

DETERMINAZIONE 21 settembre 2009.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Corlontor» (ivabradina), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determinazione/C n. 1366/2009).

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003 n.269, convertito nella legge 24 novembre 2003,n.326 , che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n.245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

VISTA la legge 15 luglio 2002, n.145

VISTO il Decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 agosto 2008, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro Visti Semplici, Foglio n. 803 in data 16 luglio 2008, con cui il Prof. Guido Rasi è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTA la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" con particolare riferimento all'art. 8;

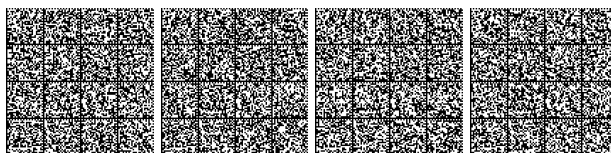
VISTO l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662;

VISTO l'articolo 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni ;

VISTO il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

VISTA la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

VISTA la determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)", pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;



VISTA la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 156 del 7 luglio 2006;

VISTA la determinazione C/179/2008 di definizione del regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Corlentor (ivabradina) pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale – serie generale – n. 22 del 26 gennaio 2008;

VISTA la domanda con la quale la ditta ha chiesto la riclassificazione delle confezioni da 56 compresse rivestite da 5 mg e da 7,5 mg;

VISTO il parere della Commissione Consultiva Tecnico - Scientifica nella seduta del 09/10 luglio 2009;

VISTA la deliberazione n. 11 del 30 luglio 2009 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del Direttore Generale;

DETERMINA

ART.1

(classificazione ai fini della rimborsabilità)

Il medicinale CORLENTOR (ivabradina) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

Confezione:

5 mg compressa rivestita con film uso orale blister ALL/PVC 56 compresse

AIC N. 037060035/E (in base 10) 13BZG3 (in base 32)

Classe di rimborsabilità

A

Prezzo ex factory (IVA esclusa)

€ 47,60

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 78,56

Confezione:

7,5 mg compressa rivestita con film uso orale blister ALL/PVC 56 compresse

AIC N. 037060100/E (in base 10) 13BZJ4 (in base 32)

Classe di rimborsabilità

A

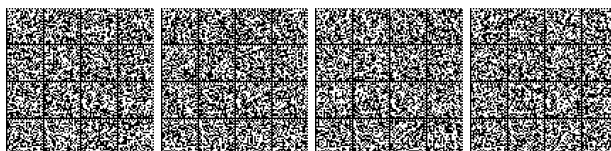
Prezzo ex factory (IVA esclusa)

€ 47,60

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 78,56

Ai prezzi sopra indicati non si applicano le riduzioni previste dalle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 29 settembre 2006 per il periodo del riconoscimento del requisito dell'innovatività



ART. 2
(classificazione ai fini della fornitura)

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale CORLENTOR (ivabradina) è la seguente:

medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL)

ART. 3
(condizioni e modalità di impiego)

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) come da scheda allegata alla presente determina (all. 1) e a quanto previsto dall'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004.

La compilazione della scheda di reclutamento secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/> prevista al secondo e terzo capoverso dell'art. 4 della determina 179/2008 deve intendersi non più obbligatoria.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività è prorogato per i successivi 6 mesi dalla data di pubblicazione della presente determina.

ART. 4
(farmacovigilanza)

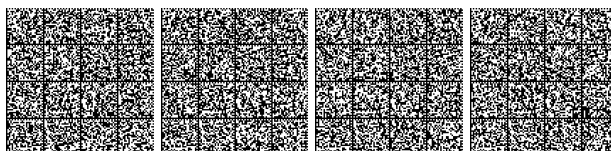
Il presente medicinale è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui al decreto del 21 novembre 2003 (GU 01/12/2003) e successivi aggiornamenti; al termine della fase di monitoraggio intensivo vi sarà la rimozione del medicinale dal suddetto elenco;

ART. 5
(disposizioni finali)

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roma, 21 settembre 2009

Il direttore generale: RASI



**PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE DI IVABRADINA**

Centro prescrittore _____	
Medico ospedaliero o specialista prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____	sessu M ☐ F ☐
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
ASL di residenza _____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____	

La prescrizione di ivabradina è a carico del SSN solo se rispondente alla seguente condizione:

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti in ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti o ai calcio-antagonisti.

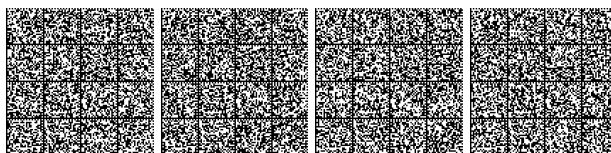
Il trattamento a base di b-bloccanti va considerato di prima scelta.

Farmaco prescritto :	
☐ Ivabradina 5 mg compresse	☐ Ivabradina 7,5 mg compresse
Dose e durata del trattamento	

Dose/die: _____	Durata prevista del trattamento: _____
Indicare se	
☐ Prima prescrizione	☐ Prosecuzione della cura (motivo.....)

Data ____/____/____

Timbro e firma del medico ospedaliero
o del medico specialista prescrittore



DETERMINAZIONE 21 settembre 2009.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Procoralan» (ivabradina), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determinazione/C n. 1365/2009).

IL DIRETTORE GENERALE

VISTI gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

VISTO l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003 n.269, convertito nella legge 24 novembre 2003,n.326 , che istituisce l'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTO il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n.245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

VISTO il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165;

VISTA la legge 15 luglio 2002, n.145

VISTO il Decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 agosto 2008, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro Visti Semplici, Foglio n. 803 in data 16 luglio 2008, con cui il Prof. Guido Rasi è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

VISTA la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica" con particolare riferimento all'art. 8;

VISTO l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662;

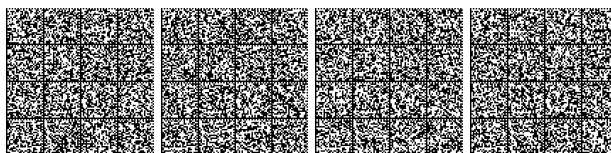
VISTO l'articolo 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra Agenzia e titolari di autorizzazioni ;

VISTO il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della Direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

VISTA la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

VISTA la determinazione 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)", pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

VISTA la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 156 del 7 luglio 2006;



VISTA la determinazione C/180/2008 di definizione del regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Procoralan (ivabradina) pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale – serie generale – n. 23 del 28 gennaio 2008;

VISTA la domanda con la quale la ditta ha chiesto la riclassificazione delle confezioni da 56 compresse rivestite da 5 mg e da 7,5 mg;

VISTO il parere della Commissione Consultiva Tecnico - Scientifica nella seduta del 09/10 luglio 2009;

VISTA la deliberazione n. 11 del 30 luglio 2009 del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA adottata su proposta del Direttore Generale;

DETERMINA

ART.1

(classificazione ai fini della rimborsabilità)

Il medicinale PROCORALAN (ivabradina) nelle confezioni sotto indicate è classificato come segue:

Confezione:

5 mg compressa rivestita con film uso orale blister ALL/PVC 56 compresse

AIC N. 037061037/E (in base 10) 13C0FF (in base 32)

Classe di rimborsabilità

A

Prezzo ex factory (IVA esclusa)

€ 47,60

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 78,56

Confezione:

7,5 mg compressa rivestita con film uso orale blister ALL/PVC 56 compresse

AIC N. 037061102/E (in base 10) 13C0HG (in base 32)

Classe di rimborsabilità

A

Prezzo ex factory (IVA esclusa)

€ 47,60

Prezzo al pubblico (IVA inclusa)

€ 78,56

Ai prezzi sopra indicati non si applicano le riduzioni previste dalle determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e del 29 settembre 2006 per il periodo del riconoscimento del requisito dell'innovatività



ART. 2
(classificazione ai fini della fornitura)

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale PROCORALAN (ivabradina) è la seguente:
medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL)

ART. 3
(condizioni e modalità di impiego)

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT) come da scheda allegata alla presente determina (all. 1) e a quanto previsto dall'allegato 2 alla determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta -, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004.

La compilazione della scheda di reclutamento secondo le indicazioni pubblicate sul sito <http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it/> prevista al secondo e terzo capoverso dell'art. 4 della determina 180/2008 deve intendersi non più obbligatoria.

Il riconoscimento del requisito dell'innovatività è prorogato per i successivi 6 mesi dalla data di pubblicazione della presente determina.

ART. 4
(farmacovigilanza)

Il presente medicinale è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse di cui al decreto del 21 novembre 2003 (GU 01/12/2003) e successivi aggiornamenti; al termine della fase di monitoraggio intensivo vi sarà la rimozione del medicinale dal suddetto elenco;

ART. 5
(disposizioni finali)

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 21 settembre 2009

Il direttore generale: RASI



**PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE DI IVABRADINA**

Centro prescrittore _____	
Medico ospedaliero o specialista prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel. _____	e-mail _____

Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____	sessu M ☐ F ☐
Codice fiscale _____	
Residente a _____	Tel. _____
Regione _____	
ASL di residenza _____	Prov. _____
Medico di Medicina Generale _____	

La prescrizione di ivabradina è a carico del SSN solo se rispondente alla seguente condizione:

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti in ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti o ai calcio-antagonisti.

Il trattamento a base di b-bloccanti va considerato di prima scelta.

Farmaco prescritto :	
☐ Ivabradina 5 mg compresse	☐ Ivabradina 7,5 mg compresse
Dose e durata del trattamento	

Dose/die: _____	Durata prevista del trattamento: _____
Indicare se	
☐ Prima prescrizione	☐ Prosecuzione della cura (motivo.....)

Data ____/____/____

Timbro e firma del medico ospedaliero
o del medico specialista prescrittore

09A11414



ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Corlantor 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: 63,91 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo 3-4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica.

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

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

Anziani

Poiché l'ivabradina è stata studiata in un numero limitato di pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, in questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Bambini e adolescenti

L'uso di Corlentor non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 60 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno-atriale
- Pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, considerata l'assenza di dati
- Portatori di pacemaker
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Aritmie cardiache

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

Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici ai pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari)

Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado

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

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 60 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

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

Combinazione con altre terapie antianginose

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

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere controllata in modo appropriato prima di considerare il trattamento con ivabradina. Considerata l'assenza di dati di efficacia clinica e di sicurezza, l'uso dell'ivabradina è contro-indicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, (vedere paragrafo 4.3). E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II, considerato il numero limitato di pazienti studiati.

Ictus

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

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. Deve essere valutata l'interruzione del trattamento nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Pazienti con ipotensione

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

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

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

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT

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

Uso in pazienti con moderata insufficienza epatica

E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è utilizzata in pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Uso in pazienti con grave insufficienza renale

E' necessario prestare attenzione quando l'ivabradina è prescritta a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 ml/min) (vedere paragrafo 4.2)

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni non raccomandate

Farmaci che prolungano il QT

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

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

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

Controindicazioni all'uso in associazione

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

Uso in associazione non consigliato

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con farmaci che riducono la frequenza cardiaca come diltazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi farmaci non è consigliato (vedere paragrafo 4.4).

Precauzione nell'uso in associazione

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 60 bpm, controllando la frequenza cardiaca.

- Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina
- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina

Altri usi in associazione

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

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti farmaci potevano essere prescritti e pertanto sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri agenti antiaggreganti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardo l'uso dell'ivabradina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante la gravidanza.

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Corlentor è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 5.000 persone. Circa 2.900 pazienti sono stati trattati con l'ivabradina in studi di fase II-III.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'ivabradina sono dose-dipendenti e sono correlati con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

I seguenti effetti o eventi avversi sono stati osservati durante gli studi clinici e sono elencati utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Esami diagnostici:

Non comune

- Iperuricemia
- Eosinofilia
- Elevata creatininemia

Patologie cardiache:

Comune

- Bradicardia: 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm
- Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
- Extrasistoli ventricolari

Non comune

- Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari

I seguenti eventi riportati durante gli studi clinici presentavano un'incidenza simile a quella riscontrata nei prodotti di riferimento e/o forse risultavano correlati con la patologia di base: aritmia sinusale, angina instabile, peggioramento dell'angina pectoris, fibrillazione atriale, ischemia miocardica, infarto del miocardio e tachicardia ventricolare.

Patologie dell'occhio:

Molto comune

- Fenomeni luminosi (fosfeni): riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza dei quali (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

Comune

- Visione sfocata

Patologie gastrointestinali:

Non comune

- Nausea
- Costipazione
- Diarrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune

- Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento.
- Capogiro, forse in relazione alla bradicardia.

Non comune

- Vertigini
- Dispnea
- Crampi muscolari

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB17

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

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

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

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

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

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di Corlentor è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due contro placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 3.222 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.168 trattati con ivabradina.

L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi

(durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme per le 24 ore.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e biodisponibilità

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

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%.

L'assunzione della compressa è consigliata durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose consigliata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

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

Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

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

Linearità/Non Linearità

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

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e C_{max}) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470B)

Amido di mais
Maltodestrina
Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Glicerolo (E422)
Magnesio stearato (E470B)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/1/05/317/001-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Corlantor 7,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: 61,215 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo 3-4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica.

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

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

Anziani

Poiché l'ivabradina è stata studiata in un numero limitato di pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, in questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Bambini e adolescenti

L'uso di Corlentor non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 60 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno-atriale
- Pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, considerata l'assenza di dati
- Portatori di pacemaker
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Aritmie cardiache

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

Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici ai pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari)

Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado

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

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 60 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

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

Combinazione con altre terapie antianginose

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

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere controllata in modo appropriato prima di considerare il trattamento con ivabradina. Considerata l'assenza di dati di efficacia clinica e di sicurezza, l'uso dell'ivabradina è contro-indicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, (vedere paragrafo 4.3). E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II, considerato il numero limitato di pazienti studiati.

Ictus

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

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. Deve essere valutata l'interruzione del trattamento nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Pazienti con ipotensione

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

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

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

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT

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

Uso in pazienti con moderata insufficienza epatica

E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è utilizzata in pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Uso in pazienti con grave insufficienza renale

E' necessario prestare attenzione quando l'ivabradina è prescritta a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 ml/min) (vedere paragrafo 4.2)

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni non raccomandate

Farmaci che prolungano il QT

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

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

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

Controindicazioni all'uso in associazione

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

Uso in associazione non consigliato

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con farmaci che riducono la frequenza cardiaca come diltazem o verapamile porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi farmaci non è consigliato (vedere paragrafo 4.4).

Precauzione nell'uso in associazione

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 60 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
- Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina

- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina

Altri usi in associazione

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

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti farmaci potevano essere prescritti e pertanto sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri agenti antiaggreganti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardo l'uso dell'ivabradina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante la gravidanza.

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Corlentor è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 5.000 persone. Circa 2.900 pazienti sono stati trattati con l'ivabradina in studi di fase II-III.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'ivabradina sono dose-dipendenti e sono correlati con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

I seguenti effetti o eventi avversi sono stati osservati durante gli studi clinici e sono elencati utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Esami diagnostici:

Non comune

- Iperuricemia

- Eosinofilia
- Elevata creatininemia

Patologie cardiache:

Comune

- Bradicardia: 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm
- Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
- Extrasistoli ventricolari

Non comune

- Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari

I seguenti eventi riportati durante gli studi clinici presentavano un'incidenza simile a quella riscontrata nei prodotti di riferimento e/o forse risultavano correlati con la patologia di base: aritmia sinusale, angina instabile, peggioramento dell'angina pectoris, fibrillazione atriale, ischemia miocardica, infarto del miocardio e tachicardia ventricolare.

Patologie dell'occhio:

Molto comune

- Fenomeni luminosi (fosfeni): riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza dei quali (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

Comune

- Visione sfocata

Patologie gastrointestinali:

Non comune

- Nausea
- Costipazione
- Diarrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune

- Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento.
- Capogiro, forse in relazione alla bradicardia.

Non comune

- Vertigini
- Dispnea
- Crampi muscolari

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). La grave bradicardia deve essere trattata sintomaticamente in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento

sintomatico incluso l'uso endovenoso di agenti beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB17

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

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

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

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

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

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di Corlentor è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due contro placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 3.222 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.168 trattati con ivabradina.

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

stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme per le 24 ore.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e biodisponibilità

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

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%.

L'assunzione della compressa è consigliata durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose consigliata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Linearità/Non Linearità

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

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e Cmax) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470B)

Amido di mais

Maltodestrina

Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Glicerolo (E422)

Magnesio stearato (E470B)

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier

22 rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine

Francia

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

EU/1/05/317/008-014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Corlantor 5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per gli altri eccipienti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/1/05/317/001
[EU/1/05/317/002]
[EU/1/05/317/003]
[EU/1/05/317/004]
[EU/1/05/317/005]
[EU/1/05/317/006]
[EU/1/05/317/007]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CORLENTOR 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Corlantor 5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP{MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

LOT {numero}

5. ALTRO**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Corlontor 7,5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per gli altri eccipienti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DELLA PORTATA E DELLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/1/05/317/008

[EU/1/05/317/009]

[EU/1/05/317/010]

[EU/1/05/317/011]

[EU/1/05/317/012]

[EU/1/05/317/013]

[EU/1/05/317/014]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CORLENTOR 7,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Corlantor 7,5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

LOT {numero}

5. ALTRO**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Corlontor 5 mg compresse rivestite con film **Corlontor 7,5 mg compresse rivestite con film** ivabradina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Corlontor e a che cosa serve
2. Prima di prendere Corlontor
3. Come prendere Corlontor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Corlontor
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CORLENTOR E A CHE COSA SERVE

Corlontor è un medicinale per il cuore utilizzato per il trattamento dell'angina pectoris stabile, una malattia che causa dolore al torace, quando i beta-bloccanti (come atenololo, propranololo, metoprololo, eccetera, usati per la pressione arteriosa alta, i disturbi del ritmo cardiaco, o l'angina pectoris) non sono appropriati.

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

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

Come funziona Corlontor?

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

2. PRIMA DI PRENDERE CORLENTOR

Non prenda Corlontor

- se è allergico (ipersensibile) all'ivabradina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Corlontor;
- se la sua frequenza cardiaca a riposo prima del trattamento è troppo bassa (inferiore a 60 battiti al minuto);
- se soffre di shock cardiogeno (una condizione del cuore trattata in ospedale);
- se soffre di un disturbo del ritmo cardiaco;
- se ha un attacco di cuore;
- se soffre di pressione molto bassa;

- se soffre di angina instabile (una forma grave in cui il dolore al torace si manifesta molto frequentemente e con o senza sforzo);
- se soffre di grave insufficienza cardiaca (quando il suo cuore non lavora correttamente);
- se ha un pacemaker;
- se è affetto da gravi problemi al fegato;
- se sta già prendendo medicinali per il trattamento di infezioni da funghi (come ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (come iosamicina, claritromicina, telitromicina o eritromicina somministrata per via orale) o medicinali per trattare le infezioni da HIV (come nelfinavir, ritonavir) o nefazodone (farmaco per il trattamento della depressione) (vedere “Assunzione di altri medicinali”);
- se è in gravidanza;
- se sta allattando.

Faccia attenzione con Corlantor soprattutto

- se soffre di disturbi del ritmo cardiaco,
- se si stanca facilmente o ha il fiato corto (potrebbe voler dire che il suo cuore batte troppo lentamente),
- se sta già prendendo diltiazem, verapamile,
- se sta assumendo medicinali che prolungano l’intervallo QT per trattare sia le alterazioni del ritmo cardiaco che altre condizioni (vedere i prodotti elencati in “Assunzione di altri medicinali”),
- se soffre di fibrillazione atriale intensa (una forma di aritmia che rende il battito cardiaco irregolare),
- se ha avuto un ictus recente (attacco cerebrale),
- se soffre di ipotensione da lieve a moderata,
- se soffre di insufficienza cardiaca cronica (quando il suo cuore non lavora correttamente),
- se soffre di una malattia cronica della retina,
- se è affetto da moderati problemi al fegato,
- se soffre di gravi problemi renali.

Se una delle situazioni sopra indicate la riguarda, ne parli con il Suo medico prima o durante l’assunzione di Corlantor.

Assunzione di Corlantor con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

- diltiazem, verapamile (farmaci per la pressione alta o l’angina pectoris)
- fluconazolo (un farmaco antifungino)
- rifampicina (un antibiotico)
- barbiturici (per l’insonnia o per l’epilessia)
- fenitoina (per l’epilessia)
- *Hypericum perforatum* o erba di San Giovanni (prodotto erboristico usato per la depressione)
- farmaci che prolungano l’intervallo QT per il trattamento di alterazioni del ritmo o di altre patologie quali:
 - chinidina, disopiramide, ibutilide, sotalolo, amiodarone (per trattare le alterazioni del ritmo cardiaco)
 - bepridil (per trattare l’angina pectoris)
 - certi tipi di medicinali per trattare l’ansia, la schizofrenia o altre psicosi (come pimozide, ziprasidone, sertindolo)
 - medicinali per la malaria (come meflochina o alofantrina)
 - eritromicina per via endovenosa (un antibiotico)
 - pentamidina (un antiparassitario)
 - cisapride (usata per il reflusso gastro-esofageo)

Assunzione di Corlantor con cibi e bevande

Limiti l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con Corlantor.

Gravidanza e allattamento

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

Non prenda Corlantor se sta allattando (vedere "Non prenda Corlantor").

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Corlantor può causare temporanei fenomeni visivi luminosi (vedere "4. Possibili effetti indesiderati"). Se questo dovesse accaderle, stia molto attento quando guida o usa macchinari, in particolare quando ci possono essere improvvisi cambiamenti dell'intensità luminosa, specialmente durante la guida notturna.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Corlantor

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

3. COME PRENDERE CORLANTOR

Prenda sempre Corlantor seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose usuale iniziale raccomandata è di 1 compressa di Corlantor 5 mg due volte al giorno, da aumentare se necessario a 1 compressa di Corlantor 7,5 mg due volte al giorno. Il suo medico deciderà la dose più adatta per lei. La dose abituale è una compressa la mattina e una compressa la sera. In alcuni casi (ad esempio, se lei è anziano), il suo medico potrà prescrivere di dimezzare la dose, ovvero mezza compressa da 5 mg di Corlantor 5 mg (che corrisponde a 2,5 mg di ivabradina) la mattina e mezza compressa da 5 mg la sera.

Corlantor deve essere assunto durante i pasti.

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

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

Se prende più Corlantor di quanto deve

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

Se si dimentica di prendere Corlantor

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

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

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

Se interrompe il trattamento con Corlantor

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

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Effetti indesiderati molto comuni (più di 1 caso su 10 pazienti) riferiti con Corlentor sono fenomeni visivi luminosi (breve momenti di aumentata luminosità, molto spesso causati da improvvisi cambiamenti dell'intensità della luce). Altri effetti indesiderati comuni (più di 1 caso su 100 pazienti, ma meno di 1 caso su 10 pazienti) comprendono quelli che influenzano il modo in cui funziona il cuore (i sintomi sono un rallentamento della frequenza cardiaca), mal di testa, vertigini, visione sfocata e meno comunemente (più di 1 caso su 1000 pazienti, ma meno di 1 caso su 100 pazienti) palpitazioni e battito cardiaco irregolare.

Meno comunemente sono stati riportati anche nausea, costipazione, diarrea, vertigini, dispnea, crampi muscolari e cambiamenti nei parametri di laboratorio (analisi del sangue).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CORLENTOR

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.
Tenere Corlentor fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare Corlentor dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Corlentor

- Il principio attivo è ivabradina (come cloridrato).
Corlentor 5 mg: una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina cloridrato).
Corlentor 7,5 mg: una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina cloridrato).
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: lattosio monoidrato, magnesio stearato (E470B), amido di mais, maltodestrina, silice colloidale anidra (E551), e nel rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 6000, glicerolo (E422), magnesio stearato (E470B), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Corlentor e contenuto della confezione

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

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francia

Produttore

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

e

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

e

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

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

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

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

България
ТП Les Laboratoires Servier
Тел.: +359 2 921 57 00

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

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

Malta
Les Laboratoires Servier/Francia
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

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

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

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

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

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 640 00 07

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

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

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

España
Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 402 09 11

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Istituto Farmaco Biologico Stroder S.r.l.
Tel: +39 (055) 62 32 71

Κύπρος

Les Laboratoires Servier/ Γαλλία
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Latvija

Servier International
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7502039

Lietuva

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

Slovenija

Servier Pharma, d. o. o.,
Tel. : + 386 (0)1563 48 11

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Les Laboratoires Servier/Frankrike
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1 753 662744

Questo foglio é stato approvato l’ultima volta il

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

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: 63,91 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo 3-4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica.

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

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

Anziani

Poiché l'ivabradina è stata studiata in un numero limitato di pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, in questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Bambini e adolescenti

L'uso di Procoralan non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia..

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 60 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno-atriale
- Pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, considerata l'assenza di dati
- Portatori di pacemaker
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Aritmie cardiache

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

Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici ai pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari)

Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado

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

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 60 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

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

Combinazione con altre terapie antianginose

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

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere controllata in modo appropriato prima di considerare il trattamento con ivabradina. Considerata l'assenza di dati di efficacia clinica e di sicurezza, l'uso dell'ivabradina è contro-indicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, (vedere paragrafo 4.3). E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II, considerato il numero limitato di pazienti studiati.

Ictus

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

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. Deve essere valutata l'interruzione del trattamento nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Pazienti con ipotensione

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

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

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

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT

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

Uso in pazienti con moderata insufficienza epatica

E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è utilizzata in pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Uso in pazienti con grave insufficienza renale

E' necessario prestare attenzione quando l'ivabradina è prescritta a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 ml/min) (vedere paragrafo 4.2)

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni non raccomandate

Farmaci che prolungano il QT

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

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

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

Controindicazioni all'uso in associazione

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

Uso in associazione non consigliato

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con farmaci che riducono la frequenza cardiaca come diltazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi farmaci non è consigliato (vedere paragrafo 4.4).

Precauzione nell'uso in associazione

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg

- due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 60 bpm, controllando la frequenza cardiaca.
- Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.
 - Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina.

Altri usi in associazione

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

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti farmaci potevano essere prescritti e pertanto sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri agenti antiaggreganti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardo l'uso dell'ivabradina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante la gravidanza.

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Procoralan è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 5.000 persone. Circa 2.900 pazienti sono stati trattati con l'ivabradina in studi di fase II-III.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'ivabradina sono dose-dipendenti e sono correlati con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

I seguenti effetti o eventi avversi sono stati osservati durante gli studi clinici e sono elencati utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Esami diagnostici:

Non comune

- Iperuricemia
- Eosinofilia
- Elevata creatininemia

Patologie cardiache:

Comune

- Bradicardia: 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm
- Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
- Extrasistoli ventricolari

Non comune

Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari

I seguenti eventi riportati durante gli studi clinici presentavano un'incidenza simile a quella riscontrata nei prodotti di riferimento e/o forse risultavano correlati con la patologia di base: aritmia sinusale, angina instabile, peggioramento dell'angina pectoris, fibrillazione atriale, ischemia miocardica, infarto del miocardio e tachicardia ventricolare.

Patologie dell'occhio:

Molto comune

- Fenomeni luminosi (fosfeni): riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza dei quali (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

Comune

- Visione sfocata

Patologie gastrointestinali:

Non comune

- Nausea
- Costipazione
- Diarrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune

- Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento.
- Capogiro, forse in relazione alla bradicardia.

Non comune

- Vertigini
- Dispnea
- Crampi muscolari

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB17

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

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

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

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

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

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di Procoralan è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due contro placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 3.222 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.168 trattati con ivabradina.

L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di

3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e 7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme per le 24 ore.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e biodisponibilità

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

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%.

L'assunzione della compressa è consigliata durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose consigliata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

L'ivabradina è estensivamente metabolizzata dal fegato e dall'intestino da ossidazioni catalizzate solo dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il principale metabolita attivo è il derivato N-demetilato (S18982), con una concentrazione di circa il 40% di quella della molecola madre. Anche il metabolismo di questo metabolita attivo coinvolge il CYP3A4. L'ivabradina ha una bassa affinità per

il CYP3A4, non mostra induzione o inibizione clinicamente rilevante del CYP3A4 ed è perciò improbabile che modifichi il metabolismo o le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP3A4. Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

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

Linearità/Non Linearità

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

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e C_{max}) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470B)
Amido di mais
Maltodestrina
Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Glicerolo (E422)
Magnesio stearato (E470B)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/1/05/316/001-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente: 61,215 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile in pazienti con normale ritmo sinusale, che abbiano una contro-indicazione o un'intolleranza ai beta-bloccanti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. Dopo 3-4 settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno in funzione della risposta terapeutica.

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

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

Anziani

Poiché l'ivabradina è stata studiata in un numero limitato di pazienti con età superiore o uguale a 75 anni, in questi pazienti deve essere presa in considerazione una dose iniziale più bassa (2,5 mg due volte al giorno, cioè mezza compressa da 5 mg due volte al giorno) prima di un aumento della dose, se necessario.

Insufficienza renale

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

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

Insufficienza epatica

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

Bambini e adolescenti

L'uso di Procoralan non è raccomandato nei bambini e adolescenti a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Frequenza cardiaca a riposo inferiore a 60 battiti al minuto, prima del trattamento
- Shock cardiogeno
- Infarto miocardico acuto
- Grave ipotensione (< 90/50 mmHg)
- Grave insufficienza epatica
- Sindrome del nodo del seno
- Blocco seno-atriale
- Pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, considerata l'assenza di dati
- Portatori di pacemaker
- Angina instabile
- Blocco AV di terzo grado
- In associazione con potenti inibitori del citocromo P450 3A4 come antifungini azolici (ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (claritromicina, eritromicina *per os*, iosamicina, telitromicina), inibitori della proteasi HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodone (vedere paragrafi 4.5 e 5.2)
- Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Aritmie cardiache

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

Si raccomanda di effettuare regolarmente controlli clinici ai pazienti trattati con ivabradina per verificare l'eventuale comparsa di fibrillazione atriale (prolungata o parossistica). Questi controlli devono includere anche un monitoraggio ECG, se clinicamente indicato (ad esempio, nel caso di aggravamento dell'angina, palpitazioni, pulsazioni irregolari)

Uso in pazienti con blocco AV di secondo grado

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

Uso in pazienti con ridotta frequenza cardiaca

L'ivabradina non deve essere somministrata a pazienti con frequenza cardiaca a riposo, prima del trattamento, inferiore a 60 battiti al minuto (vedere paragrafo 4.3).

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

Combinazione con altre terapie antianginose

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

Insufficienza cardiaca cronica

L'insufficienza cardiaca deve essere controllata in modo appropriato prima di considerare il trattamento con ivabradina. Considerata l'assenza di dati di efficacia clinica e di sicurezza, l'uso dell'ivabradina è contro-indicato in pazienti affetti da insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA III-IV, (vedere paragrafo 4.3). E' necessario prestare attenzione nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, così come nei pazienti con insufficienza cardiaca con classificazione funzionale NYHA II, considerato il numero limitato di pazienti studiati.

Ictus

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

Funzione visiva

L'ivabradina influenza la funzione retinica (vedere paragrafo 5.1). Ad oggi, non vi è evidenza di un effetto tossico dell'ivabradina sulla retina, tuttavia al momento non si conoscono gli effetti sulla funzione retinica di un trattamento a lungo termine di durata superiore ad un anno. Deve essere valutata l'interruzione del trattamento nel caso intervengano imprevisti aggravamenti della funzione visiva. E' necessario usare cautela nei pazienti con retinite pigmentosa.

Precauzioni di impiego

Pazienti con ipotensione

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

Fibrillazione atriale – Aritmie cardiache

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

Uso in pazienti con sindrome congenita del QT lungo o trattati con farmaci che prolungano il QT

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

Uso in pazienti con moderata insufficienza epatica

E' necessario usare cautela quando l'ivabradina è utilizzata in pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2).

Uso in pazienti con grave insufficienza renale

E' necessario prestare attenzione quando l'ivabradina è prescritta a pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 15 ml/min) (vedere paragrafo 4.2)

Eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche

Associazioni non raccomandate

Farmaci che prolungano il QT

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

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

Interazioni farmacocinetiche

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

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

Controindicazioni all'uso in associazione

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

Uso in associazione non consigliato

Moderati inibitori del CYP3A4: studi di interazioni specifiche in volontari sani e in pazienti hanno mostrato che l'associazione di ivabradina con farmaci che riducono la frequenza cardiaca come diltazem o verapamil porta ad un aumento della concentrazione di ivabradina (aumento dell'area sotto la curva (AUC) di 2-3 volte) e una diminuzione aggiuntiva della frequenza cardiaca di 5 bpm. L'uso concomitante di ivabradina con questi farmaci non è consigliato (vedere paragrafo 4.4).

Precauzione nell'uso in associazione

- Moderati inibitori del CYP3A4: l'uso di ivabradina in associazione con altri moderati inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) può essere preso in considerazione alla dose iniziale di 2,5 mg due volte al giorno e se la frequenza cardiaca a riposo è superiore a 60 bpm, controllando la frequenza cardiaca.

- Succo di pompelmo: la concentrazione di ivabradina viene raddoppiata in seguito alla co-somministrazione di succo di pompelmo. Perciò l'assunzione di succo di pompelmo deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina
- Induttori del CYP3A4: gli induttori del CYP3A4 (es. rifampicina, barbiturici, fenitoina, *Hypericum perforatum* [erba di San Giovanni]) possono diminuire la concentrazione di ivabradina e la sua attività. L'uso concomitante di farmaci induttori del CYP3A4 può richiedere un aggiustamento della dose dell'ivabradina. E' stato dimostrato che l'uso combinato di ivabradina 10 mg due volte al giorno con l'erba di San Giovanni provoca una riduzione del 50% dell'AUC della ivabradina. L'assunzione dell'erba di San Giovanni deve essere limitata durante il trattamento con ivabradina

Altri usi in associazione

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

Durante studi clinici *pivotal* di fase III i seguenti farmaci potevano essere prescritti e pertanto sono stati routinariamente associati con l'ivabradina senza nessuna evidenza in termini di sicurezza: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, diuretici, nitrati a breve e lunga durata, inibitori della HMG CoA reduttasi, fibrati, inibitori della pompa protonica, antidiabetici orali, aspirina e altri agenti antiaggreganti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardo l'uso dell'ivabradina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno mostrato effetti embriotossici e teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante la gravidanza.

Gli studi su animali indicano che l'ivabradina è escreta nel latte. Pertanto, l'ivabradina è controindicata durante l'allattamento.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Procoralan è stato studiato in sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto quasi 5.000 persone. Circa 2.900 pazienti sono stati trattati con l'ivabradina in studi di fase II-III.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati con l'ivabradina sono dose-dipendenti e sono correlati con l'effetto farmacologico della specialità medicinale.

I seguenti effetti o eventi avversi sono stati osservati durante gli studi clinici e sono elencati utilizzando la seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Esami diagnostici:

Non comune

- Iperuricemia
- Eosinofilia
- Elevata creatininemia

Patologie cardiache:

Comune

- Bradicardia: 3,3% dei pazienti, soprattutto durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Lo 0,5% dei pazienti ha avuto una grave bradicardia con frequenza cardiaca inferiore o uguale a 40 bpm
- Blocco AV di 1° grado (prolungamento dell'intervallo PQ all'ECG)
- Extrasistoli ventricolari

Non comune

- Palpitazioni, extrasistoli sopraventricolari

I seguenti eventi riportati durante gli studi clinici presentavano un'incidenza simile a quella riscontrata nei prodotti di riferimento e/o forse risultavano correlati con la patologia di base: aritmia sinusale, angina instabile, peggioramento dell'angina pectoris, fibrillazione atriale, ischemia miocardica, infarto del miocardio e tachicardia ventricolare.

Patologie dell'occhio:

Molto comune

- Fenomeni luminosi (fosfeni): riferiti dal 14,5% dei pazienti, descritti come un'aumentata luminosità transitoria in un'area limitata del campo visivo. Solitamente sono scatenati da improvvise variazioni dell'intensità della luce. La comparsa dei fosfeni si manifesta generalmente entro i primi due mesi di terapia, dopodiché possono verificarsi ripetutamente. I fosfeni sono generalmente riportati come di lieve o moderata intensità. Tutti i fosfeni si sono risolti durante o dopo il trattamento e la maggioranza dei quali (77,5%) si è risolta durante il trattamento. Meno dell'1% dei pazienti ha cambiato le proprie abitudini quotidiane o ha dovuto interrompere il trattamento a causa dei fosfeni.

Comune

- Visione sfocata

Patologie gastrointestinali:

Non comune

- Nausea
- Costipazione
- Diarrea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune

- Cefalea, generalmente durante il primo mese di trattamento.
- Capogiro, forse in relazione alla bradicardia.

Non comune

- Vertigini
- Dispnea
- Crampi muscolari

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può condurre ad una grave e prolungata bradicardia (vedere paragrafo 4.8). La grave bradicardia deve essere trattata sintomaticamente in ambiente specialistico. Nel caso di bradicardia con poca tolleranza emodinamica, può essere preso in considerazione un trattamento sintomatico incluso l'uso endovenoso di agenti beta-agonisti come l'isoprenalina. Se necessario può essere istituita una elettrostimolazione cardiaca temporanea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati cardiaci, codice ATC: C01EB17

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

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

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

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

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

L'efficacia antianginosa e anti-ischemica di Procoralan è stata valutata in 4 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco (due contro placebo, e gli altri rispettivamente verso atenololo e amlodipina). Questi studi hanno incluso un totale di 3.222 pazienti con angina pectoris cronica stabile, di cui 2.168 trattati con ivabradina.

L'ivabradina 5 mg due volte al giorno è risultata essere efficace sui parametri del test ergometrico entro 3-4 settimane di trattamento. L'efficacia è stata confermata con la dose di 7,5 mg due volte al giorno. In particolare, il beneficio addizionale rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno è stato stabilito in uno studio controllato di confronto verso atenololo: la durata totale dell'esercizio valutata al valore minimo di efficacia era aumentata di circa 1 minuto dopo un mese di trattamento con 5 mg due volte al giorno e migliorava ulteriormente di quasi 25 secondi dopo un successivo periodo di 3 mesi di titolazione forzata a 7,5 mg due volte al giorno. In questo studio, i benefici antianginosi e anti-ischemici dell'ivabradina sono stati confermati in pazienti con età ≥ 65 anni. L'efficacia di 5 e

7,5 mg due volte al giorno sui parametri del test ergometrico è risultata essere coerente in tutti gli studi (durata totale dell'esercizio, tempo all'interruzione della prova da sforzo da dolore anginoso, tempo di comparsa del dolore anginoso e tempo di comparsa dello slivellamento di 1 mm del tratto ST) ed è stata associata con una diminuzione di circa il 70% nella frequenza degli attacchi anginosi. Lo schema di somministrazione di due volte al giorno ha dato un'efficacia uniforme per le 24 ore.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e biodisponibilità

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

Il cibo ritarda l'assorbimento di circa un'ora e ne aumenta la presenza nel plasma dal 20 al 30%.

L'assunzione della compressa è consigliata durante i pasti per diminuire la variabilità di concentrazione intra-individuale (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

L'ivabradina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 70% e, nei pazienti, il volume di distribuzione allo stato stazionario è vicino a 100 l. La concentrazione plasmatica massima in seguito a somministrazione cronica alla dose consigliata di 5 mg due volte al giorno è di 22 ng/ml (CV=29%). La concentrazione plasmatica media allo stato stazionario è 10 ng/ml (CV=38%).

Biotrasformazione

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

Al contrario, potenti inibitori ed induttori possono modificare sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche dell'ivabradina (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

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

Linearità/Non Linearità

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

Popolazioni particolari

- Anziani: non sono state osservate differenze farmacocinetiche (AUC e C_{max}) tra i pazienti anziani (≥ 65 anni) o molto anziani (≥ 75 anni) e la popolazione generale (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza renale: l'impatto della compromissione renale (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sulla farmacocinetica dell'ivabradina è minimo, in accordo con il modesto contributo fornito dalla clearance renale (circa il 20%) all'escrezione totale dell'ivabradina e del suo principale metabolita S18982 (vedere paragrafo 4.2).
- Insufficienza epatica: in pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio Child Pugh fino a 7), l'AUC dell'ivabradina libera e del suo principale metabolita attivo è più alta di circa il 20% rispetto ai soggetti con una normale funzione epatica. I dati sono insufficienti per trarre conclusioni in pazienti con moderata insufficienza epatica. Non vi sono dati disponibili in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2 e 4.3).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'analisi della relazione PK/PD ha mostrato che la frequenza cardiaca diminuisce praticamente in modo lineare all'aumentare delle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e S18982 per dosi fino a 15-20 mg due volte al giorno. A dosi più alte, la diminuzione della frequenza cardiaca non è più proporzionale alle concentrazioni plasmatiche di ivabradina e tende a raggiungere un *plateau*. Alte concentrazioni di ivabradina, che possono aversi quando l'ivabradina è somministrata insieme a potenti inibitori del CYP3A4, possono risultare in un'eccessiva diminuzione della frequenza cardiaca sebbene questo rischio sia ridotto con moderati inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'ivabradina non ha nessun effetto sulla fertilità di ratti maschi e femmine. Quando animali gravidi sono stati trattati durante l'organogenesi con dosaggi vicini a quelli terapeutici, si è osservata una più alta incidenza di feti con difetti cardiaci nei ratti e un piccolo numero di feti con ectrodattilia nei conigli.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E470B)

Amido di mais
Maltodestrina
Silice colloidale anidra (E551)

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 6000
Glicerolo (E422)
Magnesio stearato (E470B)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Alluminio/PVC contenuto in scatole di cartone.

Confezioni

Confezioni con calendario contenenti 14, 28, 56, 84, 98, 100 o 112 compresse rivestite con film.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/1/05/316/008-014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francia
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, Irlanda
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polonia
Akmon farmacevtske industrije d.o.o., Industrijska cesta 1J - 1290 Grosuplje – Slovenia

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
SCATOLA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per gli altri eccipienti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PROCORALAN 5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

LOT {numero}

5. ALTRO**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
SCATOLA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per gli altri eccipienti.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PROCORALAN 7,5 mg

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Procoralan 7,5 mg compresse rivestite con film
ivabradina

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

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

LOT {numero}

5. ALTRO**Abbreviazioni per i giorni della settimana**

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri: Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Procoralan e a che cosa serve
2. Prima di prendere Procoralan
3. Come prendere Procoralan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Procoralan
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROCORALAN E A CHE COSA SERVE

Procoralan è un medicinale per il cuore utilizzato per il trattamento dell'angina pectoris stabile, una malattia che causa dolore al torace, quando i beta-bloccanti (come atenololo, propranololo, metoprololo, eccetera, usati per la pressione arteriosa alta, i disturbi del ritmo cardiaco, o l'angina pectoris) non sono appropriati.

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

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

Come funziona Procoralan?

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

2. PRIMA DI PRENDERE PROCORALAN

Non prenda Procoralan

- se è allergico (ipersensibile) all'ivabradina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Procoralan;
- se la sua frequenza cardiaca a riposo prima del trattamento è troppo bassa (inferiore a 60 battiti al minuto);
- se soffre di shock cardiogeno (una condizione del cuore trattata in ospedale);
- se soffre di un disturbo del ritmo cardiaco;
- se ha un attacco di cuore;

- se soffre di pressione molto bassa;
- se soffre di angina instabile (una forma grave in cui il dolore al torace si manifesta molto frequentemente e con o senza sforzo);
- se soffre di grave insufficienza cardiaca (quando il suo cuore non lavora correttamente);
- se ha un pacemaker;
- se è affetto da gravi problemi al fegato;
- se sta già prendendo medicinali per il trattamento di infezioni da funghi (come ketoconazolo, itraconazolo), antibiotici macrolidi (come iosamicina, claritromicina, telitromicina o eritromicina somministrata per via orale) o medicinali per trattare le infezioni da HIV (come nelfinavir, ritonavir) o nefazodone (farmaco per il trattamento della depressione) (vedere “Assunzione di altri medicinali”);
- se è in gravidanza;
- se sta allattando.

Faccia attenzione con Procoralan soprattutto

- se soffre di disturbi del ritmo cardiaco,
- se si stanca facilmente o ha il fiato corto (potrebbe voler dire che il suo cuore batte troppo lentamente),
- se sta già prendendo diltiazem, verapamile,
- se sta assumendo medicinali che prolungano l’intervallo QT per trattare sia le alterazioni del ritmo cardiaco che altre condizioni (vedere i prodotti elencati in “Assunzione di altri medicinali”),
- se soffre di fibrillazione atriale intensa (una forma di aritmia che rende il battito cardiaco irregolare),
- se ha avuto un ictus recente (attacco cerebrale),
- se soffre di ipotensione da lieve a moderata,
- se soffre di insufficienza cardiaca cronica (quando il suo cuore non lavora correttamente),
- se soffre di una malattia cronica della retina,
- se è affetto da moderati problemi al fegato,
- se soffre di gravi problemi renali.

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

Assunzione di Procoralan con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha assunto recentemente altri medicinali, anche quelli senza prescrizione.

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

- diltiazem, verapamile (farmaci per la pressione alta o l’angina pectoris)
- fluconazolo (un farmaco antifungino)
- rifampicina (un antibiotico)
- barbiturici (per l’insonnia o per l’epilessia)
- fenitoina (per l’epilessia)
- *Hypericum perforatum* o erba di San Giovanni (prodotto erboristico usato per la depressione)
- farmaci che prolungano l’intervallo QT per il trattamento di alterazioni del ritmo o di altre patologie quali:
 - chinidina, disopiramide, ibutilide, sotalolo, amiodarone (per trattare le alterazioni del ritmo cardiaco)
 - bepridil (per trattare l’angina pectoris)
 - certi tipi di medicinali per trattare l’ansia, la schizofrenia o altre psicosi (come pimozide, ziprasidone, sertindolo)
 - medicinali per la malaria (come meflochina o alofantrina)
 - eritromicina per via endovenosa (un antibiotico)
 - pentamidina (un antiparassitario)
 - cisapride (usata per il reflusso gastro-esofageo)

Assunzione di Procoralan con cibi e bevande

Limiti l'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con Procoralan.

Gravidanza e allattamento

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

Non prenda Procoralan se sta allattando (vedere "Non prenda Procoralan").

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Procoralan può causare temporanei fenomeni visivi luminosi (vedere "4. Possibili effetti indesiderati"). Se questo dovesse accaderle, stia molto attento quando guida o usa macchinari, in particolare quando ci possono essere improvvisi cambiamenti dell'intensità luminosa, specialmente durante la guida notturna.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Procoralan

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

3. COME PRENDERE PROCORALAN

Prenda sempre Procoralan seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose usuale iniziale raccomandata è di 1 compressa di Procoralan 5 mg due volte al giorno, da aumentare se necessario a 1 compressa di Procoralan 7,5 mg due volte al giorno. Il suo medico deciderà la dose più adatta per lei. La dose abituale è una compressa la mattina e una compressa la sera. In alcuni casi (ad esempio, se lei è anziano), il suo medico potrà prescrivere di dimezzare la dose, ovvero mezza compressa da 5 mg di Procoralan 5 mg (che corrisponde a 2,5 mg di ivabradina) la mattina e mezza compressa da 5 mg la sera. Procoralan deve essere assunto durante i pasti.

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

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

Se prende più Procoralan di quanto deve

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

Se si dimentica di prendere Procoralan

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

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

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

Se interrompe il trattamento con Procoralan

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

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Effetti indesiderati molto comuni (più di 1 caso su 10 pazienti) riferiti con Procoralan sono fenomeni visivi luminosi (breve momenti di aumentata luminosità, molto spesso causati da improvvisi cambiamenti dell'intensità della luce). Altri effetti indesiderati comuni (più di 1 caso su 100 pazienti, ma meno di 1 caso su 10 pazienti) comprendono quelli che influenzano il modo in cui funziona il cuore (i sintomi sono un rallentamento della frequenza cardiaca), mal di testa, vertigini, visione sfocata e meno comunemente (più di 1 caso su 1000 pazienti, ma meno di 1 caso su 100 pazienti), palpitazioni e battito cardiaco irregolare.

Meno comunemente sono stati riportati anche nausea, costipazione, diarrea, vertigini, dispnea, crampi muscolari e cambiamenti nei parametri di laboratorio (analisi del sangue).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROCORALAN

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Tenere Procoralan fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzare Procoralan dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sui blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Procoralan

- Il principio attivo è ivabradina (come cloridrato).
Procoralan 5 mg: una compressa rivestita con film contiene 5 mg di ivabradina (equivalenti a 5,390 mg di ivabradina cloridrato).
Procoralan 7,5 mg: una compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di ivabradina (equivalenti a 8,085 mg di ivabradina cloridrato).
- Gli altri componenti del nucleo della compressa sono: lattosio monoidrato, magnesio stearato (E470B), amido di mais, maltodestrina, silice colloidale anidra (E551), e nel rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 6000, glicerolo (E422), magnesio stearato (E470B), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Procoralan e contenuto della confezione

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

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

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

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

Les Laboratoires Servier
22 rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francia

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

e

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

e

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

e

Akmon farmacevtske industrije d.o.o.
Industrijska cesta 1J
1290 Grosuplje – Slovenia

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ТП Les Laboratoires Servier
Тел.: +359 2 921 57 00

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Les Laboratoires Servier/ France
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 640 00 07

Österreich

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Les Laboratoires Servier/ Γαλλία
Τηλ: +33 (0)1 55 72 60 00

Latvija

Servier International
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 7502039

Lietuva

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

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 402 09 11

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0)1563 48 11

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Les Laboratoires Servier/ Frankrike
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1 753 662744

Questo foglio é stato approvato l'ultima volta il

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