učinkovitosti v celoti ohranjala med 3- ali 4-mesečnim zdravljenjem. Ni bilo dokazov, da bi med zdravljenjem nastajala farmakološka toleranca (zmanjšanje učinkovitosti) ali o povratnem učinku po nenadni prekinitvi zdravljenja. Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina je bil povezan z znižanjem srčne frekvenca, odvisnim od odmerka ter s signifikantnim zmanjšanjem dvojnega produkta (srčna frekvenca x sistolični krvni tlak) med mirovanjem in vadbo. Učinek na krvni tlak in periferni žilni upor je bil majhen in klinično nesignifikanten.

Pri bolnikih, ki so ivabradin jemali najmanj 1 leto, so dokazali vztrajno znižanje srčne frekvenca ($n = 713$). Vpliva na presnovo glukoze ali lipidov niso opazili.

Antianginozni in antiishemični učinek ivabradina se je ohranjal pri bolnikih s sladkorno boleznijo ($n = 457$) s podobnim profilom varnosti kot pri celotni populaciji.

Obsežna študija o izidih BEAUTIFUL je zajela 10.917 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in

disfunkcijo levega prekata (iztisni delež levega prekata < 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje, kar je pri 86,9 % bolnikov pomenilo antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti, hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta in hospitalizacije zaradi novonastalega srčnega popuščanja ali njegovega poslabšanja. Študija ni pokazala razlik v stopnji poglavitnega sestavljenega izida med ivabradinom in placebo (sorazmerno tveganje ivabradin : placebo 1,00; $p = 0,945$). V *post-hoc* podskupini bolnikov, ki so ob naključni razvrstitvi imeli simptomatsko angino pectoris ($n = 1507$), niso zaznali signala o varnosti glede srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi akutnega miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja (ivabradin 12,0 %, placebo 15,5 %, $p = 0,05$).

Obsežna študija o izidih SIGNIFY je zajela 19.102 bolnikov s koronarno arterijsko boleznijo in brez kliničnega srčnega popuščanja (iztisni delež levega prekata > 40 %), ki so že prejeli optimalno osnovno zdravljenje. V študiji so uporabili shemo zdravljenja z odmerkom, ki je bil večji od odobrenega odmerjanja (začetni odmerek 7,5 mg dvakrat na dan (5 mg dvakrat na dan pri bolnikih, starih ≥ 75 let) in povečanje odmerka do 10 mg dvakrat na dan). Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljen izid srčno-žilne umrljivosti ali neusodnega miokardnega infarkta. Študija ni pokazala razlik v stopnji primarnega sestavljenega končnega izida med skupino, ki je jemala ivabradin, in skupino, ki je jemala placebo (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,08; $p = 0,197$). O bradikardiji so poročali pri 17,9 % bolnikov, ki so jemali ivabradin (2,1 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo). Verapamil, diltiazem ali močne zaviralce citokroma P450 3A4 je med spremljanjem prejelo 7,1 % bolnikov.

Majhno statistično značilno povečanje za primarni sestavljeni končni izid so opažali pri vnaprej določeni podskupini bolnikov z angino pectoris II. ali višjega razreda v izhodišču glede na oceno kanadskega srčno-žilnega združenja (CCS) ($n = 12.049$) (letna stopnja 3,4 % v primerjavi z 2,9%, relativno tveganje ivabradin : placebo 1,18, $p = 0,018$), vendar ne v podskupini skupne populacije bolnikov z angino pectoris iz razreda $\geq I$ ($n = 14.286$) (relativno tveganje ivabradin : placebo 1,11, $p = 0,110$) glede na oceno CCS.

Z uporabo odmerka, ki je bil večji kot odobreni odmerek, v študiji niso povsem pojasnili omenjenih ugotovitev.

Študija SHIFT je bila obsežno multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebo nadzorovano preskušanje izida, ki je zajelo 6505 odraslih bolnikov s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem (≥ 4 tedne) II. do IV. razreda po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA) z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (LVEF ≤ 35 %) in srčno frekvenco v mirovanju ≥ 70 utripov na minuto.

Bolniki so prejeli standardno zdravljenje, ki je vključevalo antagonist adrenergičnih receptorjev beta (89 %), zaviralce ACE in/ali antagonist angiotenzina II (91 %), diuretike (83 %) in antagonist aldosterona (60 %). V skupini, ki je jemala ivabradin, je 67 % bolnikov prejelo 7,5 mg dvakrat na dan. Mediana trajanja spremljanja je bila 22,9 mesecev. Zdravljenje z ivabradinom je bilo povezano s povprečnim znižanjem srčne frekvence za 15 utripov na minuto od izhodiščne vrednosti 80 utripov na minuto. Razlika v srčni frekvenci med skupino z ivabradinom in skupino s placebo je bila 10,8 utripov na minuto v 28 dneh, 9,1 utripov na minuto v 12 mesecih in 8,3 utripov na minuto v 24 mesecih.

Študija je dokazala klinično in statistično značilno relativno zmanjšanje tveganja za 18 % za primarni končni izid, sestavljen iz srčno-žilne umrljivosti in hospitalizacije zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (razmerje tveganja: 0,82, 95 % interval zaupanja [0,75;0,90] - $p < 0,0001$), vidnega po 3 mesecih po začetku zdravljenja. Absolutno zmanjšanje tveganja je bilo 4,2 %. Rezultat končnega izida je izmerjen predvsem na podlagi izidov srčnega popuščanja, hospitalizacij zaradi poslabšanj srčnega popuščanja (absolutno zmanjšanje tveganja za 4,7 %) in umrljivosti zaradi srčnega popuščanja (absolutno zmanjšanje tveganja za 1,1 %).

Učinek zdravljenja na primarni sestavljeni končni izid, njegove komponente in sekundarne končne izide

	ivabradin (N=3241) n (%)	placebo (N=3264) n (%)	razmerje tveganja [95 % interval zaupanja]	p-vrednost
Primarni sestavljeni končni izid	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Komponente sestavljenega končnega izida:				
- srčno-žilna smrt	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizacija zaradi poslabšanja srčnega popuščenja	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Drugi sekundarni končni izidi:				
- smrt zaradi različnih vzrokov	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- smrt zaradi odpovedi srca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitalizacija zaradi kateregakoli vzroka	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizacija zaradi srčno-žilnega vzroka	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Zmanjšanje primarnega končnega izida je bilo opaženo vedno neodvisno od spola, funkcijskega razreda NYHA, srčnega popuščenja ishemičnega ali neishemičnega izvora in diabetesa ali hipertenzije v anamnezi.

V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto ($n=4150$) je bilo opazno večje zmanjšanje primarnega končnega izida za 24 % (razmerje tveganja: 0,76, 95 % interval zaupanja [0,68; 0,85] – $p<0,0001$) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno z umrljivostjo zaradi različnih vzrokov (razmerje tveganja: 0,83, 95 % interval zaupanja [0,72; 0,96] – $p=0,0109$) in srčno-žilno umrljivostjo (razmerje tveganja: 0,83, 95 % interval zaupanja [0,71; 0,97] – $p=0,0166$). Pri tej skupini bolnikov je bil varnostni profil ivabradina v skladu s tistim pri celotni populaciji bolnikov.

Znaten učinek je bil opažen pri primarnem sestavljenem izidu v celotni skupini bolnikov, ki je prejela antagonist adrenergičnih receptorjev beta (razmerje tveganja: 0,85, 95 % interval zaupanja [0,76; 0,94]). V podskupini bolnikov s srčno frekvenco ≥ 75 utripov na minuto zdravljenih s priporočenim ciljnim odmerkom antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ni bilo opažene statistično značilne koristi glede primarnega sestavljenega končnega izida (razmerje tveganja: 0,97, 95 % interval zaupanja [0,74; 1,28]) in drugih sekundarnih končnih izidov, vključno s hospitalizacijo zaradi poslabšanja srčnega popuščenja (razmerje tveganja: 0,79, 95 % interval zaupanja [0,56; 1,10]) ali umrljivosti zaradi srčnega popuščenja (razmerje tveganja: 0,69, 95 % [0,31; 1,53]).

Pri razredu NYHA v zadnji zabeleženi vrednosti je bilo značilno izboljšanje, 887 (28 %) bolnikom, zdravljenih z ivabradinom, se je stanje izboljšalo v primerjavi z izboljšanjem pri 776 (24 %) bolnikih, ki so prejeli placebo ($p=0,001$).

Podatki, ki so bili v randomizirani, s placebom nadzorovani študiji s 97 bolniki zbrani med specifičnimi oftalmološkimi preiskavami, namenjenimi dokumentiranju delovanja paličic in čepkov ter ascendentnih vidnih poti (kot so elektrokardiogram, statična in kinetična perimetrija, preiskava barvnega vida in ostrine vida), niso pokazali toksičnih učinkov na mrežnico pri bolnikih, ki so 3 leta prejeli ivabradin za zdravljenje kronične stabilne angine pectoris.

Pediatrična populacija

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je vključevala 116 pediatričnih

bolnikov (17 bolnikov, starih [6-12[mesecev, 36 bolnikov, starih [1-3[leta in 63 bolnikov, starih [3-18[let) s kroničnim srčnim popuščanjem in dilatirano kardiomiopatijo (DKM), ki so prejeli ivabradin poleg optimalnega osnovnega zdravljenja. 74 bolnikov je prejelo ivabradin (razmerje 2:1).

Začetni odmerek ivabradina pri podskupini bolnikov, starih [6-12[mesecev, je bil 0,02 mg/kg dvakrat na dan, pri podskupini bolnikov, starih [1-3[leta, in bolnikov, starih [3-18[let, ki so tehtali manj kot 40 kg, je bil odmerek 0,05 mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3-18[let, ki so tehtali 40 kg ali več, pa je bil odmerek 2,5 mg dvakrat na dan. Odmerek je bil prilagojen glede na terapevtski odziv, pri čemer so bili najvišji odmerki 0,2 mg/kg dvakrat na dan oz. 0,3 mg/kg dvakrat na dan oz. 15 mg dvakrat na dan. V tej študiji so ivabradin dajali v obliki peroralne tekočine oz. tablet dvakrat na dan. Odrpta randomizirana navzkrižna študija z dvema periodama, v kateri je sodelovalo 24 odraslih zdravih prostovoljcev, je pokazala odsotnost farmakokinetičnih razlik med omenjenima dvema oblikama.

Znižanje srčne frekvenca za 20 % brez bradikardije so dosegli pri 69,9 % bolnikov iz skupine, ki je prejela ivabradin, v primerjavi znižanjem za 12,2 % v skupini, ki je prejela placebo med obdobjem povečevanja odmerka, ki je trajalo 2–8 tednov (razmerje obetov: E = 17,24, 95% IZ [5,91; 50,30]).

Povprečni odmerki ivabradina, s katerimi so dosegli 20% znižanje srčne frekvenca, so bili pri podskupini bolnikov, starih [1–3[leta, $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan, pri bolnikih, starih [3-18[let, ki so tehtali manj kot 40 kg, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dvakrat na dan ter pri bolnikih, starih [3–18[let, ki so tehtali 40 kg ali več, $4,1 \pm 2,2$ mg dvakrat na dan.

Pri bolnikih iz skupine, ki je prejela ivabradin, se je povprečni iztisni delež levega prekata v 12. mesecu zdravljenja povečal z 31, 8 % na 45,3 % v primerjavi s 35,4 % na 42,3 % v skupini, ki je prejela placebo. Funkcionalni razred NYHA se je izboljšal pri 37,7 % bolnikov, ki so prejeli ivabradin, v primerjavi s 25,0 % bolnikov iz skupine, ki je prejela placebo. Omenjeno izboljšanje ni bilo statistično značilno.

Po enem letu je bil varnostni profil v skladu s tistim pri odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Dolgoročni učinki ivabradina na rast, puberteto in splošen razvoj, kakor tudi dolgoročna učinkovitost terapije z ivabradinom za zmanjševanje srčno-žilne umrljivosti in umrljivosti v otroški dobi niso bili preučevani.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Procoralan za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje angine pektoris.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Procoralan za otroke od 0 do manj kot 6 mesecev starosti za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V fizioloških pogojih se ivabradin hitro sprošča iz tablet in je zelo topen v vodi (> 10 mg/ml).

Ivabradin je S-enantiomer in ni dokazov za njegovo biološko konverzijo *in vivo*. N-demetilirani derivat ivabradina so določili kot poglavitni aktivni presnovek pri ljudeh.

Absorpcija in biološka uporabnost

Ivabradin se po peroralnem jemanju hitro in skoraj v celoti absorbira ter doseže največjo koncentracijo v plazmi po približno 1 uri v pogojih na tešče. Absolutna biološka uporabnost filmsko obloženih tablet znaša okoli 40 % zaradi učinka prvega prehoda skozi črevesje in jetra.

Hrana je upočasnila absorpcijo za približno 1 uro in povečala izpostavljenost v plazmi za 20 do 30 %. Priporočljivo je jemanje tablet v času obrokov za zmanjšanje nihanj v izpostavljenosti med posameznimi bolniki (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Ivabradin se veže na beljakovine v plazmi v približno 70 % in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih znaša blizu 100 l. Največja koncentracija v plazmi po kroničnem jemanju priporočenega odmerka 5 mg dvakrat na dan je 22 ng/ml (koeficient variacije = 29 %). Povprečna koncentracija v plazmi znaša 10 ng/ml (koeficient variacije = 38 %) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Biotransformacija

Ivabradin se obširno presnavlja v jetrih in črevesju z oksidacijo samo prek citokroma P450 3A4. Poglavitni aktivni presnovek je N-demetilirani derivat (S 18982) z izpostavljenostjo, ki znaša približno 40 % tiste pri matični učinkovini. Presnova aktivnega presnovka prav tako zajema citokrom P450 3A4. Ivabradin ima majhno afiniteto za citokrom P450 3A4, ki ga ne spodbuja ali zavira klinično pomembno, zato ni verjetno, da bi vplival na presnovo substratov citokroma P450 3A4 ali njihovo koncentracijo v plazmi. Za razliko pa lahko močni zaviralci in spodbujevalci izrazito vplivajo na koncentracije ivabradina v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Ivabradin se izloča z glavno razpolovno dobo 2 uri (70 do 75 % površine pod krivuljo (AUC)) v plazmi in efektivno razpolovno dobo 11 ur. Skupni očistek znaša približno 400 ml/min in ledvični približno 70 ml/min. Izločanje presnovkov poteka v podobnem obsegu s fecesom in urinom. Približno 4 % peroralnega odmerka se izloča nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika ivabradina je linearna v razponu peroralnih odmerkov od 0,5 do 24 mg.

Posebne skupine bolnikov

- Starejši: med starejšimi (≥ 65 let) ali najstarejšimi (≥ 75 let) bolniki in celotno populacijo niso opazili razlik v farmakokinetiki (površini pod krivuljo (AUC) ter največji koncentraciji v plazmi) (glejte poglavje 4.2).
- Ledvična okvara: učinek ledvične okvare (očistek kreatinina od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiko ivabradina je minimalen, kar je povezano z majhnim prispevkom ledvičnega očistka (približno 20 %) k skupnemu izločanju tako ivabradina kot njegovega poglavitnega presnovka S 18982 (glejte poglavje 4.2).
- Jetrno popuščanje: pri bolnikih z blagim jetrnim popuščanjem (Child-Pughov seštevek do 7) je nevezana površina pod krivuljo (AUC) ivabradina in poglavitnega aktivnega presnovka za približno 20 % večja, kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. O bolnikih z zmernim jetrnim popuščanjem ni dovolj podatkov za postavljanje zaključkov. O bolnikih s hudim jetrnim popuščanjem podatkov ni (glejte poglavji 4.2 in 4.3).
- Pediatrična populacija: farmakokinetični profil ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podoben farmakokinetičnim lastnostim, ki so opisane pri odraslih bolnikih, ko se uporablja shema titriranja, ki temelji na starosti in telesni masi bolnika.

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Analiza razmerja med farmakokinetiko in farmakodinamiko je pokazala, da se srčna frekvenca znižuje skoraj linearno s povečevanjem koncentracije ivabradina in S 18982 v plazmi ob odmerkih do 15 do 20 mg dvakrat na dan. Ob večjih odmerkih znižanje srčne frekvence ni več sorazmerno s koncentracijo ivabradina v plazmi in kaže težnjo k doseganju platoja. Velika izpostavljenost ivabradinu, ki lahko nastaja ob jemanju ivabradina v kombinaciji z močnimi zaviralci citokroma P450 3A4, lahko povzroči preveliko znižanje srčne frekvence, medtem ko je ob zmernih zaviralcih citokroma P450 3A4 tovrstno tveganje zmanjšano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5). PK/PD razmerje ivabradina pri pediatričnih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, starih od 6 mesecev do manj kot 18 let, je podobno PK/PD razmerju, ki so ga opisali pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka ivabradina na plodnost pri samcih in samicah podgan. Ko so breje živali zdravili med organogenezo pri izpostavljenostih, ki so bile blizu terapevtskim odmerkom, so opazili večjo pojavnost fetusov s srčnimi napakami pri podganah in majhno število fetusov z ekto daktilijo pri zajcih.

Pri psih, ki so jim dajali ivabradin (v odmerkih 2, 7 ali 24 mg/kg/dan) eno leto, so opazili reverzibilne spremembe delovanja mrežnice, ki pa niso bile povezane z nobenimi poškodbami očesnih struktur. Ti podatki so skladni s farmakološkim učinkom ivabradina, povezanim z njegovim medsebojnim delovanjem z mrežničnimi hiperpolarizacijsko sproženimi tokovi I_h , ki si delijo obširno homologijo s srčnim frekvenčno urejevalnim tokom I_f .

Druge študije o dolgotrajnem večkratnem odmerjanju in kancerogenosti niso pokazale klinično relevantnih sprememb.

Ocena tveganja za okolje

Ocena tveganja za okolje za ivabradin je bila izvedena v skladu z Evropskimi smernicami glede ocene tveganja za okolje.

Zaključki teh ocen potrjujejo odsotnost tveganja ivabradina za okolje in da ivabradin ne predstavlja nevarnosti za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E 470 B)
koruzni škrob
maltodekstrin
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)

Filmska obloga

hipromeloza (E 464)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000
glicerol (E 422)
magnezijev stearat (E 470 B)
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/polivinil klorida, pakirani v kartonastih škatlah.

Velikosti pakiranj

Koledarska pakiranja, ki vsebujejo 14, 28, 56, 84, 98, 100 ali 112 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete
EU/1/05/316/008-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.10.2005
Datum zadnjega podaljšanja: 31.08.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete
ivabradin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,39 mg ivabradinijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
[28 filmsko obloženih tablet]
[56 filmsko obloženih tablet]
[84 filmsko obloženih tablet]
[98 filmsko obloženih tablet]
[100 filmsko obloženih tablet]
[112 filmsko obloženih tablet]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/316/001
[EU/1/05/316/002]
[EU/1/05/316/003]
[EU/1/05/316/004]
[EU/1/05/316/005]
[EU/1/05/316/006]
[EU/1/05/316/007]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCORALAN 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Procoralan 5 mg filmsko obložene tablete
ivabradin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Okrajšave za dni v tednu

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SO
NE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete
ivabradin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
[28 filmsko obloženih tablet]
[56 filmsko obloženih tablet]
[84 filmsko obloženih tablet]
[98 filmsko obloženih tablet]
[100 filmsko obloženih tablet]
[112 filmsko obloženih tablet]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/316/008
[EU/1/05/316/009]
[EU/1/05/316/010]
[EU/1/05/316/011]
[EU/1/05/316/012]
[EU/1/05/316/013]
[EU/1/05/316/014]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PROCORALAN 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Procoralan 7,5 mg filmsko obložene tablete
ivabradin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Les Laboratoires Servier

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Okrajšave za dni v tednu

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SO
NE

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Procoralan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Procoralan
3. Kako jemati zdravilo Procoralan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Procoralan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Procoralan in za kaj ga uporabljamo

Procoralan (ivabradin) je zdravilo za srce, namenjeno za zdravljenje:

- simptomatske stabilne angine pectoris (bolezen, ki povzroča bolečine v prsih) pri odraslih bolnikih, ki imajo srčno frekvenco višjo ali enako 70 utripom na minuto. Uporablja se pri odraslih bolnikih, ki ne prenašajo ali ne morejo jemati zdravil za srce, imenovanih antagonist receptorjev beta. Uporablja se tudi v kombinaciji z antagonist receptorjev beta pri odraslih bolnikih, ki z antagonistom receptorjev beta nimajo popolnoma nadzorovanega stanja.
- odraslih bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem in srčnim utripom višjim ali enakim 75 utripom na minuto. Uporablja se v kombinaciji z običajnim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem z antagonist receptorjev beta oziroma ko je zdravljenje z antagonist receptorjev beta kontraindicirano ali ga bolnik ne prenaša dobro.

O stabilni angini pectoris (običajno imenovani "angina pectoris"):

Stabilna angina pectoris je bolezen srca, ki nastaja, ko srce ne dobiva dovolj kisika. Običajno se pojavlja med 40. in 50. letom starosti. Najpogostejši simptom angine pectoris je bolečina ali neugodje v prsih. Angina pectoris se verjetneje pojavlja v položajih, kadar srce utripa hitreje, na primer med vadbo, ob razburjenosti, izpostavljenosti mrazu ali po jedi. Tovrstno povečanje srčne frekvence lahko pri bolnikih z angino pectoris povzroča bolečine v prsih.

O kroničnem srčnem popuščanju:

Kronično srčno popuščanje je srčna bolezen, ki se pojavi, ko srce ne zmore črpati zadostne količine krvi ostalim delom telesa. Najpogostejši simptomi srčnega popuščanja vključujejo zasoplost, slabotnost, utrujenost in otekanje gležnjev.

Kako deluje zdravilo Procoralan?

Procoralan deluje predvsem tako, da znižuje srčno frekvenco za nekaj utripov na minuto. Tako zmanjšuje potrebo srca po kisiku, zlasti v položajih, ko so anginozni napadi verjetnejši. Na ta način Procoralan pripomore k nadzoru in zmanjševanju anginoznih napadov. Hitrejši srčni utrip pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem škodljivo vpliva na delovanje srca in življenjsko prognozo. Specifičen učinek ivabradina na znižanje hitrosti srčnega utripa pomaga

izboljšati delovanje srca ter življenjsko prognozo pri teh bolnikih.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Procoralan

Ne jemljite zdravila Procoralan

- če ste alergični na ivabradin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če je vaša srčna frekvenca med mirovanjem pred zdravljenjem prepočasna (manj kot 70 utripov na minuto);
- če imate kardiogeni šok (bolezen srca, ki zahteva zdravljenje v bolnišnici);
- če imate motnje srčnega ritma;
- če imate miokardni infarkt;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- če imate nestabilno angino pectoris (hudo obliko, pri kateri se bolečine v prsih pojavljajo zelo pogosto, med naporom ali brez njega);
- če imate srčno popuščanje, ki se je pred kratkim poslabšalo;
- če vam srčni utrip narekuje izključno vaš srčni spodbujevalnik;
- če imate hude težave z jetri;
- če že jemljete zdravila proti glivičnim okužbam (na primer ketokonazol, itraconazol), makrolidne antibiotike (na primer josamicin, klaritromicin, telitromicin ali eritromicin peroralno), zdravila proti okužbam z virusom HIV (na primer nelfinavir, ritonavir) ali nefazodon (zdravilo proti depresiji) ali diltiazem, verapamil (uporabljata se za zniževanje krvnega tlaka oz. zdravljenje angine pectoris);
- če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcije;
- če ste noseči ali želite zanositi;
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Procoralan se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate motnje srčnega ritma (kot so nepravilen srčni utrip, palpitacije, povečana bolečina v prsih), vztrajno atrijsko fibrilacijo (vrsto nerednega srčnega utripa) ali nepravilnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje 'podaljšan interval QT';
- če opazate simptome, kot so utrujenost, vrtoglavost ali zasoplost (to bi lahko pomenilo, da se vaše srce preveč upočasnjuje);
- če imate simptome atrijske fibrilacije (nenavadno visok srčni utrip v mirovanju (nad 110 utripov na minuto) ali brez posebnega vzroka nereden srčni utrip, ki ga je težko izmeriti);
- če ste nedavno imeli možgansko kap (možganski napad);
- če imate blago do zmerno znižan krvni tlak;
- če imate nenadzorovan krvni tlak, še posebno po zamenjavi zdravljenja zvišanega krvnega tlaka;
- če imate hudo srčno popuščanje ali srčno popuščanje z nepravilnostjo EKG, ki se imenuje 'kračni blok';
- če imate kronično bolezen mrežnice očesa;
- če imate zmerne težave z jetri;
- če imate hude težave z ledvicami.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se takoj pogovorite z zdravnikom pred jemanjem zdravila Procoralan ali med njim.

Otroci

Procoralan ni namenjen za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Procoralan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Vedno povejte zdravniku, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj je lahko potrebno prilagajanje

odmerka zdravila Procoralan ali spremljanje:

- flukonazol (zdravilo proti glivicam)
- rifampicin (antibiotik)
- barbiturate (proti nespečnosti ali epilepsiji)
- fenitoin (proti epilepsiji)
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji)
- zdravila proti motnjam srčnega ritma ali drugim stanjem, ki podaljšujejo interval QT:
 - kinidin, dizopiramid, ibutilid, sotalol, amjodaron (proti motnjam srčnega ritma)
 - bepridil (proti angini pektoris)
 - določene vrste zdravil proti tesnobi, shizofreniji ali drugim psihozam (kot so pimozid, ziprazidon, sertindol)
 - zdravila proti malariji (na primer meflokin ali halofantrin)
 - eritromicin v žilo (antibiotik)
 - pentamidin (zdravilo proti parazitom)
 - cisaprid (proti gastroezofagealnemu refluksu)
- nekatere vrste diuretikov, ki lahko povzročijo zmanjšanje vrednosti kalija v krvi, kot so furosemid, hidroklorotiazid, indapamid (ki se uporabljajo za zdravljenje edema, visokega krvnega tlaka).

Zdravilo Procoralan skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Procoralan se izogibajte uživanju grenivkinega soka.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Procoralan, če ste noseči ali če načrtujete nosečnost (glejte "Ne jemljite zdravila Procoralan").

Če ste noseči in ste jemali zdravilo Procoralan, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi ne smete jemati zdravila Procoralan, razen če uporabljate zanesljive kontracepcijske metode (glejte "Ne jemljite zdravila Procoralan").

Ne jemljite zdravila Procoralan, če dojite (glejte "Ne jemljite zdravila Procoralan"). Če dojite ali nameravate dojeti se posvetujte z zdravnikom, ker morate z dojenjem prekiniti, če jemljete zdravilo Procoralan.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Procoralan lahko povzročačasne vidne pojave svetlikanja (prehodno povečanje svetlosti v vidnem polju, glejte "Možni neželeni učinki"). Če se to zgodi vam, bodite previdni pri vožnji ali upravljanju strojev v času, ko bi lahko prihajalo do nenadnih sprememb jakosti svetlobe, zlasti ko vozite ponoči.

Zdravilo Procoralan vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate določenih vrst sladkorja, se posvetujte z njim, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Procoralan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Procoralan morate jemati med obrokom.

Če se zdravite zaradi stabilne angine pektoris

Začetni odmerek ne sme presežati ene tablete zdravila Procoralan 5 mg dvakrat na dan. Če imate še vedno prisotne simptome angine pektoris in če dobro prenašate 5 mg zdravila dvakrat na dan, se odmerek lahko poveča. Vzdrževalni odmerek ne sme presežati 7,5 mg dvakrat na dan. Pravi odmerek za vas bo določil zdravnik. Običajno odmerjanje je ena tableta zjutraj in ena zvečer. Nekaterim bolnikom (na primer, če ste starejši) lahko zdravnik predpiše polovični odmerek, se pravi eno

polovico 5 mg tablete (kar ustreza 2,5 mg ivabradina) zjutraj in eno polovico 5 mg tablete zvečer.

Če se zdravite zaradi kroničnega srčnega popuščanja

Običajen priporočljiv začetni odmerek je ena tableta zdravila Procoralan 5 mg dvakrat na dan, kar lahko povečate na eno tableto zdravila Procoralan 7,5 mg dvakrat na dan, če je potrebno. Pravi odmerek za vas bo določil zdravnik. Običajno odmerjanje je ena tableta zjutraj in ena tableta zvečer. Nekaterim bolnikom (na primer, če ste starejši) lahko zdravnik predpiše polovični odmerek, se pravi eno polovico 5 mg tablete (kar ustreza 2,5 mg ivabradina) zjutraj in eno polovico 5 mg tablete zvečer.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Procoralan, kot bi smeli

Velik odmerek zdravila Procoralan bi lahko povzročil zasoplost ali utrujenost, ker preveč upočasni srce. Če se to zgodi, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Procoralan

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Procoralan, vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

Koledar, ki je natisnjen na pretisnem omotu s tabletami, vam pomaga, da si zapomnite, kdaj ste nazadnje vzeli tableto zdravila Procoralan.

Če ste prenehali jemati zdravilo Procoralan

Ker je zdravljenje angine pektoris ali kroničnega srčnega popuščanja običajno doživljenjsko, se pred prenehanjem jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Če menite, da je učinek zdravila Procoralan premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost možnih spodaj navedenih neželenih učinkov je definirana z uporabo naslednjega dogovora:

zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

zelo redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

Najpogostejši neželeni učinki tega zdravila so odvisni od odmerka ter so povezani z njegovim mehanizmom delovanja:

Zelo pogosti:

Vidni pojavi svetlikanja (kratki trenutki povečane svetlosti, ki jih največkrat povzročajo nenadne spremembe jakosti svetlobe). Lahko jih opišemo tudi kot svetle kolobarje, obarvane bliske, razgradnjo slike ali pomnožene slike. Navadno se pojavijo v prvih dveh mesecih zdravljenja, nato se lahko občasno ponavljajo ter izginejo med ali po zdravljenju.

Pogosti:

Spremembe načina dela srca (simptom je znižana srčna frekvenca). Pojavljajo se predvsem v prvih 2 do 3 mesecih zdravljenja.

Poročali so tudi o drugih neželenih učinkih:

Pogosti:

Neredne, hitre kontrakcije srčne mišice, nenormalno zaznavanje srčnega utripa, nenadzorovan krvni tlak, glavobol, omotica in zamegljen vid (nejasen vid).

Občasni:

Palpitacije in dodatni srčni utripi, občutek slabosti (navzea), zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, občutek vrtoglavosti (vertigo), oteženo dihanje (dispneja), mišični spazmi (krči), spremembe laboratorijskih parametrov: visoke vrednosti sečne kisline v krvi, preveliko število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic) in povečanje kreatinina v krvi (razgradni produkt mišic), kožni izpuščaj, angioedem (kot je otečen obraz, jezik ali grlo, težave pri dihanju ali požiranju), nizek krvni tlak, omedlevica, občutek utrujenosti, občutek šibkosti, nepravilnosti v zapisu EKG srca, dvojni vid, okvara vida.

Redki:

Koprivnica, srbenje, rdečica kože, občutek slabosti.

Zelo redki:

Neenakomeren srčni utrip.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Procoralan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.


Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.


6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Procoralan

- Učinkovina je ivabradin (v obliki klorida).
Procoralan 5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ivabradina (kar ustreza 5,390 mg ivabradinijevega klorida).
Procoralan 7,5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,5 mg ivabradina (kar ustreza 8,085 mg ivabradinijevega klorida).
- Pomožne snovi so: laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E 470 B), koruzni škrob, maltodekstrin, brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551) v jedru tablete in hipromeloza (E 464), titanov dioksid (E 171), makrogol 6000, glicerol (E 422), magnezijev stearat (E 470 B), rumeni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172) v oblogi tablete.

Izgled zdravila Procoralan in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Procoralan 5 mg so lososove barve, podolgovate in filmsko obložene, z zarezo na obeh straneh in vrezano oznako "5" na eni ter  na drugi strani.

Tablete zdravila Procoralan 7,5 mg so lososove barve, trikotne in filmsko obložene, z zarezo na obeh straneh in vrezano oznako "7.5" na eni ter  na drugi strani.

Tablete so na voljo v koledarskih pakiranjih (pretisnih omotih Alu/PVC), ki vsebujejo 14, 28, 56, 84, 98, 100 ali 112 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

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

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

in

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 6638110

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 6750 2039

Magyarország

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni končnega poročila o zahtevani neintervencijski študiji PASS za zdravilo(a) zgoraj je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Rezultati te študije uporabe zdravila (DUS) so pokazali povečanje skladnosti s SmPC smernicami v obdobju po ukrepih zmanjševanja tveganja (RMM – Risk Minimisation Measures) v primerjavi z obdobjem pred RMM. To povečanje skladnosti je bilo izmerjeno za vsa štiri merila v študiji. Glede na razpoložljive podatke v zvezi s končnim poročilom o študiji PASS je PRAC menil, da so spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom utemeljene.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za zdravilo(a) zgoraj, odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem tega(teh) zdravil(a) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.