

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 63,91 mg laktozės monohidrato.

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 61,215 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės spalvos, pailgos, plėvele dengtos tabletės, abiejose jų pusėse yra įspausta vagelė. Vienoje tablečių pusėje yra išgraviruotas skaitmuo „5“, kitoje – „S“.

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės spalvos, trikampės, plėvele dengtos tabletės. Vienoje tablečių pusėje yra išgraviruotas skaitmuo „7.5“, kitoje – „S“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis lėtinės stabiliosios krūtinės anginos gydymas.

Ivabradinas yra skirtas simptominiam stabiliosios krūtinės anginos gydymui išemine (koronarine) širdies liga sergantiems suaugusiems pacientams, kurių sinusinis ritmas yra normalus ir širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 70 susitraukimų per minutę. Ivabradinas šiuo atveju skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja beta adrenoblokatorių arba kuriems juos vartoti draudžiama;
- kartu su beta adrenoblokatoriais tiems pacientams, kuriems vieni beta adrenoblokatoriai optimaliomis dozėmis nepakankamai veiksmingi.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Ivabradinas yra skirtas lėtiniam širdies nepakankamumui nuo NYHA II iki NYHA IV klasės su sistoline disfunkcija gydyti suaugusiems pacientams, kuriems yra sinusinis ritmas ir širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 75 susitraukimai per minutę, kartu skiriant standartinį gydymą, įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, arba kai gydymas beta adrenoblokatoriais yra kontraindikuotinas ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Simptominis lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymas

Rekomenduojama, kad sprendimas pradėti gydymą ar keisti vaistinio preparato dozę būtų priimtas esant keletui paeiliui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinei 24 valandų trukmės stebėsenai.

Jaunesniems kaip 75 metų pacientams pradinė ivabradino dozė neturėtų viršyti 5 mg du kartus per parą. Po trijų keturių gydymo savaičių, jeigu pacientui vis dar išlieka simptomai, o pradinė vaistinio preparato dozė yra gerai toleruojama ir širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje išlieka didesnis kaip 60 kartų per minutę, pacientams, vartojantiems 2,5 mg preparato du kartus per parą arba 5 mg preparato du kartus per parą, dozę galima padidinti iki kitos didesnės dozės. Palaikomoji dozė neturėtų viršyti 7,5 mg du kartus per parą. Jeigu krūtinės anginos simptomai nesusilpnėja per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, gydymą ivabradinu būtina nutraukti.

Be to, apie gydymo nutraukimo galimybę reikėtų pagalvoti ir tada, kai per 3 mėnesius simptomai palengvėja tik iš dalies ir kai nėra kliniškai reikšmingo širdies susitraukimų dažnio ramybės būsenoje sumažėjimo.

Jeigu gydymo metu širdies ritmas ramybės būklėje yra retesnis negu 50 tvinksnų per minutę arba atsiranda bradikardijos simptomų, pvz., galvos svaigimas, nuovargis ar hipotenzija, 2 kartus per parą geriamą dozę būtina palaipsniui sumažinti iki mažiausios 2,5 mg (pusės 5 mg tabletės) dozės. Sumažinus dozę reikia stebėti širdies susitraukimų dažnį (žr. 4.4 skyrių). Jeigu ir sumažinus dozę išsilaiko retesnis negu 50 tvinksnų per minutę širdies ritmas arba bradikardijos simptomai, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Gydymą galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems širdies nepakankamumas yra stabilus.

Rekomenduojama, kad gydantysis gydytojas turėtų lėtinio širdies nepakankamumo gydymo patirties.

Įprastinė rekomenduojama pradinė ivabradino dozė yra 5 mg du kartus per parą. Po dviejų gydymo savaičių dozę galima padidinti iki 7,5 mg du kartus per parą, jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra daugiau kaip 60 susitraukimų per minutę, arba dozę sumažinti iki 2,5 mg du kartus per parą (pusė 5 mg tabletės du kartus per parą), jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra mažiau kaip 50 susitraukimų per minutę, arba tuo atveju, jei simptomai yra susiję su bradikardijos simptomais, tokiais kaip galvos svaigimas, nuovargis arba hipotenzija. Jeigu širdies susitraukimų dažnis yra tarp 50 ir 60 susitraukimų per minutę, turi būti palaikoma 5 mg du kartus per parą dozė.

Jeigu gydymo metu pastovus širdies susitraukimų dažnis yra mažesnis kaip 50 susitraukimų per minutę ramybės būsenoje arba pacientui pasireiškia simptomai, susiję su bradikardija, dozę būtina mažinti iki sekančios mažesnės dozės pacientams, kurie vartoja 7,5 mg dozę du kartus per parą ir 5 mg dozę du kartus per parą. Jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis padidėja virš 60 susitraukimų per minutę ramybės būsenoje, dozę galima didinti iki sekančios didesnės dozės pacientams, kurie vartoja 2,5 mg dozę du kartus per parą ir 5 mg dozę du kartus per parą.

Gydymą reikia nutraukti, jei širdies susitraukimų dažnis išlieka lėtesnis kaip 50 susitraukimų per minutę arba išlieka bradikardijos simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

75 metų ir vyresniems pacientams pradžioje reikia vartoti mažesnę dozę (gerti po 2,5 mg, t. y. pusę 5 mg tabletes, 2 kartus per parą). Prireikus dozę galima didinti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis negu 15 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kaip preparato dozuoti ligoniams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 15 ml/min., nežinoma, todėl tokius žmones ivabradinu reikia gydyti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Jeigu yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia, jeigu vidutinio sunkumo – ivabradinu būtina gydyti atsargiai. Sunkiu kepenų nepakankamumu sergančius ligonius šiuo vaistiniu preparatu gydyti draudžiama, kadangi poveikis tokiems žmonėms netirtas ir tikėtina, kad jų organizme sisteminė medikamento ekspozicija būna daug didesnė (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivabradino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Šiuo metu turimi duomenys, taikant lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Duomenų apie lėtinės stabilios krūtinės anginos simptominių gydymą nėra.

Vartojimo metodas

Ivabradino tablečių reikia gerti 2 kartus per parą, ryte ir vakare, valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).
- Prieš gydymą širdies ritmas ramybės metu yra retesnis negu 70 tvinksnų per minutę.
- Kardiogeninis šokas.
- Ūminis miokardo infarktas.
- Sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).
- Sunkus kepenų nepakankamumas.
- Sinusinio mazgo silpnumo sindromas.
- Sinoatrialinė blokada.
- Nestabilus arba ūminis širdies nepakankamumas.
- Priklausomumas nuo širdies stimulatoriaus (širdies plakimo dažnį išskirtinai palaiko širdies stimulatorius).
- Nestabilioji krūtinės angina.
- III laipsnio atrioventrikulinė blokada.
- Stipraus poveikio citochromo P 450 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itakonazolo), makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, josamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ar nefazodono vartojimas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).
- Vartojimas derinyje su verapamiliu arba diltiazemu, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai, pasižymintys širdies susitraukimų dažnį mažinančiomis savybėmis (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naudos pacientų, sergančių simptomine lėtine stabiliąja krūtinės angina, klinikinėms išėjimams trūkumas

Ivabradinas yra skirtas tik simptominiam lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymui, kadangi ivabradinas nepasižymi palankiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išėjimams, tokioms kaip miokardo infarktas arba mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos (žr. 5.1 skyrių).

Širdies susitraukimų dažnio matavimas

Atsižvelgiant į tai, kad širdies susitraukimų dažnis laikui bėgant gali reikšmingai svyruoti, prieš skiriant gydymą ivabradinu bei pacientams, kurie jau gydomi ivabradinu, tačiau reikalingas dozės titravimas, nustatant širdies susitraukimų dažnį ramybės būsenoje, reikėtų apsvastyti keleto paciliui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinės 24 valandų trukmės stebėsenos galimybę. Tas pats taikoma ir pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra mažas, ypač kai širdies susitraukimų dažnis tampa mažesnis kaip 50 kartų per minutę arba sumažinus preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Širdies aritmija

Širdies aritmijai gydyti ir jos profilaktikai ivabradinas yra neveiksmingas. Tikėtina, jog pasireiškus aritmijai (pvz., skilvelinei ar supraventrikulinei tachikardijai), medikamentas tampa neveiksmingas, todėl ligonių, kuriems yra prieširdžių virpėjimas ar kitokia aritmija, trikdanči sinusinio mazgo funkciją, juo gydyti nerekomenduojama.

Pacientams, gydomiems ivabradinu, yra padidėjusi prieširdžių virpėjimo atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Prieširdžių virpėjimas dažniau pasireiškia pacientams, tuo pat metu vartojantiems amjodarono arba stipriai veikiančių I klasės antiaritminių vaistinių preparatų. Rekomenduojama reguliariai sekti, ar ivabradino vartojančiam pacientui nepasireiškia prieširdžių virpėjimas (nuolatinis ar paroksizminis). Prireikus, t. y. pasunkėjus krūtinės anginai, atsiradus palpitacijai ar pulsui tapus nereguliariu, reikia daryti EKG. Pacientus būtina informuoti apie prieširdžių virpėjimo požymius bei simptomus ir patarti jiems kreiptis į savo gydytoją, jei šių požymių ir simptomų atsirastų. Jeigu prieširdžių virpėjimas atsiranda gydymo metu, reikėtų pakartotinai atidžiai įvertinti tęsiamą gydymą ivabradinu naudą ir riziką.

Pacientus, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas su intraskilvelinio laidumo sutrikimu (kairiosios Hiso pluošto kojų blokada, dešinėsios Hiso pluošto kojų blokada) ir skilvelių disinkronizacija, reikia atidžiai stebėti.

II laipsnio atrioventrikulinė blokada

Ligonių, kuriems yra II laipsnio atrioventrikulinė blokada, ivabradinu gydyti nerekomenduojama.

Retas širdies ritmas

Jeigu prieš pradėdant gydyti širdies ritmas ramybės būklėje yra retesnis negu 70 tvinksnų per minutę, pradėti gydyti ivabradinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei gydymo metu širdies ritmas suretėja ir nuolat būna retesnis negu 50 tvinksnų per minutę arba atsiranda bradikardijos simptomų pvz., galvos svaigimas, nuovargis ar hipotenzija, būtina mažinti dozę. Jeigu retesnis negu 50 tvinksnų per minutę ritmas arba bradikardijos simptomai išsilaiko, gydymą šiuo medikamentu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su kalcio kanalų blokatoriais

Gydyti ivabradinu ir kartu širdies ritmą lėtinančiais kalcio kanalų blokatoriais, pvz., verapamilium ar diltiazemu, draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Ivabradino vartojant kartu su nitratais ar dihidropiridinu

grupės kalcio kanalų blokatoriais (pvz., amlodipinu), saugumo pokyčių nepastebėta. Ar vartojamas kartu su dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais ivabradinas yra veiksmingesnis, netirta (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinis širdies nepakankamumas

Prieš priimant sprendimą gydyti ivabradinu, paciento širdies nepakankamumas turi būti stabilus. Ivabradino reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatyta IV klasė pagal NYHA funkcinę klasifikaciją dėl ribotų duomenų gydant tokios grupės pacientus.

Insultas

Ištikus insultui, tuoj pat pradėti gydyti ivabradinu nerekomenduojama, kadangi duomenų apie preparato vartojimą tokiu atveju nėra.

Rega

Ivabradinas veikia tinklainės funkciją. Kad ilgalaikis gydymas ivabradinu tinklainei darytų toksinį poveikį, duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Regos funkcijai netikėtai pablogėjus, svarstyti preparato vartojimo nutraukimas. Pacientus, kuriems yra pigmentinis retinitas, šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.

Hipotenzija

Apie medikamento poveikį ligoniams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo hipotenzija, duomenų yra mažai, todėl juos ivabradinu reikia gydyti atsargiai. Jeigu yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg), šiuo medikamentu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas, širdies aritmija

Kad vaistiniaisi preparatais gaivinant ivabradino vartojančių ligonių širdies ritmą kiltų didelės bradikardijos rizika, atsinaujinant sinusiniam ritmui, įrodymų nėra. Vis dėlto praėjus 24 valandoms po paskutinės ivabradino dozės vartojimo, neskubios DC kardioversijos atlikimas svarstyti.

Ilginto ilgojo Q-T intervalo sindromas, gydymas Q-T intervalą ilginančiais vaistiniaisi preparatais

Ligonių, kuriems yra įgimtas ilgojo Q-T intervalo sindromas arba kurie vartoja Q-T intervalą ilginančių medikamentų, ivabradinu gydyti nepatariama (žr. 4.5 skyrių). Jeigu gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją.

Ivabradino sukeltas širdies susitraukimo dažnio sumažėjimas gali prailginti Q-T intervalą, kuris gali sukelti sunkias aritmijas, o ypač *Torsade de pointes*.

Hipertenzija segantys pacientai, kuriems reikalingas kraujo spaudimo gydymo keitimas

Kai gydymo keitimas atliekamas pacientams, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas ir kurie gydomi ivabradinu, kraujo spaudimą reikia sekti atitinkamais intervalais (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šiame vaistiniame preparate yra laktozės, todėl jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti nerekomenduojama

Q-T intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

- Q-T intervalą ilginantys širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, pvz., chinidinas, dizopiramidas, bepridilis, sotalolis, ibutilidas, amjodaronas.
- Q-T intervalą ilginantys ne širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, pvz., pimoizidas, ziprazidonas, sertindolas, meflokvinas, halofantrinas, pentamidinas, cisapridas, į veną leidžiami eritromicino preparatai.

Q-T intervalą ilginančių tiek širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių, tiek ne širdies bei kraujagyslių sistemą veikiančių preparatų kartu su ivabradinu vartoti nepatariama, kadangi suretėjus širdies ritmui Q-T intervalo pailgėjimas gali pasunkėti. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Atsargumo priemonės vartojant preparatus kartu su ivabradinu

Kalį tausojantys diuretikai (tiazido diuretikai ir kilpiniai diuretikai)

Hipokalemija gali padidinti aritmijos riziką. Kadangi ivabradinas gali sukelti bradikardiją, dėl to atsiradęs hipokalemijos ir bradikardijos derinys, tai yra predisponuojantis sunkių aritmijų pasireiškimo faktorius, ypač pacientams, turintiems ilgo Q-T intervalo sindromą (įgimtą ar vaistų sukeltą).

Farmakokinetinė sąveika

Ivabradiną metabolizuoja CYP 3A4 izofermentai. Jų aktyvumą medikamentas slopina labai silpnai. Įrodyta, jog kitų CYP 3A4 substratų (silpno, vidutinio stiprumo ar stipraus poveikio inhibitorių) metabolizmui ir koncentracijos dydžiui kraujyje ivabradinas įtakos nedaro. CYP 3A4 inhibitoriai arba induktoriai gali sąveikauti su ivabradinu ir dėl to daryti klinikai reikšmingą įtaką jo metabolizmui bei farmakokinetikai. Vaistų sąveikos tyrimų metu CYP 3A4 inhibitoriai ivabradino koncentraciją kraujo plazmoje didino, o induktoriai mažino. Medikamento koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas gali būti susijęs su didelės bradikardijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti draudžiama

Stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitoriai

Kartu su ivabradinu draudžiama vartoti stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itraconazolo) makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, jozamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ar nefazodono (žr. 4.3 skyrių). Stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitorius ketokonazolas, vartojamas po 200 mg kartą per parą, ar jozamicinas, vartojamas po 1 g 2 kartus per parą, vidutinę kartu vartojamo ivabradino ekspoziciją kraujo plazmoje padidino 7 - 8 kartus.

Vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai

Specifinės sąveikos tarp preparatų sveikų savanorių ir ligonių tarpe tyrimai parodė, kad vartojant kartu su ivabradinu širdies susitraukimų dažnį mažinančius preparatus diltiazemą ar verapamilį, ivabradino ekspozicija padidėja (AUC padidėja 2-3 kartus), o širdies susitraukimų dažnis papildomai sumažėja 5 kartais per minutę. Ivabradino kartu vartoti su šiais medikamentais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimas kartu nerekomenduojamas

Kartu su greipfrutų sultimis vartojamo ivabradino ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Vadinasi, ivabradinu gydomiems pacientams reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

Preparatai vartojami kartu su ivabradinu su atsargumu

Vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai

Kartu su vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriais, pvz., flukonazolu, ivabradino po 2,5 mg 2 kartus per parą vartoti galima, jeigu ramybės metu širdis susitraukinėja dažniau negu 70 kartų per minutę, tačiau reikia sekti širdies ritmą.

CYP 3A4 induktoriai.

CYP 3A4 izofermentus indukuojantys medikamentai (pvz., rifampicinas, barbitūratai, fenitoinas, paprastųjų jonažolių preparatai) gali mažinti ivabradino ekspoziciją ir aktyvumą. Kartu su vaistiniais preparatais, indukuojančiais CYP 3A4 izofermentus, vartojamo ivabradino dozę gali tekti keisti. Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais geriant 10 mg ivabradino dozę 2 kartus per parą, pastarojo medikamento AUC buvo perpus mažesnis. Vadinasi, ivabradinu gydomiems pacientams vartoti paprastųjų jonažolių preparatų nerekomenduojama.

Kiti kartu vartojami preparatai

Specifinių vaistų sąveikos tyrimų metu protono pompos inhibitoriai (omeprazolas, lansoprazolas), sildenafilis, HMG CoA reduktazės inhibitoriai (simvastatinas), dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, lacidipinas), digoksinas bei varfarinas klinikai reikšmingos įtakos ivabradino farmakodinamikai ir farmakokinetikai nedarė. Ivabradinas klinikai reikšmingo poveikio simvastatino, amlodipino bei lacidipino farmakokinetikai, digoksino ir varfarino farmakokinetikai bei farmakodinamikai ir aspirino farmakodinamikai nedarė.

Pagrindžiamųjų III fazės tyrimų metu kartu su ivabradinu vartoti AKF inhibitoriai, angiotenzinui II jautrių receptorių adrenoblokatoriai, beta adrenoblokatoriai, diuretikai, aldosterono sistemą slopinantys vaistai, ilgai ar trumpai veikiantys HMG CoA reduktazės inhibitoriai, fibratai, protono pompos inhibitoriai, geriamieji preparatai nuo diabeto, aspirinas bei kiti trombocitų funkciją slopinantys medikamentai. Gydant jais ir ivabradinu, pastarojo preparato saugumas nekito.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiais žmonėmis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.3 skyrių).

Nėštumas

Apie nėščių moterų gydymą ivabradinu duomenų nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas toksinis poveikis dauginimosi funkcijai. Šių tyrimų metu buvo nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Kokia galima žala žmogui, nežinoma, todėl nėštumo metu ivabradino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, jog ivabradino išsiskiria su motinos pienu, todėl kūdikį krūtimi maitinančioms moterims šio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Moterys, kurioms būtinas gydymas ivabradinu, turi nutraukti kūdikio žindymą ir pasirinkti kitokį kūdikio maitinimo būdą.

Vaisingumas

Tyrimų su žiurkėmis metu poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivabradinas neveikia arba daro nereikšmingą poveikį gebėjimui valdyti mechanizmus.

Ar ivabradinas gali įtakoti gebėjimą vairuoti, nustatinėta specifiniais tyrimais su sveikais savanoriais. Jiems vairavimo gebos pokyčių preparatas nesukėlė. Po vaisto patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie gebėjimo vairuoti sutrikimo atvejus, susijusius su regėjimo simptomais. Ivabradinas gali sukelti trumpalaikį regimąjį šviesos fenomeną, daugiausiai fotopsiją (žr. 4.8 skyrių). To negalima pamiršti vairuojant ir valdant mechanizmus tokiu metu, koku staigiai gali kisti šviesos intensyvumas, ypač vairuojant naktį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausi nepageidaujami poveikiai yra regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) (14,5 %) ir bradikardija (3,3 %). Jie priklausė nuo dozės ir buvo susiję su farmakologiniu medikamento poveikiu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškęs nepageidaujamas poveikis ar nepageidaujami reiškiniai pateikti pagal jų dažnumą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Eozinofilija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hiperurikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas (dažniausiai pirmąjį gydymo mėnesį) Galvos svaigimas, galimai susijęs su bradikardija
	Nedažni*	Apalpinimas, galimai susijęs su bradikardija
Akių sutrikimai	Labai dažni	Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai)
	Dažni	Neryškus matymas
	Nedažni*	Dvejinimasis (diplopija) Regėjimo sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	Dažni	Bradikardija
		I laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG pailgėjęs PQ intervalas)
		Prieširdžių virpėjimas
		Skilvelinė ekstrasistolija

	Nedažni	Palpitacija, supraventrikulinės ekstrasistolės, EKG pailgėjęs Q-T intervalas
	Labai reti	II laipsnio atrioventrikulinė blokada, III laipsnio atrioventrikulinė blokada
		Sinusinio mazgo silpnumo sindromas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Nekontroliuojamas kraujo spaudimas
	Nedažni*	Kraujo spaudimo sumažėjimas, galimai susijęs su bradikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Dispėja
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas
		Vidurių užkietėjimas
		Viduriavimas
		Skausmas pilve*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni*	Angioneurozinė edema
		Bėrimas
	Reti*	Odos raudonis
		Niežulys
		Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų spazmai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnai	Kreatino kiekio padidėjimas kraujyje
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni*	Astenija, galimai susijusi su bradikardija
		Nuovargis, galimai susijęs su bradikardija
	Reti*	Negalavimas, galimai susijęs su bradikardija

* Dažnis apskaičiuotas pagal gautus spontaninius pranešimus apie nepageidaujamus reiškinius klinikinių tyrimų metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) atsirado 14,5% tiriamųjų ir pasireiškė laikinu ryškumo padidėjimu ribotoje regos lauko dalyje. Paprastai jis prasideda dėl staigaus šviesos intensyvumo pokyčio. Fosfenai taip pat gali būti apibūdinti kaip aureolių matymas, vaizdo suskaidymas (stroboskopinis arba kaleidoskopinis efektas), spalvotų ryškių šviesų matymas arba daugybiniai vaizdai (vaizdo užsitęsimas tinklainėje). Fotopsija dažniausiai pasireiškia per pirmus 2 gydymo mėnesius ir gali kartotis. Paprastai ji būna silpna arba vidutinio stiprumo. Gydymo metu arba po jo fotopsija išnyksta, daugiausiai (77,5%) ji išnyksta gydymo metu. Mažiau negu 1% pacientų dėl tokio poveikio pakeitė įprastinį dienos režimą arba nutraukė preparato vartojimą.

Bradikardija buvo nustatyta 3,3% pacientų, daugiausiai per pirmuosius 2 – 3 gydymo mėnesius. 0,5% tiriamųjų bradikardija buvo sunki, t. y. širdis susitraukinėjo 40 kartų per minutę arba rečiau.

SIGNIFY tyrime prieširdžių virpėjimas buvo stebimas 5,3 % ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su 3,8 % placebo grupėje. Apibendrintoje visų II/III fazės dvigubai koduotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai, įtraukiant daugiau kaip 40 000 pacientų, analizėje prieširdžių virpėjimo dažnis buvo 4,86 % ivabradinu gydytų pacientų, palyginti su 4,08 % kontrolinių pacientų; tai atitiko rizikos santykį, lygų 1,26; 95 % pasikliaujamasis intervalas [1,15–1,39].

SHIFT tyrimų metu kraujo spaudimas labiau padidėjo pacientams, kurie buvo gydomi ivabradinu (7,1 %), palyginti su pacientais, kurie gavo placebo (6,1 %). Šie epizodai iš karto pasireiškė daug dažniau, kai kraujo spaudimo gydymas buvo keičiamas, buvo praeinantis ir neturėjo įtakos gydymui ivabradinu

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Preparato perdozavus, gali pasireikšti sunki, ilgalaikė bradikardija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Sunkią bradikardiją reikia gydyti specializuotame skyriuje simptominėmis priemonėmis. Jeigu atsiranda bradikardija, kurios metu blogai toleruojama hemodinamika, būtinas simptominis gydymas, įskaitant į veną leidžiamų beta adrenoreceptorius stimuliuojančių preparatų, pvz., izoprenalino, vartojimą. Prireikus naudojamas elektrinis širdies stimulatorius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – širdį veikiantys vaistai, kiti širdį veikiantys vaistai, ATC kodas – C01EB17.

Veikimo mechanizmas

Ivabradinas yra grynas širdies ritmą lėtinantis medikamentas, selektyviai ir specifiskai slopinantis širdies ritmo vedlio ląstelių joninę I_f srovę, reguliuojančią spontaniinę diastolinę depoliarizaciją sinusiniame mazge ir širdies susitraukimų dažnį. Preparatas specifiskai veikia sinusinį mazgą, poveikio impulso sklaidimo prieširdžiais, per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais greičiui, miokardo kontraktilumui bei skilvelių repoliarizacijai nedaro.

Ivabradinas gali daryti poveikį ir tinklainės joninei I_h srovei, kuri yra labai panaši į širdies I_f srovę. Srovė I_h yra svarbi laikinam regos sistemos persitvarkymui, kadangi trumpina tinklainės reakciją į ryškios šviesos dirgiklius. Postūmio (pvz., staigiai keičiantis šviesos ryškumui) sąlygomis ivabradino sukeliamas dalinis I_h srovės slopinimas yra regimojo šviesos fenomeno, kuris kartais atsiranda kai kuriems pacientams, pagrindas. Fotopsija apibūdinama kaip trumpalaikis ryškumo padidėjimas ribotoje regos lauko dalyje (žr. 4.8 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Svarbiausias ivabradino sukeliamas poveikis žmogui yra specifinis nuo dozės dydžio priklausomas širdies ritmo lėtinimas. 2 kartus per parą vartojamų ne didesnių kaip 20 mg dozių sukeliama širdies ritmo sulėtėjimo analizė rodo tendenciją į plato efektą, kuris dera su sunkios bradikardijos, t. y. retesnio nei 40 tvinksnų per minutę širdies ritmo, rizikos mažėjimu (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant įprastinę rekomenduojamą dozę, širdies ritmas ramybės ir fizinių pratimų metu sulėtėja maždaug 10 tvinksnių. Dėl to sumažėja širdies atliekamo darbo kiekis ir deguonies sunaudojimas miokarde. Įtakos intrakardialiniam laidumui, širdies kontraktilumui (neigiamo inotropinio poveikio nesukelia) ir skilvelių repoliaracijai ivabradinas nedaro.

- Klinikinių elektrofiziologinių tyrimų metu jis nedarė poveikio impulso sklidimo per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais laikui arba koreguotam Q-T intervalui.
- Medikamentas nedarė neigiamos įtakos kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijai (KŠSIF) pacientams, kuriems buvo kairiojo širdies skilvelio disfunkcija (KŠSIF: 30 - 45%).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Antiangininis ir antiišeminis ivabradino veiksmingumas nustatinėtas penkiais atsitiktinių imčių tyrimais, atliktais dvigubai aklų būdu (trijų tyrimų metu preparato poveikis lygintas su sukeliama placebo, vieno tyrimo metu – su atenololio ir vieno – su amlodipino). Minėtuose tyrimuose dalyvavo 4111 stabiliąja krūtinės angina sergantys ligoniai, 2617 jų buvo gydomi ivabradinu.

Įrodyta, jog vartojant po 5 mg ivabradino 2 kartus per parą, per 3 – 4 savaites pasireiškia veiksmingas poveikis fizinių pratimų testo parametrams. Veiksmingumas patvirtintas vartojant 7,5 mg dozę 2 kartus per parą. Papildoma 2 kartus per parą vartojamos didesnės nei 5 mg dozės nauda nustatyta daugiausiai tyrimu, kurio metu poveikis lygintas su atenololio sukeliama: po mėnesio gydymo 2 kartus per parą geriama 5 mg doze bendras pratimų toleravimo laikas tuo metu, kai preparato koncentracija mažiausia, pailgėjo 1 minute, o po tolesnių trijų gydymo mėnesių, kurių metu 2 kartus per parą geriama dozė greitai buvo padidinta iki 7,5 mg, minėtas laikas pailgėjo dar 25 sekundėmis. Šiuo tyrimu naudingas antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis patvirtintas 65 metų ir vyresniems žmonėms. Tyrimų metu 2 kartus per parą vartojama 5 mg arba 7,5 mg dozė visą laiką darė poveikį fizinių pratimų parametrams (bendrai pratimų toleravimo trukmei, krūtinės anginos pasireiškimo ribojimo laikui ir laikui iki krūtinės anginos priepuolio bei ST segmento depresijos 1 mm) ir maždaug 70% suretino krūtinės anginos priepuolius. 2 kartus per parą vartojamo ivabradino veiksmingumas vienodas būna 24 valandas.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu 889 pacientams, vartojantiems 50 mg atenololio vieną kartą per parą, buvo skiriama vartoti ivabradino, kuris papildomai paveikė visus krūvio toleravimo mėginio parametrus mažiausio vaisto poveikio metu (praėjus 12 valandų po vaisto pavartojimo per burną).

Atsitiktinės imties kontrolinio (poveikis lygintas su placebo sukeliama) tyrimo, kuriame dalyvavo 725 pacientai, metu ivabradino, pavartoto tuo metu, kai amlodipino, vartojamo po 10 mg vieną kartą per parą, kiekis kraujyje buvo mažiausias (t. y. praėjus 12 val. po jo pavartojimo), veiksmingumas nebuvo didesnis, tačiau pavartoto tuo metu, kai amlodipino koncentracija kraujyje buvo didžiausia (t. y. praėjus 3 – 4 val. po jo pavartojimo), veiksmingumas buvo didesnis.

Atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 1277 pacientai, ivabradinas pasižymėjo statistiškai reikšmingu papildomu veiksmingumu, vertinant atsaką į gydymą (kuris apibrėžtas kaip mažiausiai 3 anginos priepuolių per savaitę skaičiaus sumažėjimas ir (arba) laiko iki 1 mm ST segmento nusileidimo padidėjimas mažiausiai 60 s, atliekant fizinio krūvio testą (FKT), pacientui bėgant ant bėgimo takelio), ivabradino skiriant papildomai, kai vartojama amlodipino 5 mg vieną kartą per parą arba nifedipino 30 mg pailginto atpalaidavimo forma (*GITS – gastrointestinal therapeutic system*) vieną kartą per parą, esant mažiausiam vaistinio preparato aktyvumui (praėjus 12 valandų po ivabradino suvartojimo per burną) 6 savaičių gydymo laikotarpiu (santykinė rizika = 1,3, 95 % pasikliautinis intervalas [1,0–1,7]; p = 0,012). Ivabradinas nepasižymėjo papildomu veiksmingumu antriniams vertinimo kriterijams – FKT parametrams, esant mažiausiam vaistinio preparato aktyvumui, kuomet papildomas veiksmingumas buvo pats didžiausias (3–4 valandos po ivabradino suvartojimo per burną).

Veiksmingumo tyrimų metu 3 – 4 mėn. vartojamo ivabradino veiksmingumas nekito. Kad mažėtų preparato veiksmingumas (atsirastų tolerancija) ar staigiai nutraukus jo vartojimą pasireikštų atoveiksmio

fenomenas, duomenų nėra. Antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis buvo susijęs su nuo dozės dydžio priklausomu širdies susitraukimų retėjimu ir ženkliu nuo širdies susitraukimų dažnio priklausomo spaudimo (širdies dažnis x sistolinis kraujospūdis) mažėjimu. Poveikis kraujospūdžiui ir periferiniam kraujagyslių pasipriešinimui buvo silpnas ir klinikai nereikšmingas.

Pacientams, kurie ivabradino vartojo mažiausiai vienerius metus (N = 713), medikamentas širdies ritmą visada lėtino. Poveikio gliukozės ir lipidų apykaitai jis nedarė.

Antiangininį ir antiišeminį poveikį ivabradinas sukėlė ir diabetikams (N = 457). Jiems preparato poveikis buvo saugus tiek pat kaip kitiems tiriamiesiems.

Buvo atliktas didelis pasekmių tyrimas BEAUTIFUL, kuriame dalyvavo 10917 pacientų, sergančių išemine širdies liga ir kairiojo skilvelio disfunkcija (KSIF < 40 %), nepaisant tinkamo gydymo (86,9 % pacientų vartojo beta adrenoblokatorius). Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo kardiovaskulinė mirtis, hospitalizacija dėl ūminio miokardo infarkto arba dėl prasidėjusio ar pasunkėjusio širdies nepakankamumo. Tyrimo duomenimis, anksčiau minėtų kriterijų dažnis ivabradino ir placebo grupėse buvo vienodas (santykinė rizika lyginant ivabradiną su placebo – 1, p = 0,945). Tiriant *post hoc* pogrupio pacientus, sergančius simptomine krūtinės angina ir suskirstytus atsitiktinių imčių būdu (n = 1507), nebuvo nustatyta jokio saugumo požymio, susijusio su kardiovaskuline mirtimi ir hospitalizacija dėl ūminio MI ar širdies nepakankamumo (ivabradinas – 12 %, palyginti su 15,5 % placebo, p = 0,05).

Buvo atliktas didelės apimties išeičių tyrimas SIGNIFY, kuriame dalyvavo 19 102 pacientai, sergantys vainikinių arterijų liga, be širdies nepakankamumo su klinikiniais požymiais (kairiojo skilvelio išstūmimo funkcija > 40 %), kuriems taikomas optimaliai suderintas pagrindinis gydymas. Buvo taikyta gydymo schema, kai vaistinio preparato skirta daugiau, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose (pradinė dozė 7,5 mg du kartus per parą (5 mg du kartus per parą, jei ≥ 75 metų), titruojant iki 10 mg du kartus per parą). Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo sudėtinis: mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų arba nemirtinas MI. Tyrime nebuvo nustatytas skirtumas tarp pagrindinio sudėtinio vertinimo kriterijaus (PSVK) dažnio ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,08, p = 0,197). 17,9 % pacientų iš ivabradino grupės buvo pranešta apie bradikardiją (2,1 % pacientų iš placebo grupės). Tyrimo metu verapamilio, diltiazemo arba stipraus CYP3A4 inhibitoriaus gavo 7,1 % pacientų.

Nedidelis, bet statistškai patikimas PSVK padidėjimas buvo stebimas iš anksto nustatytame pacientų pogrupyje, kurį sudarė II arba aukštesnės klasės pagal Kanados kardiologų draugijos klasifikaciją (KKDK), nustatytos pradinio vertinimo metu, pacientai, kuriems diagnozuota krūtinės angina (n = 12 049) (dažnis per metus 3,4 %, palyginti su 2,9 %, santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,18, p = 0,018), bet ne viso pacientų, kuriems diagnozuota krūtinės angina, populiacijos pogrupyje, kai KKDK klasė $\geq$ I (n = 14 286) (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,11, p = 0,110).

Tyrimo metu skirta didesnė, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose, dozė negalėjo visiškai paaiškinti šių rezultatų.

SHIFT tyrimas buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklu būdu, rezultatus kontroliuojant placebo. Tyrime dalyvavo 6505 suaugę pacientai, kuriems buvo stabilus lėtinis stazinis širdies nepakankamumas (LSŠN) (ilgiau kaip ≥ 4 savaites), nuo II iki IV klasės pagal NYHA funkcinę klasifikaciją, su sumažėjusia kairiojo skilvelio kraujo išstūmimo frakcija (LVEF ≤ 35 %) ir ≥ 70 susitraukimų per minutę širdies susitraukimų dažniu ramybės būsenoje.

Pacientams buvo skiriamas standartinis gydymas, įskaitant beta adrenoblokatorius (89 %), AKF inhibitorius ir / arba angiotenzino II antagonistus (91 %), diuretikus (83 %) ir aldosterono sistemą slopinančius vaistus (60 %).

Invabradinu gydomoje grupėje 67 % pacientų buvo gydomi 7,5 mg doze du kartus per parą. Vidutinė gydymo trukmė buvo 22,9 mėnesio. Gydymas ivabradinu buvo susijęs su 15 susitraukimų per minutę širdies susitraukimų dažnio sumažėjimu nuo pagrindinės vertės 80 susitraukimų per minutę. Širdies

susitraukimų dažnio skirtumas ivabradino ir placebo grupėse buvo 10,8 susitraukimų per minutę dvidešimt aštuntą (28) dieną, 9,1 susitraukimai per minutę dvyliktą (12) mėnesį ir 8,3 susitraukimai per minutę dvidešimt ketvirtą (24) mėnesį.

Tyrimai parodė kliniškai ir statistiškai reikšmingą reliatyvų 18 % rizikos sumažėjimą pagal mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligos ir hospitalizacijos dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo pirminės vertinamosios baigties rezultatus (santykinė rizika: 0,82, 95 % CI [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), gautus per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Absoliutus rizikos sumažėjimas buvo 4,2 %.

Pirminius vertinamosios baigties rezultatus pirmiausiai sudarė širdies nepakankamumo galutinė baigtis, hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo (absoliutus rizikos sumažėjimas 4,7 %) ir mirtys dėl širdies nepakankamumo (absoliutus rizikos sumažėjimas 1,1 %).

Gydymo poveikis pirminės vertinamosios baigties rezultatams, jų komponentams ir antriniam baigties rezultatams

	Ivabradinas (N = 3241), n (%)	Placebas (N = 3264), n (%)	Rizikos santykis [95 % CI]	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Sudėtiniai komponentai:				
- Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Kiti antrinės baigties rezultatai:				
- Visos mirties priežastys	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Mirtis dėl širdies nepakankamumo	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Visos hospitalizacijos priežastys	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizacija dėl širdies ir kraujagyslių ligos	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Pirminės baigties rezultatų mažėjimas buvo nuolat stebimas nepriklausomai nuo lyties, NYHA klasės, išeminio ar neišeminio širdies nepakankamumo etiologijos bei nuo diabeto ar hipertenzinės ligos istorijos.

Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 susitraukimai per minutę ($n = 4150$), pogrupyje buvo stebimas 24 % didesnis pirminės vertinamosios baigties sumažėjimas (santykinė rizika: 0,76, 95%,CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) ir kitos antrinės baigties, įskaitant mirtis dėl visų priežasčių (santykinė rizika: 0,83, 95 % CI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$), bei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligos (santykinė rizika: 0,83, 95 % CI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). Šiame pacientų pogrupyje ivabradino saugumo duomenys atitinka visos gydytų pacientų grupės saugumo duomenis.

Reikšmingas poveikis pirminei vertinamajai baigčiai buvo stebimas visoje beta adrenoblokatorių gydytų pacientų grupėje (santykinė rizika: 0,85, 95 % CI [0,76; 0,94]). Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 susitraukimai per minutę, pogrupyje, skiriant rekomenduojamas tikslines beta adrenoblokatorių dozes, statistiškai reikšmingos naudos pirminei vertinamajai baigčiai (santykinė rizika: 0,97, 95 % CI [0,74; 1,28]), antrinei baigčiai, įskaitant hospitalizaciją dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo (santykinė rizika: 0,79, 95 % CI [0,56; 1,10]) ir mirties dėl širdies nepakankamumo (santykinė rizika: 0,69, 95 % CI [0,31; 1,53]) pastebėta nebuvo.

Pagal NYHA klasę, buvo stebimas žymus pagerėjimas pagal paskutinę užfiksuotą vertę. Pagerėjimas užfiksuotas 887 (28 %) ivabradinu gydytiems pacientams, palyginti su 776 (24 %) pacientais, gavusiais placebo ($p = 0,001$).

Remiantis 97 pacientų, dalyvavusių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamajame tyrime, duomenimis, kurie buvo renkami atliekant specialius oftalmologijos tyrimus, kuriais siekiama įvertinti kolbelių ir lazdelių sistemos funkciją bei kylantįjį regos kelią (t. y. elektroretinografija, statinė ir kinezinė perimetrija, spalvų jutimo ir regėjimo aštrumo ištyrimas), lėtine stabiliąja krūtinės angina sergančius pacientus 3 metus gydant ivabradinu, jokio toksinio poveikio tinklainei nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atliktas atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 116 vaikų ir paauglių (17 jų buvo nuo 6 iki 12 mėnesių amžiaus, 36 – nuo 1 iki 3 metų ir 63 – nuo 3 iki 18 metų), kuriems diagnozuoti lėtinis širdies nepakankamumas ir dilatacinė kardiomiopatija (DKMP), skiriant tiriamojo vaistinio preparato kartu su optimaliai suderintu pagrindiniu gydymu. Ivabradino vartojo 74 pacientai (santykiu – 2:1). Pradinė vaistinio preparato dozė buvo po 0,02 mg/kg du kartus per parą 6–12 mėnesių kūdikiams, po 0,05 mg/kg du kartus per parą 1–3 metų vaikams ir 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė < 40 kg, po 2,5 mg/kg du kartus per parą 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė ≥ 40 kg. Vaistinio preparato dozė buvo pritaikyta, atsižvelgiant į gydymo atsaką, didžiausios dozės atitinkamai buvo 0,2 mg/kg du kartus per parą, 0,3 mg/kg du kartus per parą ir 15 mg. Šiame tyrime ivabradinas buvo skiriamas geriamąja skysta arba tablečių forma du kartus per parą kasdien. Atviraime atsitiktinės atrankos dviejų laikotarpių kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 24 suaugę sveiki savanoriai, buvo nustatyta, kad tarp šių dviejų vaistinio preparato formų farmakokinetinio skirtumo nėra. 2–8 savaičių dozės titravimo laikotarpiu 69,9 % pacientų, gydytų ivabradinu, buvo pasiektas širdies dažnio sumažėjimas 20 %, be bradikardijos, palyginti su 12,2 % placebo vartojusių pacientų grupėje (galimybių santykis (ang. *Odds ratio*): $E = 17,24$, 95 % pasikliautinis intervalas [5,91; 50,30]). Ivabradino dozių (vartojant mg/kg du kartus per parą), kuriomis galima pasiekti širdies dažnio sumažėjimą 20 %, vidurkiai buvo $0,13 \pm 0,04$ mg/kg du kartus per parą, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg du kartus per parą ir $4,1 \pm 2,2$ mg du kartus per parą atitinkamai 1–3 metų vaikams, 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė < 40 kg, ir 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė ≥ 40 kg. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis ivabradinu gydytų pacientų grupėje padidėjo nuo 31,8 % iki 45,3 %, esant M012, palyginti su padidėjimu nuo 35,4 % iki 42,3 % placebo gavusių pacientų grupėje. NYHA klasės pagerėjimas nustatytas 37,7 % ivabradinu gydytų pacientų, palyginti su 25,0 % placebo gavusių pacientų. Šie teigiami pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Vienų metų vartojimo laikotarpiu vaistinio preparato saugumo duomenys buvo panašūs į aprašytuosius suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu.

Nebuvo ištirtas ilgalaikis ivabradino poveikis augimui, lytiniam brendimui ir bendrajai raidai, taip pat nebuvo ištirtas ilgalaikis gydymo ivabradinu veiksmingumas, skiriant jo vaikams, siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirštamumą nuo jų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ivabradine Anpharm tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant krūtinės anginą.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų, kuriuose Ivabradine Anpharm skiriama vaikų nuo 0 iki 6 mėnesių amžiaus lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėmis sąlygomis ivabradinas iš tablečių išsiskiria greitai ir labai gerai tirpsta vandenyje (> 10 mg/ml). Jis yra S-enantiomeras, biokonversija *in vivo* neįrodyta. Svarbiausias aktyvus metabolitas, identifikuotas žmogaus organizme, yra N-demetilintas ivabradino darinys.

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Išgertas ivabradinas absorbuojamas greitai ir beveik visas. Preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po valandos. Absolutus ivabradino plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas yra maždaug 40%, kadangi dalis jo, prieš patekdama į sisteminę kraujotaką, metabolizuojama žarnyne ir kepenyse.

Maistas maždaug 1 valanda uždelšia absorbciją ir 20 - 30% padidina ekspoziciją kraujo plazmoje. Kad ekspozicija svyruotų mažiau, ivabradino tablečių rekomenduojama gerti po valgio (žr. 4.2 skyrių)

Pasiskirstymas

Maždaug 70% ivabradino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, pacientų organizme pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra beveik 100 l. Nuolat vartojant 5 mg dozę 2 kartus per parą, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje būna 22 ng/ml (PI = 29%). Vidutinė koncentracija kraujo plazmoje, tuo metu, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, yra 10 ng/ml (PI = 38%).

Biotransformacija

Kepenyse ir žarnose daug ivabradino metabolizuojama oksidacijos būdu dalyvaujant vien citochromo P 450 3A4 (CYP 3A4) izofermentams. Svarbiausias veiklus metabolitas yra N-demetilintas darinys S 18982, kurio ekspozicija yra maždaug 40% ivabradino ekspozicijos. Šį veiklų metabolitą metabolizuoja irgi CYP 3A4 izofermentai. Ivabradino afinitetas CYP 3A4 izofermentams yra mažas, klinikai reikšmingai jų neindukuoja ir neslopina, todėl CYP 3A4 substratų metabolizmo ir koncentracijos kraujyje jis neturėtų keisti. Ir, priešingai, stiprūs šių fermentų inhibitoriai ar induktoriai ivabradino koncentraciją kraujyje gali gerokai pakeisti (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Pusinės ivabradino eliminacijos laikas kraujo plazmoje (AUC sumažėjimas 70 - 75%) yra 2 val., efektyvios – 11 val. Bendras klirensas yra 400 ml/min., klirensas inkstuose – maždaug 70 ml/min. Tiek pat metabolitų išskiria ir su šlapimu, ir su išmatomis. Apie 4% išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

0,5 – 24 mg ivabradino dozių kinetika yra tiesinė.

Specialios populiacijos

Senyvi žmonės

Senyvų (≥ 65 metų), labai senų (≥ 75 metų) ir kitų žmonių organizme ivabradino farmakokinetikos (AUC ir C_{max}) skirtumo nepastebėta (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų sutrikimas

Inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15 – 60 ml/min.) ivabradino farmakokinetiką veikia mažai, kadangi klirensas inkstuose sudaro mažą (20%) bendros ivabradino ir svarbiausio jo metabolito S 18982 eliminacijos dalį (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas.

Pacientų, kuriems yra silpnas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh reikšmė yra ne didesnė kaip 7), organizme neprisijungusio ivabradino ir veiklaus jo metabolito AUC buvo 20% didesnis, negu tų žmonių, kurių kepenų funkcija normali. Duomenų, kuriais remiantis būtų galima padaryti išvadą apie ivabradino

farmakokinetiką pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, yra labai mažai, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas – visai nėra (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivabradino, taikomo 6 mėnesių – 18 metų amžiaus vaikų ir paauglių lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, farmakokinetikos duomenys yra panašūs į suaugusiems aprašytus farmakokinetikos duomenis, kai taikoma dozės titravimo schema, paremta paciento amžiumi ir kūno svoriu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD)

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio analizės duomenys rodo, jog padidinus 2 kartus per parą vartojamą dozę ne daugiau kaip iki 15 – 20 mg, širdies ritmo lėtėjimo priklausomumas nuo ivabradino ir S 18982 koncentracijos kraujo plazmoje yra beveik tiesinis. Vartojant didesnę dozę, širdies ritmo retėjimas tampa neproporcingas ivabradino koncentracijos kraujo plazmoje dydžiui ir turi tendenciją būti plato. Jeigu ivabradino ekspozicija didelė (taip gali atsitikti preparato vartojant kartu su stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitoriais), širdies ritmas gali labai suretėti. Ivabradino vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriais, tokio suretėjimo rizika yra mažesnė (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Ivabradino farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis, skiriant jo 6 mėnesių – 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, yra panašus į suaugusiųjų farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimai rodo, jog žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ivabradinas poveikio nedaro. Organogenezės laikotarpiu vartojant tokias dozes, nuo kurių ekspozicija organizme buvo artima atsirandančiai terapine doze gydomų žmonių organizme, žiurkių vaisiui dažniau atsirado širdies defektų, nedaugeliui triušių vaisių – adaktilija.

Šunims, vienerius metus vartojusiems 2,7 mg/kg kūno svorio arba 24 mg/kg kūno svorio ivabradino paros dozę, pasireiškė laikinas tinklainės funkcijos pokytis, tačiau su akies struktūros pažeida jis nebuvo susijęs. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį ivabradino poveikį tinklainei, t. y. sąveiką su hiperpolarizacija ir aktyvuota I_h srove, kuri yra labai panaši į širdies ritmo vedlio I_f srovę.

Kitų ilgalaikių kartotinių dozių ir kancerogeninio poveikio tyrimų metu klinikai reikšmingų pokyčių nepastebėta.

Pavojaus aplinkai vertinimas (ERA)

Ivabradino pavojaus aplinkai vertinimas buvo atliktas vadovaujantis Europos ERA rekomendacijomis. Šių vertinimų rezultatai papildė trūkstamus ivabradino pavojaus aplinkai duomenis ir parodo, kad ivabradinas pavojaus aplinkai nekelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas (E 470 B)

Kukurūzų krakmolos

Maltodekstrinas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E 551)

Tablečių plėvelė

Hipromeliozė (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Makrogolis (6000)
Glicerolis (E 422)
Magnio stearatas (E 470 B)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio ir PVC lizdinės plokštelės kartoninėse dėžutėse.

Pakuotės dydis

Vienoje kalendorinėje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84, 98, 100 arba 112 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/15/1041/001-007

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/15/1041/008-014

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. rugsėjo 08 d.
Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ.**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytoje Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės
ivabradinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
[28 plėvele dengtos tabletės]
[56 plėvele dengtos tabletės]
[84 plėvele dengtos tabletės]
[98 plėvele dengtos tabletės]
[100 plėvele dengtų tablečių]
[112 plėvele dengtų tablečių]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ivabradine Anpharm 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės
ivabradinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės
ivabradinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
[28 plėvele dengtos tabletės]
[56 plėvele dengtos tabletės]
[84 plėvele dengtos tabletės]
[98 plėvele dengtos tabletės]
[100 plėvele dengtų tablečių]
[112 plėvele dengtų tablečių]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaityti pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS
NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Ivabradine Anpharm 7,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės
ivabradinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės ivabradinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ivabradine Anpharm ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ivabradine Anpharm
3. Kaip vartoti Ivabradine Anpharm
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ivabradine Anpharm
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ivabradine Anpharm ir kam jis vartojamas

Ivabradine Anpharm (ivabradinas) yra vaistas nuo širdies ligų skirtas gydyti:

- simptominę krūtinės skausmą sukeliančią stabiliąją krūtinės anginą suaugusiems pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra lygus 70 kartų per minutę arba didesnis. Jis skirtas vartoti suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja arba negali gerti širdies ligų gydymui skirtų vaistų, vadinamų betablokatoriais. Jį, kartu su betablokatoriais, taip pat gali vartoti suaugusieji pacientai, kurių būklė nėra pilnai kontroliuojama betablokatoriais.
- Lėtinį širdies nepakankamumą suaugusiems pacientams, kurių širdies plakimo greitis yra daugiau arba lygus 75 susitraukimams per minutę. Derinamas kartu su standartiniu gydymu, įskaitant betablokatorius, arba kai betablokatoriai yra kontraindikuotini arba netoleruojami.

Stabilioji krūtinės angina (paprastai ji vadinama angina)

Stabilioji krūtinės angina yra širdies liga, pasireiškianti tuo atveju, kai širdis gauna nepakankamą deguonies kiekį. Dažniausias simptomas yra krūtinės skausmas ir nemalonūs pojūtis joje.

Lėtinis širdies nepakankamumas

Lėtinis širdies nepakankamumas yra širdies liga, kuri atsiranda tada, kai širdis nebegali išstumti pakankamai kraujo į visą likusį kūną. Dažniausi širdies nepakankamumo simptomai yra dusulys, nuovargis, pavargimas ir kulkšnių tinimas.

Kaip Ivabradine Anpharm veikia?

Specifinis ivabradino širdies susitraukimų dažnį mažinantis poveikis padeda:

- reguliuoti ir retinti krūtinės anginos priepuolius, sumažindamas širdies poreikį deguoniui;
- pagerinti pacientų, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas, širdies veiklą ir gyvybines prognozes.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ivabradine Anpharm

Ivabradine Anpharm vartoti negalima

- jeigu yra alergija ivabradinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6.1 skyriuje);
- jeigu prieš pradėdant gydyti širdies ritmas ramybės metu yra per lėtas (širdis susitraukinėja rečiau negu 70 kartų per minutę);
- jeigu ištiko kardiogeninis šokas (ligoninėje gydomas širdies sutrikimas);
- jeigu sutrikęs širdies ritmas (sinusinio mazgo silpnumo sindromas, sinoatrialinė blokada, III laipsnio atrioventrikulinė blokada);
- jeigu ištiko miokardo infarktas;
- jeigu kraujospūdis labai mažas;
- jeigu sergama nestabiliąja krūtinės angina (sunkia liga, kurios metu labai dažnai kartojasi krūtinės skausmo priepuoliai ir fizinių pratimų ir kitu metu);
- jeigu yra širdies nepakankamumas, kuris neseniai pasunkėjo;
- jeigu Jūsų širdies plakimą išskirtinai palaiko širdies stimulatorius;
- jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- jeigu vartojama vaistinių preparatų nuo grybelinių ligų (pvz., ketokonazolo, itakonazolo), makrolidinių antibiotikų (pvz., jozamicino, klaritromicino, telitromicino ar geriamųjų eritromicino preparatų), medikamentų nuo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ligos (pvz., nelfinaviro, ritonaviro) arba nefazodono, t. y. vaisto nuo depresijos, arba diltiazemo, verapamilio (vaistai vartojami nuo didelio kraujospūdžio ligos arba krūtinės anginos);
- jeigu Jūs esate moteris, galinti susilaukti vaikų ir nenaudojanti veiksmingos kontracepcijos;
- jeigu esate nėščia arba ketinanti pastoti moteris;
- jeigu žindomas kūdikis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ivabradine Anpharm.

- jeigu yra širdies ritmo sutrikimai (tokie kaip nereguliarus širdies plakimas, dažnas juntamas širdies plakimas, krūtinės skausmo sustiprėjimas) arba ilgalaikis prieširdžių virpėjimas (nereguliarus širdies plakimas), arba elektrokardiogramos (EKG) pokytis, vadinamasis ilgojo Q-T sindromas;
- jeigu yra nuovargis, galvos svaigimas ar dusulys (tokie simptomai gali būti per didelio širdies ritmo sulėtėjimo požymis);
- jeigu Jums pasireiškia prieširdžių virpėjimo simptomai (pulso dažnis ramybės būsenoje be jokių akivaizdžių priežasčių neįprastai didelis (daugiau kaip 110 tvinksnų per minutę) arba nereguliarus, dėl ko jį sunku išmatuoti);
- jeigu neseniai ištiko smegenų insultas (smegenų apopleksija);
- jeigu yra lengva arba vidutinio sunkumo hipotenzija (mažas kraujospūdis);
- jeigu yra nekontroliuojamas kraujo spaudimas, ypač pakeitus antihipertenzinį gydymą;
- jeigu yra sunkus širdies nepakankamumas arba širdies nepakankamumas su poryčiu elektrokardiogramoje, vadinamas Hiso pluošto kojų blokada;
- jeigu sergama lėtine akių tinklainės liga;
- jeigu yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.
- jeigu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių yra, prieš gydymą Ivabradine Anpharm arba jo metu reikia iš karto pasikalbėti su gydytoju.

Vaikams

Neskirti gydyti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams. Turimų duomenų šioje amžiaus grupėje nepakanka.

Kiti vaistai ir Ivabradine Anpharm

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu vartojate žemiau išvardytų preparatų, būtinai informuokite gydytoją, kadangi gali reikėti keisti Ivabradine Anpharm dozę arba gydymo metu Jus prižiūrėti.

- Flukonazolo (priešgrybelinio vaisto).
- Rifampicino (antibiotiko).
- Barbitūratų (vaistų nuo nemigos ir epilepsijos).
- Fenitoino (medikamentas nuo epilepsijos).
- Paprastųjų jonažolių preparatų (vaistažolių preparatų nuo depresijos).
- Q-T intervalą ilginančių vaistų, vartojamų širdies ritmo sutrikimui bei kitokioms ligoms gydyti:
 - chinidino, dizopiramido, ibutilido, sotalolio, amjodarono (medikamentų nuo širdies ritmo sutrikimo);
 - bepridilio (preparato nuo krūtinės anginos);
 - kai kurių medikamentų nuo nerimo, šizofrenijos ar kitokios psichozės (pvz., pimozido, ziprazidono, sertindolo);
 - medikamentų nuo maliarijos, pvz., meflokvino, halofantrino;
 - į veną leidžiamų eritromicino preparatų (antibiotiko);
 - pentamido (vaisto nuo parazitų sukeliamų ligų);
 - cisaprido (medikamento nuo gastroezofaginio reflukso).
- Kai kurių rūšių diuretikai, kurie gali sumažinti kalio koncentraciją kraujyje, tokie kaip furozemidas, hidrochlortiazidas, indapamidas (naudojami edemai, aukštam kraujospūdžiui gydyti).

Ivabradine Anpharm vartojimas su maistu ir gėrimais

Ivabradine Anpharm vartojimo metu reikia vengti greipfrutų sulčių gėrimo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, Ivabradine Anpharm vartoti negalite (žr. poskyrį „Ivabradine Anpharm vartoti draudžiama“).

Jeigu pastosite gydymo Ivabradine Anpharm metu, kreipkitės į gydytoją.

Nevartokite Ivabradine Anpharm, jeigu galite pastoti, nebent naudojatės veiksmingais kontracepcijos metodais (žr. skyrių „Ivabradine Anpharm vartoti negalima“).

Prieš vartodama bet kokio vaisto, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką patarimo.

Jeigu krūtimi maitinate kūdikį, Ivabradine Anpharm vartoti negalite (žr. poskyrį „Ivabradine Anpharm vartoti negalima“). Pasitarkite su gydytoju, jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį, nes gydymo Ivabradine Anpharm metu žindymą reikia nutraukti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ivabradine Anpharm gali trumpam sukelti regimuosius šviesos fenomenus (laikinas ryškumo padidėjimas regos lauko dalyje, žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Jeigu jis atsiranda, vairuoti ir valdyti mechanizmus tokiu laiku, koku staiga gali kisti šviesos intensyvumas, reikia atsargiai, ypač vairuoti naktį.

Ivabradine Anpharm sudėtyje yra laktozės.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Ivabradine Anpharm

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ivabradine Anpharm reikia gerti valgio metu.
Ivabradine Anpharm 5 mg tabletė gali būti padalinti į lygias dalis.

Jeigu Jums yra gydoma krūtinės angina

Pradinė dozė neturėtų viršyti vienos Ivabradine Anpharm 5 mg tabletės du kartus per parą. Jeigu Jums vis dar išlieka krūtinės anginos simptomai ir Jūs gerai toleruojate 5 mg du kartus per parą vartojamą dozę, dozė gali būti padidinta. Palaikomoji dozė neturėtų viršyti 7,5 mg du kartus per parą. Jūsų gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę. Įprasta dozė yra viena tabletė ryte ir viena tabletė vakare. Kai kuriais atvejais (pavyzdžiui, jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnis), Jūsų gydytojas gali Jums paskirti pusę vaisto dozės, t. y. po pusę Ivabradine Anpharm 5 mg tabletės (ši dozė atitinka 2,5 mg ivabradino) rytais ir pusę 5 mg tabletės vakarais.

Jeigu Jums yra gydomas lėtinis širdies nepakankamumas

Įprastinė rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg. Ji geriama 2 kartus per parą. Prireikus dozė galima didinti ir gerti po 7,5 mg 2 kartus per parą. Tinkamą dozę nustatys gydytojas. Paprastai viena tabletė geriama ryte, kita vakare. Kai kuriais atvejais (pavyzdžiui, jeigu Jūs esate 75 metų ar vyresnis) gydytojas gali skirti gerti po pusę 5 mg tabletės ryte ir vakare.

Ką daryti pavartojus per didelę Ivabradine Anpharm dozę?

Išgėrus didelę Ivabradine Anpharm dozę, gali atsirasti dusulys ir nuovargis, kadangi per daug suretėja širdies susitraukimai. Taip atsitikus būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Ivabradine Anpharm

Įprastiniu laiku medikamento išgerti pamiršus, jo reikia gerti atėjus kitos dozės vartojimo laikui. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Ant lizdinės plokštelės išspausdintas kalendorius turėtų Jums padėti prisiminti, kada paskutinį kartą išgėrėte Ivabradine Anpharm tabletę.

Nustojus vartoti Ivabradine Anpharm

Kadangi krūtinės anginos ar lėtinio širdies nepakankamumo gydymas tęsiasi visą gyvenimą, prieš nustodami vartoti šį vaistą kreipkitės į gydytoją ar vaistininką. Jeigu manote, kad Ivabradine Anpharm veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Dažniausiai pasireiškiančios šio vaisto nepageidaujamos reakcijos yra priklausomos nuo dozės ir susijusios su vaisto veikimo mechanizmu.

Labai dažni (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

Regimieji šviesos fenomenai (trumpalaikis ryškumo padidėjimas, dažniausiai atsirandantis dėl staigaus šviesos intensyvumo pokyčio). Jie gali būti apibūdinami kaip aureolių matymas, spalvoti blyksniai, vaizdo suskaidymas arba daugybiniai vaizdai. Jie daugiausiai pasireiškia pirmų dviejų mėnesių gydymo laikotarpiu, po to gali pasireikšti pakartotinai ir pranyksta pabaigus gydymą.

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

Širdies darbo pokytis (simptomai – širdies ritmo sulėtėjimas). Jie ypač pasireiškia per pirmuosius 2 – 3 mėnesius nuo gydymo padžios.

Taip pat buvo stebimi kiti šalutiniai poveikiai:

Dažni (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

Nereguliarus greitas širdies susitraukinėjimas (Prieširdžių virpėjimas), nenormalus širdies plakimo pojūtis (Bradikardija, Skilvelinė ekstrasistolija, I laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG pailgėjęs PQ intervalas)), nekontroliuojamas kraujo spaudimas, galvos skausmas, galvos svaigimas ir neryškus matymas (miglotas matymas).

Nedažni (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

Juntamas dažnas širdies plakimas ir papildomi širdies susitraukimai, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, skausmas pilve, svaigimas (vertigo), apsunkintas kvėpavimas (dusulys), raumenų spazmai, per didelis šlapimo rūgšties kraujyje kiekis, padidėjęs eozinofilų (baltųjų kraujo kūnelių) kiekis ir padidėjusi kreatino (raumenyse skylanti medžiaga) koncentracija kraujyje, odos bėrimas, angioneurozinė edema (tokia kaip veido, liežuvio arba gerklės tinimas, sunkumas kvėpuoti arba nuryti), žemas kraujospūdis, alpimas, nuovargio, silpnumo pojūtis, stebimi širdies EKG pakitimai, susidvejinęs vaizdas, sutrikęs vaizdas.

Reti (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių):

Dilgėlinė, niežėjimas, odos paraudimas, bloga savijauta.

Labai reti (gali pasireikšti iki 1 iš 10000 žmonių):

Nereguliarus širdies plakimas (II laipsnio atrioventrikulinė blokada, III laipsnio atrioventrikulinė blokada, Sinusinio mazgo silpnumo sindromas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ivabradine Anpharm

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ivabradine Anpharm sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ivabradinas (ivabradino hidrochlorido pavidalu).

Ivabradine Anpharm 5 mg plėvele dengtos tabletės:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

Ivabradine Anpharm 7,5 mg plėvele dengtos tabletės:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (hidrochlorido pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra:
- *tablečių šerdis*: laktozė monohidratas, magnio stearatas (E 470 B), kukurūzų krakmolos, maltodekstrinas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E 551)
- *tablečių plėvelė*: hipromeliozė (E 464), titano dioksidas (E 171), makrogolis 6000, glicerolis (E 422), magnio stearatas (E 470 B), geltonasis geležies oksidas (E 172), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Ivabradine Anpharm išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ivabradine Anpharm 5 mg tabletės yra oranžinės, pailgos, dengtos plėvele, abiejose jų pusėse yra įspausta vagelė. Vienoje tablečių pusėje išgraviruotas skaitmuo „5“, kitoje – „S“.

Ivabradine Anpharm 7,5 mg tabletės yra oranžinės, trikampės, dengtos plėvele. Vienoje tablečių pusėje išgraviruotas skaitmuo „7,5“, kitoje - „S“.

Tabletės tiekiamos supakuotos į PVC ir aliuminio folijos lizdines plokšteles. Vienoje kalendorinėje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84, 98, 100 arba 112 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy
Prancūzija

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

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

ir

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

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

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.

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

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

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

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

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

Tel: +39 06 669081

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Servier Sverige AB

Tel: +46(8)5 225 08 00

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: + 371 6750 2039

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd

Tel: +44 (0)1753 666409

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>