

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta

5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag:

63,91 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta

7,5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Ismert hatású segédanyag:

61,215 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta

Lazac színű, hosszúkás alakú (8,5 mm hosszú, 4,5 mm széles), mindkét oldalán bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „5”, a másik oldalán “S” bevéséssel.

A tablettá egyenlő adagokra osztható.

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta

Lazac színű, háromszög alakú (7 mm x 7 mm x 7 mm), filmtabletta egyik oldalán „7,5”, a másik oldalán “S” bevéséssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Krónikus stabil angina pectoris tüneti kezelése

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

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

## Krónikus szívelégtelenség kezelése

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

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

##### *Krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelése*

Ajánlatos, hogy a kezelés megkezdése vagy a dózis beállítása olyan helyen történjen, ahol lehetőség van a szívfrekvencia különböző módon történő ellenőrzésére, EKG vagy 24 órás ambuláns monitorozás elvégzésére. Az ivabradin kezdő dózisa nem haladhatja meg a napi kétszer 5 mg-ot 75 évesnél fiatalabb betegek esetében. Három-négyhetes kezelés után, amennyiben a betegnek továbbra is tünetei vannak, a kezdő adag jól tolerálható, és a nyugalmi szívfrekvencia 60/perc fölött marad, az adag megemelhető a következő nagyobb dózisa azoknál a betegeknél, akik naponta kétszer 2,5 mg-ot vagy kétszer 5 mg-ot szedtek. A fenntartó adag nem haladhatja meg a napi kétszer 7,5 mg-ot. Amennyiben az angina tünetei nem javulnak a kezelés megkezdését követő három hónapon belül, az ivabradin-kezelést meg kell szakítani.

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

Amennyiben a kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia tartósan 50/perc alá csökken, vagy a beteg bradycardiával összefüggő tüneteket észlel magán, például szédülést, fáradtságérzést vagy alacsony vérnyomást tapasztal, az adagot titrálással csökkenteni kell, beleértve a legkisebb, napi kétszer 2,5 mg-os dóziséig (fél 5 mg-os tabletta, naponta kétszer). A dóziscsökkentés után a szívfrekvenciát monitorozni kell (lásd 4.4 pont). A kezelést meg kell szakítani, ha tartósan fennáll az 50/percnél kisebb szívfrekvencia vagy a bradycardia tünetei az adag csökkentése ellenére sem múlnak el.

##### *Krónikus szívelégtelenség kezelése*

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

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

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

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

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

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

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

### *Vesekárosodás*

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

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

### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek ivabradin-kezelésekor óvatosan kell eljárni.

Ellenjavallt az ivabradin alkalmazása súlyos májkárosodásban, mivel ezt a betegpopulációt nem vizsgálták, és várhatóan jelentősen növekszik a gyógyszer szisztémás expozíciója (lásd 4.3 és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az ivabradin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

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

A krónikus, stabil angina pectoris tüneti kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

### Az alkalmazás módja

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

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

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

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

### Szívfrekvencia mérése

Mivel a szívfrekvencia jelentős ingadozást mutathat egy adott időszak során, az ivabradin-kezelés megkezdése előtt, illetve a már ivabradin-kezelés alatt álló betegek esetében a dózismódosítás felmerülésekor a nyugalmi szívfrekvencia meghatározása érdekében többszöri szívfrekvencia-mérésre, EKG-ra vagy 24 órás ambuláns monitorozásra van szükség. Ugyanez vonatkozik azokra a betegekre is, akiknek a szívfrekvenciája alacsony, különösen akkor, amikor a szívfrekvencia 50/perc alá esik, vagy dóziscsökkentés után (lásd 4.2 pont).

### Szívritmuszavarok

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

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

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

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

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

### Alkalmazás másodfokú AV-blokk esetén

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

### Alkalmazás alacsony szívfrekvencia esetén

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

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

### Kalciumcsatorna-blokkolókkal való kombináció

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

### Krónikus szívelégtelenség

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

## Stroke

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

## Látásképeség

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

## Alacsony vérnyomású betegek

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

## Pitvarfibrilláció – szívritmuszavarok

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

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

Az ivabradin alkalmazását örökletes QT-szindrómában vagy a QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek adása esetén kerülni kell (lásd 4.5 pont). Ha a kombináció alkalmazása szükségesnek tűnik, a beteg kardiológiai állapotának szoros követésére van szükség. A szívfrekvencia ivabradin által okozott csökkenésével a QT-megnyúlás fokozódhat, amely súlyos ritmuszavarokat, különösen *torsades de pointes* arrythmiát válthat ki.

## Magas vérnyomásban szenvedő betegek, akiknél módosítani kell a vérnyomáscsökkentő kezelést

Ivabradinnal kezelt krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek vérnyomáscsökkentő kezelésének változtatásakor a vérnyomást kellő időközönként monitorozni kell (lásd 4.8 pont).

## Segédanyagok

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás kölcsönhatások

*Nem javasolt az együttes alkalmazás*

#### A QT-intervallumot megnyújtó gyógyszerek

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

A QT-intervallumot megnyújtó kardiovaszkuláris és nem kardiovaszkuláris gyógyszerek ivabradinnal együttes alkalmazása kerülendő, mivel a szívfrekvencia csökkenésével a QT-intervallum megnyúlás

fokozódhat. Ha a kombináció alkalmazása szükségesnek tűnik, a beteg kardiológiai állapotának szoros monitorozására van szükség (lásd 4.4 pont).

#### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

##### Káliumürítő diuretikumok (tiazid diuretikumok és kacs-diuretikumok)

A hypokalaemia növelheti a ritmuszavar kockázatát. Mivel az ivabradin bradycardiát okozhat, a hypokalaemia és a bradycardia következményes kombinációja súlyos ritmuszavarok kialakulására hajlamosít, különösen a hosszú QT-szindrómás betegeknél, függetlenül attól, hogy az veleszületett vagy gyógyszer-indukálta.

##### Farmakokinetikai kölcsönhatások

Az ivabradint kizárólag a CYP3A4 enzim metabolizálja, és egy nagyon gyenge gátlója is ennek a citokrómnak. Kimutatták, hogy az ivabradin a CYP3A4 más szubsztrátjainak (gyenge, közepes erősségű vagy erős inhibitorainak) metabolizmusát, plazmakoncentrációját nem befolyásolja. A CYP3A4 gátlói és indukálói azonban hajlamosak kölcsönhatásba lépni az ivabradinnal és klinikailag jelentős mértékben befolyásolni annak metabolizmusát és farmakokinetikáját. A kölcsönhatást értékelő vizsgálatok megállapították, hogy a CYP3A4-gátlók növelik az ivabradin plazmakoncentrációját, míg a CYP3A4 indukálói csökkentik azt. Az ivabradin nagyobb plazmakoncentrációi növelhetik a súlyos bradycardia kialakulásának kockázatát (lásd 4.4 pont).

#### *Együttes alkalmazása ellenjavallt*

##### Erős CYP3A4 gátlók

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

##### Mérsékelt erős CYP3A4 gátlók

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

#### *Együttes alkalmazása nem ajánlott*

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

#### *Óvatos együttes alkalmazás lehetséges*

##### A CYP3A4 mérsékelt erősségű gátlói

Az ivabradin és a CYP3A4 egyéb mérsékelt erősségű gátlói (pl. flukonazol) együttes adása megfontolható, napi kétszer 2,5 mg-os ivabradin kezdő adag alkalmazása és 70/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia esetén, a szívfrekvencia monitorozásával.

##### A CYP3A4 indukálói

A CYP3A4 indukálói (pl. rifampicin, barbiturátok, fenitoin, *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) csökkentik az ivabradin expozícióját és a gyógyszer aktivitását. A CYP3A4 indukálóinak egyidejű alkalmazásakor az ivabradin dózisának módosítására lehet szükség. Az ivabradin napi kétszer 10 mg-os adagjának közönséges orbáncfűvel való kombinálásakor az ivabradin AUC-értékének felére csökkenését állapították meg. Az ivabradin-kezelés idején ezért korlátozni kell a közönséges orbáncfű alkalmazását.

#### *Egyidejűleg alkalmazott egyéb gyógyszerek*

A specifikus kölcsönhatásokat elemző vizsgálatok nem mutattak ki az ivabradin farmakokinetikáját és farmakodinamikáját klinikailag jelentős mértékben befolyásoló hatásokat a következő gyógyszerek egyidejű adásakor: protonpumpa-gátlók (omeprazol, lansoprazol), szildenafil, HMG CoA-reduktáz-gátlók (szimvasztatin), dihidropiridin típusú kalciumantagonisták (amlodipin, lacidipin), digoxin és warfarin. Ezen felül az ivabradinnak nem volt klinikailag jelentős hatása a szimvasztatin, az amlodipin és a lacidipin farmakokinetikájára, a digoxin és a warfarin farmakokinetikájára és farmakodinamikájára, valamint az acetilszalicilsav farmakodinamikájára.

A pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatokban az alábbi gyógyszereket rutinszerűen kombinálták az ivabradinnal anélkül, hogy a biztonságosságot megkérdőjelező bizonyítékot találtak volna: angiotenzin konvertáló enzim inhibitorok, angiotenzin II-antagonisták, béta-blokkolók, diuretikumok, antialdoszteronok, rövid- és hosszú hatású nitrátok, HMG CoA-reduktáz-gátlók, fibrátok, protonpumpa-gátlók, orális antidiabetikumok, acetilszalicilsav és egyéb trombocita-aggregáció-gátló gyógyszerek.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők

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

#### Terhesség

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

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

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

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

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

Az ivabradin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

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

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az ivabradin leggyakoribb mellékhatásai, a fényfelvillanási jelenségek (foszfének) (14,5%) és a bradycardia (3,3%). Ezek dózisfüggők és összefüggésben állnak a gyógyszer farmakológiai hatásaival.

### Mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

| Szervrendszer                                                   | Gyakoriság     | Preferált kifejezés                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Nem gyakori    | Eosinophilia                                                                                                  |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               | Nem gyakori    | Hyperuricaemia                                                                                                |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Gyakori        | Fejfájás, általában a kezelés első hónapjában.<br>Szédülés, feltehetően a bradycardiával összefüggésben       |
|                                                                 | Nem gyakori*   | Ájulás, feltehetően a bradycardiával összefüggésben                                                           |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Nagyon gyakori | Fényfelvillanási jelenségek (foszfének)                                                                       |
|                                                                 | Gyakori        | Homályos látás                                                                                                |
|                                                                 | Nem gyakori*   | Diplopia<br>Látáskárosodás                                                                                    |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei      | Nem gyakori    | Vertigo                                                                                                       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 | Gyakori        | Bradycardia<br>Elsőfokú AV-blokk (megnyúlt PQ távolság az EKG-n)<br>Kamrai extrasystolék<br>Pitvarfibrilláció |
|                                                                 |                | Palpitatio, supraventricularis extrasystolék, megnyúlt QT intervallum az EKG-n                                |
|                                                                 |                | II. fokú AV-blokk, III. fokú AV-blokk                                                                         |
|                                                                 |                | sick sinus szindróma                                                                                          |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Gyakori        | Kontrollálatlan vérnyomás                                                                                     |
|                                                                 | Nem gyakori*   | Hypotensio, feltehetően a bradycardiával összefüggésben                                                       |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Nem gyakori    | Nehézlégzés                                                                                                   |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Nem gyakori    | Hányinger                                                                                                     |
|                                                                 |                | Székrekedés                                                                                                   |
|                                                                 |                | Hasmenés                                                                                                      |
|                                                                 |                | Hasi fájdalom*                                                                                                |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei              | Nem gyakori*   | Angiooedema                                                                                                   |
|                                                                 |                | Bőrkiütés                                                                                                     |
|                                                                 | Ritka*         | Erythema                                                                                                      |
|                                                                 |                | Pruritus                                                                                                      |

|                                                                       |              |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                       |              | Urticaria                                                   |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Nem gyakori  | Izomgörcsök                                                 |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | Nem gyakori  | Emelkedett kreatininszint a vérben                          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Nem gyakori* | Gyengeség, feltehetően a bradycardiával összefüggésben      |
|                                                                       |              | Fáradtság, feltehetően a bradycardiával összefüggésben      |
|                                                                       | Ritka*       | Rossz közérzet, feltehetően a bradycardiával összefüggésben |

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

#### Kiemelt mellékhatások leírása

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

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

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

A SHIFT vizsgálatban az ivabradinnal kezelt csoportban gyakrabban (7,1%) fordultak elő magas vérnyomással járó epizódok, mint a placebóval kezelt csoportban (6,1%). Ezek az epizódok legtöbbször röviddel a vérnyomáscsökkentő kezelés módosítása után jelentkeztek, átmenetiek voltak, és nem befolyásolták az ivabradin terápiás hatását.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

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

### Kezelés

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

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

#### Farmakodinámiás hatások

Az ivabradin fő farmakodinámiás tulajdonsága emberek esetén a szívfrekvencia specifikus, dózisfüggő csökkentése. A napi kétszer, akár 20 mg-ig emelt adagok mellett bekövetkező szívfrekvencia-csökkenés elemzése egy platóeffektus irányába mutató trend kialakulását jelezte, ami egybevág a 40/perc alatti súlyos bradycardia kockázatának csökkenésével (lásd 4.8 pont). A szokásos ajánlott adag alkalmazásakor a szívfrekvencia-csökkenés nyugalomban és mozgásterheléskor is megközelítőleg 10/perc volt. Ez a szív munkaterhelésének és a myocardium oxigénfelhasználásának mérséklődéséhez vezet.

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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

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

Az ivabradin napi kétszer 5 mg-os adagjáról kimutatták, hogy a terheléses vizsgálat paramétereit 3–4 hetes kezelés után hatásosan befolyásolja. A hatékonyságot a napi kétszer 7,5 mg-os adaggal is megerősítették. A napi kétszer 5 mg-os adag esetében az atenolollal végzett referencia-kontrollos vizsgálatban további kedvező hatást állapítottak meg: a terhelhetőség teljes ideje a napi kétszer 5 mg-os adag egy hónapos alkalmazása után körülbelül 1 perccel növekedett, és további, közel 25 másodperces javulást írtak le az ezt követő három hónapos periódusban, forszírozott titrálással napi

kétszer 7,5 mg-ig növelt dózis mellett. Ebben a vizsgálatban az ivabradin antianginás és antiischaemiás előnyeit a 65 éves és idősebb betegek körében is megerősítették. A napi kétszer 5 és 7,5 mg-os adag a terheléses vizsgálat paramétereire (a terhelhetőség összeidejét, az aktivitást gátló angina kialakulásáig eltelt időt, az angina jelentkezéséig, illetve az 1 mm-es ST-depresszió kialakulásáig eltelt időt) gyakorolt hatékonysága a vizsgálatok során egyenletesnek bizonyult, és az anginás rohamok előfordulási arányának körülbelül 70%-os csökkenésével járt. Az ivabradin napi kétszeri adagolási protokollja 24 órán át egységes hatásosságot biztosított.

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

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

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

Az ivabradin hatása teljes mértékben fennmaradt a hatékonysági vizsgálatok 3-4 hónapos kezelési periódusai alatt. Nem tapasztaltak sem a kezelés alatt kialakuló farmakológiai toleranciára (hatásvesztésre), sem a kezelés hirtelen megszakítása utáni rebound reakcióra utaló bizonyítékot. Az ivabradin antianginás és antiischaemiás hatása a szívfrekvencia dózisfüggő csökkenésével és a „rate-pressure product” (a szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomásérték szorzata) szignifikáns, nyugalomban és terheléskor is kimutatott mérséklődésével függött össze. A vérnyomásra és a perifériás vaszkuláris rezisztenciára gyakorolt hatása csekély és klinikailag jelentéktelen volt.

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

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

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

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

Egy nagy végpontvizsgálatot, a SIGNIFY-t 19 102, klinikai szívelégtelenség nélküli (LVEF > 40%) szívkoszorúér betegségben szenvedő, teljes optimális háttérkezelésben részesülő beteg részvételével folytatták le. Az elfogadott adagolásnál nagyobb dózisokat alkalmazó terápiás tervet használtak (kezdő

dózis 7,5 mg naponta kétszer (5 mg naponta kétszer, ha az életkor  $\geq 75$  év) napi kétszer 10 mg-ig titrálva). A fő hatásossági kritérium a kardiovaszkuláris halálozás vagy a nem halálos myocardialis infarctus összessége volt. A vizsgálat az elsődleges kompozit végpont (PCE) arányát tekintve nem mutatott különbséget az ivabradin-csoport és a placebocsoport között (relatív kockázat ivabradin/placebo 1,08,  $p=0,197$ ). Az ivabradin-csoportban a betegek 17,9%-ánál jelentettek bradycardiát (a placebocsoportban a betegek 2,1%-ánál). A vizsgálat alatt a betegek 7,1%-a kapott verapamilt, diltiazemet vagy erős CYP3A4-inhibítort.

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

A vizsgálat során az elfogadottnál nagyobb dózisok alkalmazása nem magyarázta teljesen ezeket az eredményeket.

A SHIFT vizsgálat egy nagy, multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos végpontvizsgálat volt, melyet 6505 felnőtt, NYHA II.-IV. stádiumú, stabil, krónikus (legalább 4 hete fennálló) szívelégtelenségben (CHF) szenvedő beteg részvételével folytattak le, akik bal kamrai ejekciós frakciója csökkent volt ( $LVEF \leq 35\%$ ) és nyugalmi szívfrekvenciájuk  $\geq 70$ /perc volt.

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

Három hónappal a kezelés megkezdése után a vizsgálat 18%-os, klinikailag és statisztikailag is szignifikáns relatív kockázatsökkenést mutatott az elsődleges kompozit végpontban, a szív- és érrendszeri halálozásban és a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizációban (relatív házard: 0,82, 95%-os CI [0,75;0,90] –  $p < 0,0001$ ). Az abszolút kockázat csökkenése 4,2%-os volt. Az elsődleges végponton megmutatkozó eredmény elsősorban a szívelégtelenségnek tudható be: a szívelégtelenség rosszabbodása miatti hospitalizáció abszolút kockázata 4,7%-kal, míg a szívelégtelenség miatti halálozása 1,1%-kal csökkent.

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

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

Az elsődleges végpont csökkenése következetesen függetlennek mutatkozott a nemtől, NYHA osztálytól, a szívelégtelenség ischaemiás vagy nem ischaemiás eredetétől, és az anamnézisen szereplő cukorbetegségtől vagy magasvérnyomás-betegségtől.

A betegek  $\geq 75$ /perc szívfrekvenciájú alcsoportjában nagyobb mértékű csökkenést figyeltek meg az elsődleges kompozit végpontban, ami 24%-kal csökkent (relatív házard: 0,76, 95%-os CI [0,68;0,85] –

$p < 0,0001$ ), továbbá az egyéb, másodlagos végpontokban, köztük a bármely okból bekövetkező halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95%-os CI [0,72;0,96] –  $p = 0,0109$ ) és a kardiovaszkuláris halálozásban (relatív hazard: 0,83, 95%-os CI [0,71;0,97] –  $p = 0,0166$ ). Az ivabradin biztonságossági profilja ebben az alcsoportban összhangban volt a teljes populációban megfigyelhetővel.

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

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

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

### Gyermekek és serdülők

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 116, krónikus szívelégtelenségben (CHF) és dilatatív cardiomyopathiában (DCM) szenvedő gyermek és serdülő (17 fő 6-12 hónapos, 36 fő 1-3 év közötti és 63 fő 3-18 év közötti életkorú) részvételével az ivabradint az optimális bázisterápia kiegészítéseként vizsgálták. 74 beteg kapott ivabradin-kezelést (2:1 arány). A kezdő dózis naponta kétszer 0,02 mg/ttkg volt a 6-12 hónapos gyermekeknél, 0,05 mg/ttkg az 1-3 év közötti és a 40 kg alatti testtömegű 3-18 év közöttieknél, illetve 2,5 mg a 40 kg feletti testtömegű, 3-18 év közötti pácienseknél. A dózist a terápiás válasz alapján módosították az egyes csoportokban maximálisan naponta kétszer 0,2 mg/ttkg, 0,3 mg/ttkg illetve 15 mg-ra. A vizsgálatban az ivabradint naponta kétszer, belsőleg folyadék vagy tablettá formájában alkalmazták. Egy 24, egészséges felnőtt részvételével végzett, nyílt elrendezésű, randomizált, két-periódusú, keresztezett elrendezésű vizsgálatban a hatóanyag két gyógyszerformája között nem találtak farmakokinetikai szempontból különbséget. A 2-8 hetes titrálási periódus során bradycardia nélküli 20%-os szívfrekvencia-csökkenést az ivabradint szedő betegek 69,9%-nál értek el, míg a placebocsoportban ez az arány 12,2% volt (esélyhányados:  $E = 17,24$ , 95%-os CI [5,91; 50,30]).

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

### Felszívódás és biohasznosulás

Az ivabradin gyorsan és szinte teljes mértékben felszívódik szájon át történő alkalmazásakor, plazmabeli csúcskoncentrációját üres gyomor esetén körülbelül 1 óra alatt éri el. A filmtabletta abszolút biohasznosulása a bélben és a májban zajló first-pass effektus miatt 40% körüli. Az étkezés a felszívódást megközelítőleg 1 órával késlelteti, a plazmaexpozíciót pedig 20-30%-kal növeli. Az expozíció egyének közötti variabilitásának csökkentése érdekében a tablettát étkezés közben ajánlott bevenni (lásd 4.2 pont).

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

### Elimináció

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

### Linearitás/non-linearitás

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

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Nem írtak le farmakokinetikai (AUC és  $C_{max}$ ) különbségeket az idősek ( $\geq 65$  évesek) és a nagyon idősek ( $\geq 75$  évesek) esetében az átlagpopulációhoz képest (lásd 4.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

A vesekárosodás (15 és 60 ml/perc közötti kreatinin-clearance) ivabradinra gyakorolt farmakokinetikai hatása minimális, ami azzal függ össze, hogy az ivabradin és fő metabolitja, az S 18982 vese-clearance-e csak kis részét (körülbelül 20%-át) teszi ki a teljes eliminációnak (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (7-es Child-Pugh-pontszámig) az ivabradin nem kötött frakciójának és fő aktív metabolitjának AUC-je kb. 20%-kal volt nagyobb, mint a normális májműködésű egyéneknél. A mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegek esetében a következtetések levonásához nem áll rendelkezésre elegendő adat. A súlyos májkárosodásban szenvedőkre vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat (lásd 4.2 és 4.3 pontok).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az ivabradin farmakokinetikai profilja a 6 hónap és 18 év közötti életkorú, krónikus szívelégtelenségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében az életkoron és testtömegén alapuló titrálási séma alkalmazása esetén hasonló a felnőtteknél leírt farmakokinetikai tulajdonságokkal.

#### Farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) összefüggések

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

#### A környezeti ártalmak értékelése (ERA)

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

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

laktóz-monohidrát  
magnézium-sztearát (E 470 B)  
kukoricakeményítő

maltodextrin  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)

#### Filmbevonat

hipromellóz (E 464)  
titán-dioxid (E 171)  
makrogol (6000)  
glicerín (E 422)  
magnézium-sztearát (E 470 B)  
sárga vas-oxid (E 172)  
vörös vas-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Al/PVC buboréksomagolás, dobozban.

Csomagolási egységek:

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta

EU/1/15/1041/001-007

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. szeptember 8.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

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

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

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

### **• Kockázatkezelési terv (RMP)**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta  
ivabradin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1041/001  
EU/1/15/1041/002  
EU/1/15/1041/003  
EU/1/15/1041/004  
EU/1/15/1041/005  
EU/1/15/1041/006  
EU/1/15/1041/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ivabradine Anpharm 5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK

|                          |
|--------------------------|
| <b>BUBORÉKCSOMAGOLÁS</b> |
|--------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE</b> |
|----------------------------|

Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta  
ivabradin

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE</b> |
|-------------------------------------------------------------|

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Lot

|                             |
|-----------------------------|
| <b>5. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

H  
K  
Sze  
Csüt  
P  
Szo  
Vas

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta  
ivabradin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettaként (hidroklorid formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1041/008  
EU/1/15/1041/009  
EU/1/15/1041/010  
EU/1/15/1041/011  
EU/1/15/1041/012  
EU/1/15/1041/013  
EU/1/15/1041/014

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ivabradine Anpharm 7,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK

|                          |
|--------------------------|
| <b>BUBORÉKCSOMAGOLÁS</b> |
|--------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>1. A GYÓGYSZER NEVE</b> |
|----------------------------|

Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta  
ivabradin

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE</b> |
|-------------------------------------------------------------|

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

|                        |
|------------------------|
| <b>3. LEJÁRATI IDŐ</b> |
|------------------------|

EXP

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|----------------------------------|

Lot

|                             |
|-----------------------------|
| <b>5. EGYÉB INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------|

H  
K  
Sze  
Csüt  
P  
Szo  
Vas

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Ivabradine Anpharm 5 mg filmdoboz Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmdoboz ivabradin

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

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

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Ivabradine Anpharm és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ivabradine Anpharm szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ivabradine Anpharm-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ivabradine Anpharm-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Ivabradine Anpharm és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Ivabradine Anpharm (ivabradin) az alábbi betegségek kezelésére szolgáló szívgyógyszer:

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

#### A stabil angina pectorisz (amelyet általában anginának hívnak):

A stabil angina pectorisz a szívizom elégtelen oxigénellátása miatt fellépő szívbetegség. Az angina leggyakoribb tünete a mellkasi fájdalom vagy kellemetlen érzés.

#### A krónikus szívelégtelenség:

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

#### Hogyan hat az Ivabradine Anpharm?

Az ivabradin specifikus, a szívverések számának csökkentő hatása segít:

- kontrollálni és csökkenteni az angina rohamok számát azzal, hogy lecsökkenti a szív oxigénigényét,
- javítani a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek szív működését és életkilátásait.

#### **2. Tudnivalók az Ivabradine Anpharm szedése előtt**

### **Ne szedje az Ivabradine Anpharm-ot:**

- ha allergiás az ivabradinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nyugalmi állapotban a szívverése túl lassú (percenkénti 70 ütésnél kevesebb);
- ha kardiogén sokkban szenved (szívprobléma, amely miatt kórházban kezelik);
- ha szívritmuszavarban szenved (szik szinusz szindróma, szino-atriális blokk, harmadfokú AV-blokk);
- ha szívrohamra van;
- ha nagyon alacsony a vérnyomása;
- ha instabil angina pectorisban szenved (ez a betegség súlyos formája terhelésre vagy terhelés nélkül is fellépő gyakori mellkasi fájdalommal);
- ha olyan szívelégtelenségben szenved, ami nemrégiben rosszabbodott;
- ha szívverését kizárólag pacemakere tartja fenn;
- ha súlyos májbetegségben szenved;
- ha a következő gyógyszerek valamelyikét már szedi: gombás fertőzések kezelésére szolgáló szerek (mint ketokonazol, itrakonazol), makrolid antibiotikumok (mint jozamicin, klaritromicin, telitromycin vagy eritromicin szájon át alkalmazva) vagy HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint nelfinavir, ritonavir) vagy nefazodon (depresszió kezelésére), vagy diltiazem, verapamil (magas vérnyomás vagy angina pectoris kezelésére);
- ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert;
- ha terhes vagy gyermeket szeretne;
- ha szoptat.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Ivabradine Anpharm szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

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

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, az Ivabradine Anpharm szedése előtt vagy az alatt azonnal beszéljen kezelőorvosával.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek. Ezen korcsoportra vonatkozóan nem elégségesek a hozzáférhető adatok.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ivabradine Anpharm**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, mert az Ivabradine Anpharm adagjának módosítására vagy ellenőrzésre lesz szükség:

- flukonazol (gombaellenes gyógyszer);
- rifampicin (antibiotikum);
- barbiturátok (alvászavarok vagy epilepszia kezelésére);
- fenitoin (epilepszia kezelésére);

- közönséges orbáncfű (más néven *Hypericum perforatum*) (gyógynövénykészítmény depresszió kezelésére);
- QT-szakasz megnyúlását okozó gyógyszerek (szívritmuszavarok vagy egyéb betegségek kezelésére):
  - kinidin, dizopiramid, ibutilid, szotalol, amiodaron (szívritmuszavarok kezelésére);
  - bepridil (angina pectoris kezelésére);
  - bizonyos szorongás, skizofrénia vagy egyéb mentális betegségek kezelésére való gyógyszerek (mint például pimozid, zipraszidon, szertindol);
  - malária elleni gyógyszerek (mint a meflokvín vagy halofantrín);
  - intravénásan alkalmazott eritromicin (antibiotikum);
  - pentamidin (paraziták elleni gyógyszer);
  - ciszaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyása – a gasztroözofageális reflux ellen);
- a vér káliumszintjét csökkentő vízhajtók (ödéma, magas vérnyomás kezelésére), például furoszemid, hidroklorotiazid, indapamid.

### **Az Ivabradine Anpharm egyidejű alkalmazása étellel vagy itallal**

Az Ivabradine Anpharm-kezelés alatt kerülje a grépfrútlé fogyasztását.

### **Terhesség és szoptatás**

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

Ne szedje az Ivabradine Anpharm-ot, ha terhes vagy terhességet tervez (lásd „Ne szedje az Ivabradine Anpharm-ot”).

Ha terhes és Ivabradine Anpharm-ot szedett, forduljon kezelőorvosához.

Ne szedje az Ivabradine Anpharm-ot, ha Ön fogamzóképes nő, hacsak nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert (lásd „Ne szedje az Ivabradine Anpharm-ot”).

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

### **Az Ivabradine Anpharm laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdí szedni a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni az Ivabradine Anpharm-ot?**

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

Az Ivabradine Anpharm-ot étkezés közben kell bevenni.

Az Ivabradine Anpharm 5 mg tabletta egyenlő adagokra osztható.

#### Ha Önt stabil angina pectoris miatt kezelik

A kezdő adag nem haladhatja meg a naponta 2-szer 5 mg-ot. Amennyiben az angina tünetei Önnél továbbra is fennállnak, és a naponta kétszer 5 mg-os adagot jól tolerálta, az adag megemelhető. A tartósan szedett adag nem haladhatja meg a naponta kétszer 7,5 mg-ot. A megfelelő adagot az orvosa fogja Önnek felírni. A szokásos adag egy tabletta reggel és egy tabletta este. Néhány esetben (például ha Ön 75 éves vagy idősebb) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel egy fél tablettát az Ivabradine Anpharm 5 mg tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is egy fél tablettát az Ivabradine Anpharm 5 mg tablettából.

#### Ha Önt idült szívelégtelenség miatt kezelik

A szokásos javasolt kezdő adag naponta 2-szer egy db Ivabradine Anpharm 5 mg tabletta, amelyet szükség esetén naponta kétszer 1 db Ivabradine Anpharm 7,5 mg tablettára lehet emelni. A megfelelő adagot az orvos határozza meg. A szokásos adag egy tabletta reggel és egy tabletta este. Néhány esetben (például ha Ön 75 éves vagy idősebb) az orvos fél adagot is előírhat, azaz reggel egy fél tablettát az Ivabradine Anpharm 5 mg tablettából (amely 2,5 mg ivabradinnak felel meg) és este is egy fél tablettát az Ivabradine Anpharm 5 mg tablettából.

#### **Ha az előírtnál több Ivabradine Anpharm-ot vett be**

Az Ivabradine Anpharm nagy adagja légszomjat és fáradtságot okozhat, mivel a szív működése túlságosan lelassul. Amennyiben ez előfordul, azonnal forduljon orvoshoz.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Ivabradine Anpharm filmtablettát**

Ha elfelejtette bevenni az Ivabradine Anpharm filmtablettát, a következő adagot a megszokott időben vegye be! Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

A buborékfóliára nyomtatott naptár segítségével nyomon követheti, hogy mikor vette be utoljára az Ivabradine Anpharm-ot.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Ivabradine Anpharm szedését**

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

Ha az Ivabradine Anpharm hatását túlzottan erősnek, vagy gyengének érzi, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

A gyógyszer leggyakoribb mellékhatásai dózisfüggők és összefüggésben állnak annak hatásmechanizmusával.

#### **Nagyon gyakori** (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

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

#### **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

**Egyéb mellékhatásokat is jelentettek:**

#### **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

A szív szabálytalan, gyors összehúzódása (pitvarfibrilláció), rendellenes szívdobogásérzés (lassú szívverés, más néven bradikardia, kamrai extraszisztolék, elsőfokú AV-blokk [megnyúlt PQ szakasz az EKG-n]), ingadozó vérnyomás, fejfájás, szédülés, homályos (ködös) látás.

#### **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Szívdobogás-érzés, a normális szívritmustól eltérő szívverések, hányinger, székrekedés, hasmenés, hasi fájdalom, forgó jellegű szédülés, nehézlégzés, izomgörcsök, a vérben túl sok húgysav, túl sok úgynevezett eozinofil sejt (a fehérvérsejtek egy típusa), illetve túl sok kreatinin (az izmok bomlásterméke) található, bőrkiütés, az arc, a nyelv vagy a torok légzési vagy nyelési nehezítettséggel járó duzzanata (úgynevezett angioödéma), alacsony vérnyomás, ájulás, fáradtság, gyengeség, EKG eltérések, kettős látás, látásromlás.

**Ritka** (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)  
Csalánkiütés, viszketés, bőrpír, rossz közérzet.

**Nagyon ritka** (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)  
Szívritmuszavar (másodfokú AV-blokk, harmadfokú AV-blokk, szik szinusz szindróma).

### **Mellékhatások bejelentése**

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

## **5. Hogyan kell az Ivabradine Anpharm-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ivabradine Anpharm?**

- A készítmény hatóanyaga az ivabradin (hidroklorid formájában).

#### Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta:

5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettaként (hidroklorid formájában).

#### Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta:

7,5 mg ivabradint tartalmaz filmtablettaként (hidroklorid formájában).

- Egyéb összetevők:
- *tablettamag*: laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E 470 B), kukoricakeményítő, maltodextrin, vízmentes koloid szilícium-dioxid (E 551);
- *filmbevonat*: hipromellóz (E 464), titán-dioxid (E 171), makrogol (6000), glicerin (E 422), magnézium-sztearát (E 470 B), sárga vas-oxid (E 172), vörös vas-oxid (E 172).

### **Milyen az Ivabradine Anpharm külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ivabradine Anpharm 5 mg filmtabletta lazac színű, hosszúkás alakú, mindkét oldalán bemetszéssel ellátott filmtabletta, egyik oldalán „5”, a másik oldalán ”S” bevéséssel.

Az Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmtabletta lazac színű, háromszög alakú filmtabletta, egyik oldalán „7.5”, a másik oldalán ”S” bevéséssel.

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03–236 Warszawa - Lengyelország

**Gyártó**

Les Laboratoires Servier Industrie

905 route de Saran

45520 Gidy - Franciaország

Servier (Ireland) Industries Ltd

Gorey Road

Arklow - Co. Wicklow - Írország

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Warszawa - Lengyelország

Laboratorios Servier, S.L.

Avda. de los Madroños, 33

28043 Madrid - Spanyolország

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

**België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

**България**

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

**Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

**Česká republika**

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.

Tel.: + 36 1 238 77 99

**Danmark**

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

**Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ

Tel: + 372 664 5040

**Norge**

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

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

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

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

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

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

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

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

**Latvija**  
SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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