

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ivabradínu (zodpovedá 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: 63,91 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg ivabradínu (zodpovedá 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).


Pomocná látka so známym účinkom: 61,215 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA


Filmom obalená tableta.

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety

Lososovo ružová podlhovastá filmom obalená tableta s deliacou ryhou na oboch hranách, s vyrazeným „5” na jednej strane a  na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety

Lososovo ružová trojuholníková filmom obalená tableta s vyrazeným „7,5” na jednej strane a  na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba chronickej stabilnej anginy pectoris

Ivabradín je indikovaný na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u dospelých s koronárnou chorobou srdca s normálnym sínusovým rytmom a srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu. Ivabradín je indikovaný:

- u dospelých neschopných tolerovať betablokátory alebo s kontraindikáciou pre použitie betablokátorov
- alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátorov.

Liečba chronického srdcového zlyhania

Ivabradín je indikovaný pri chronickom srdcovom zlyhaní NYHA trieda II až IV so systolickou dysfunkciou, u pacientov so sínusovým rytmom, u ktorých je srdcová frekvencia ≥ 75 úderov za

minútu, v kombinácii so štandardnou liečbou vrátane liečby betablokátormi, alebo ak liečba betablokátormi je kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre rôzne dávky sú dostupné filmom obalené tablety obsahujúce 5 mg a 7,5 mg ivabradínu.

Symptomatická liečba chronickej stabilnej anginy pectoris

Odporúča sa, aby sa rozhodnutie začať alebo titrovať liečbu uskutočnilo s možnosťou postupných meraní srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinového ambulantného monitorovania.

U pacientov mladších ako 75 rokov začiatočná dávka ivabradínu nemá prekročiť 5 mg dvakrát denne. Po troch až štyroch týždňoch liečby, ak je pacient stále symptomatický, ak je začiatočná dávka dobre tolerovaná a ak pokojová srdcová frekvencia ostáva nad 60 úderov za minútu, môže byť u pacientov užívajúcich 2,5 mg dvakrát denne alebo 5 mg dvakrát denne, dávka zvýšená na ďalšiu vyššiu dávku. Udržiavacia dávka nemá prekročiť 7,5 mg dvakrát denne.

Ak počas 3 mesiacov od začatia liečby nenastane zlepšenie príznakov anginy, liečba ivabradínom sa má prerušiť.

Navyše, má sa zvážiť prerušenie liečby, ak je symptomatická odpoveď nedostatočná a keď nedôjde ku klinicky významnej redukcii pokojovej srdcovej frekvencie počas troch mesiacov.

Ak sa počas liečby srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu (úderov/min) v pokoji, alebo pacient má príznaky spojené s bradykardiou ako závraty, únava alebo hypotenzia, dávka sa musí titrovať nadol, vrátane najnižšej dávky 2,5 mg dvakrát denne (jedna polovica 5 mg tablety dvakrát denne). Po znížení dávky sa má srdcová frekvencia monitorovať (pozri časť 4.4). Liečba sa musí prerušiť, ak srdcová frekvencia ostáva pod 50 úderov/min alebo ak napriek zníženiu dávky pretrvávajú príznaky bradykardie.

Liečba chronického srdcového zlyhania

Liečba sa má začať len u pacientov so stabilným srdcovým zlyhaním. Odporúča sa, aby ošetrojúci lekár mal skúsenosti s liečbou chronického srdcového zlyhania.

Zvyčajná odporúčaná úvodná dávka ivabradínu je 5 mg dvakrát denne. Po dvoch týždňoch liečby sa dávka môže zvýšiť na 7,5 mg dvakrát denne, ak pokojová srdcová frekvencia je trvalo nad 60 úderov za minútu, alebo znížiť na 2,5 mg dvakrát denne (jedna polovica 5 mg tablety dvakrát denne), ak pokojová srdcová frekvencia je trvalo pod 50 úderov za minútu, alebo v prípade príznakov spojených s bradykardiou ako závrat, únava alebo hypotenzia. Ak je srdcová frekvencia medzi 50 a 60 úderov za minútu, dávka 5 mg dvakrát denne má byť zachovaná.

Ak sa počas liečby srdcová frekvencia znižuje trvalo pod 50 úderov za minútu v pokoji alebo sa u pacienta objavia príznaky spojené s bradykardiou, dávka sa musí titrovať nadol na najbližšiu nižšiu dávku u pacientov užívajúcich 7,5 mg dvakrát denne alebo 5 mg dvakrát denne. Ak sa srdcová frekvencia zvyšuje trvalo nad 60 úderov za minútu v pokoji, dávka sa môže titrovať na najbližšiu vyššiu dávku u pacientov užívajúcich 2,5 mg dvakrát denne alebo 5 mg dvakrát denne.

Liečba sa musí prerušiť, ak srdcová frekvencia je stále pod 50 úderov za minútu alebo príznaky bradykardie pretrvávajú (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku 75 rokov a starších sa má zvážiť nižšia začiatočná dávka (2,5 mg dvakrát denne, t.j. jedna polovica 5 mg tablety dvakrát denne) pred titráciou dávky nahor, ak je to nevyhnutné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou a s klírensom kreatinínu nad 15 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 15 ml/min nie sú k dispozícii žiadne údaje. Ivabradín sa má preto používať v tejto populácii s opatrnosťou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri použití ivabradínu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má postupovať opatrne. Použitie ivabradínu je kontraindikované u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou, keďže v tejto populácii nebol skúmaný a predpokladá sa značné zvýšenie systémovej expozície (pozri časti 4.3 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivabradínu pre liečbu chronického srdcového zlyhania u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tablety sa musia užívať perorálne dvakrát denne, t.j. jedna tableta ráno a jedna tableta večer, počas jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Pokojová srdcová frekvencia pred liečbou menej ako 70 úderov za minútu
- Kardiogénny šok
- Akútny infarkt myokardu
- Ťažká hypotenzia (< 90/50 mmHg)
- Ťažká hepatálna insuficiencia
- Syndróm chorého sínusu (sick sinus syndrome)
- Sinoatriálna blokáda
- Nestabilné alebo akútne srdcové zlyhanie
- Závislosť od kardiostimulátora (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom)
- Nestabilná angina pectoris
- AV blokáda III. stupňa
- Kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon (pozri časti 4.5 a 5.2)
- Kombinácia s verapamilom alebo diltiazemom, ktoré sú stredne silné CYP3A4 inhibítory s vlastnosťami znižujúcimi srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5)
- Gravidita, laktácia a ženy v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Nedostatočný prínos v klinických výsledkoch u pacientov so symptomatickou chronickou stabilnou anginou pectoris

Ivabradín je indikovaný iba na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, pretože ivabradín nemá prínos pri kardiovaskulárnych výsledkoch (napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárna smrť) (pozri časť 5.1).

Meranie srdcovej frekvencie

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže v priebehu času značne kolísať, majú sa zväziť opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie, pri stanovení pokojovej srdcovej frekvencie pred začatím liečby ivabradínom a u pacientov liečených ivabradínom, u ktorých sa zvažuje titrácia. To sa týka aj pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou,

najmä ak sa srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.2).

Srdcové arytmie

Ivabradín nie je účinný v liečbe alebo prevencii srdcových arytmií a pravdepodobne stráca svoju účinnosť, keď vznikne tachyarytmia (napr. komorová alebo supraventrikulárna tachykardia).

Ivabradín sa preto neodporúča u pacientov s predsieňovou fibriláciou alebo inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

U pacientov liečených ivabradínom je zvýšené riziko vzniku predsieňovej fibrilácie (pozri časť 4.8). Predsieňová fibrilácia je častejšia u pacientov súbežne užívajúcich amiodarón alebo silné antiarytmiká triedy I. Odporúča sa pravidelne klinicky monitorovať pacientov liečených ivabradínom pre výskyt predsieňovej fibrilácie (trvalej alebo paroxyzmálnej), vrátane monitorovania EKG, ak je to klinicky indikované (napr. v prípade zhoršujúcej sa anginy pectoris, palpitácií, nepravidelného pulzu).

Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch predsieňovej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa tieto vyskytnú.

Ak sa predsieňová fibrilácia rozvinie počas liečby, má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosov a rizík pokračovania liečby ivabradínom.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním s poruchami intraventrikulárneho vedenia (blokáda ľavého ramienka, blokáda pravého ramienka) a ventrikulárnou dyssynchroniou sa majú dôkladne sledovať.

Použitie u pacientov s AV blokádou II. stupňa

Ivabradín sa u pacientov s AV blokádou II. stupňa neodporúča.

Použitie u pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou

Liečba ivabradínom sa nesmie iniciovať u pacientov s pokojovou srdcovou frekvenciou pred liečbou pod 70 úderov za minútu (pozri časť 4.3).

Ak sa počas liečby pokojová srdcová frekvencia stále znižuje pod 50 úderov/min, alebo pacient má príznaky spojené s bradykardiou ako závraty, únava alebo hypotenzia, dávka sa musí titrovať nadol, alebo sa liečba musí prerušiť, ak pretrváva srdcová frekvencia pod 50 úderov/min alebo príznaky bradykardie (pozri časť 4.2).

Kombinácia s blokátormi vápnikových kanálov

Súbežné užívanie ivabradínu s blokátormi vápnikových kanálov znižujúcimi srdcovú frekvenciu, ako sú verapamil alebo diltiazem, je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Pri kombinácii ivabradínu s nitrátmi a dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov, ako je amlodipín, sa nezistili problémy týkajúce sa bezpečnosti. Aditívna účinnosť ivabradínu v kombinácii s dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov nebola stanovená (pozri časť 5.1).

Chronické srdcové zlyhanie

Pred zvažovaním liečby ivabradínom musí byť srdcové zlyhanie stabilné. Ivabradín sa má používať s opatrnosťou u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA vzhľadom na obmedzené množstvo údajov u tejto populácie.

Cievna mozgová príhoda

Použitie ivabradínu sa neodporúča ihneď po cievnej mozgovej príhode, nakoľko nie sú k dispozícii údaje pre takúto situáciu.

Vizuálne funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice. Nie sú žiadne dôkazy o toxickom účinku dlhodobej liečby ivabradínom na sietnicu (pozri časť 5.1). Ak sa vyskytne akékoľvek neočakávané zhoršenie vizuálnych funkcií, má sa zvážiť prerušenie liečby. U pacientov s pigmentovou retinitídou sa má postupovať opatrne.

Opatrenia pri používaní

Pacienti s hypotenziou

U pacientov s miernou až stredne ťažkou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov, a preto sa má u týchto pacientov ivabradín používať s opatrnosťou. Ivabradín je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) (pozri časť 4.3).

Fibrilácia predsieni – srdcové arytmie

Nie sú žiadne dôkazy o riziku (nadmernej) bradykardie pri návrate k sínusovému rytmu, keď sa iniciuje farmakologická kardioverzia u pacientov liečených ivabradínom. Keďže nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov, neurgentná DC-kardioverzia by sa mala zvážiť 24 hodín po poslednej dávke ivabradínu.

Použitie u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT

Je potrebné vyhnúť sa použitiu ivabradínu u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených liekmi predlžujúcimi interval QT (pozri časť 4.5). Ak je táto kombinácia nutná, je potrebné dôsledné kardiálne monitorovanie.

Zníženie srdcovej frekvencie, ktoré je spôsobené ivabradínom, môže vyvolať predĺženie intervalu QT, čo môže viesť k vzniku závažných arytmií, najmä *Torsade de pointes*.

Pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku

V štúdií SHIFT viac pacientov zaznamenalo epizódy zvýšeného krvného tlaku počas liečby ivabradínom (7,1 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (6,1 %). Tieto epizódy sa vyskytli najčastejšie krátko po zmene liečby krvného tlaku, boli prechodné a nemali vplyv na liečebný účinok ivabradínu. Ak dochádza k zmene liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, ktorí sú liečení ivabradínom, krvný tlak sa má sledovať vo vhodných intervaloch (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Keďže tablety obsahujú laktózu, tento liek nemajú užívať pacienti so zriedkavými vrodenými poruchami intolerancie galaktózy, Lappovou deficienciou laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Súbežné použitie sa neodporúča

S liekmi predlžujúcimi interval QT

- Kardiovaskulárne lieky predlžujúce interval QT (napr. chinidín, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Nekardiovaskulárne lieky predlžujúce interval QT (napr. pimozid, ziprasidón, sertindol, meflochín, halofantrín, pentamidín, cisaprid, intravenózne erytromycín).

Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich interval QT s ivabradínom sa má vyhnúť, pretože predĺženie intervalu QT môže byť exacerbované znížením srdcovej frekvencie. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, je potrebné dôsledné kardiálne monitorovanie (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie so zvýšenou opatrnosťou

Diuretiká nešetriace draslík (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká): hypokaliémia môže zvýšiť riziko vzniku arytmie. Keďže ivabradín môže spôsobiť bradykardiu, následná kombinácia hypokaliémie a bradykardie je predisponujúcim faktorom pre vznik závažných arytmií, najmä u pacientov so syndrómom dlhého intervalu QT, či už vrodeným alebo vyvolaným liečivom.

Farmakokinetické interakcie

Cytochróm P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradín je metabolizovaný výhradne cez CYP3A4 a je veľmi slabým inhibítorom tohto cytochrómu. Ukázalo sa, že ivabradín neovplyvňuje metabolizmus a plazmatické koncentrácie iných substrátov

CYP3A4 (mierne, stredne silné a silné inhibítory). CYP3A4 inhibítory a induktory sú náchylné vzájomne pôsobiť s ivabradínom a ovplyvňovať jeho metabolizmus a farmakokinetiku do klinicky významnej miery. Štúdie liekových interakcií preukázali, že inhibítory CYP3A4 zvyšujú plazmatické koncentrácie ivabradínu, zatiaľ čo induktory ich znižujú. Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu byť spojené s rizikom nadmernej bradykardie (pozri časť 4.4).

Kontraindikácie súbežného použitia

Súbežné použitie silných inhibítorov CYP3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon, je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silné inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili strednú plazmatickú expozíciu ivabradínom 7- až 8-násobne.

Stredne silné inhibítory CYP3A4: špecifické štúdie zamerané na interakcie u zdravých dobrovoľníkov a pacientov ukázali, že kombinácia ivabradínu s látkami znižujúcimi srdcovú frekvenciu (diltiazem alebo verapamil) viedla k zvýšeniu expozície ivabradínom (2- až 3-násobné zvýšenie v AUC) a k ďalšiemu zníženiu srdcovej frekvencie o 5 úderov/min. Súbežné použitie ivabradínu s týmito liekmi je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Súbežné použitie sa neodporúča

Grapefruitový džús: expozícia ivabradínom sa dvojnásobne zvýšila po súčasnom podaní grapefruitového džúsu. Preto sa má príjmu grapefruitového džúsu vyhnúť.

Súbežné použitie so zvýšenou opatrnosťou

- Stredne silné inhibítory CYP3A4: súbežné použitie ivabradínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. flukonazol) možno zväziť pri začiatkovej dávke 2,5 mg dvakrát denne, a ak je pokojová srdcová frekvencia nad 70 úderov/min, s monitorovaním srdcovej frekvencie.
- Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, barbituráty, fenytoín, *Hypericum perforatum* [ľubovník bodkovaný]) môžu znížiť expozíciu a aktivitu ivabradínu. Súbežné použitie liekov indukujúcich CYP3A4 si môže vyžadovať úpravu dávky ivabradínu. Ukázalo sa, že kombinácia ivabradínu 10 mg dvakrát denne s ľubovníkom bodkovaným znižuje AUC ivabradínu o polovicu. Príjem ľubovníka bodkovaného sa má počas liečby ivabradínom obmedziť.

Iné súbežné použitie

Špecifické štúdie liekových interakcií nepreukázali klinicky významný účinok nasledujúcich liekov na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradínu: inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibítory HMG CoA reductázy (simvastatín), dihydropyridínové blokátory kalciových kanálov (amlodipín, lacidipín), digoxín a warfarín. Okrem toho sa nezistil žiadny klinicky významný účinok ivabradínu na farmakokinetiku simvastatínu, amlodipínu, lacidipínu, na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu a na farmakodynamiku acylpyrínu. V pilotných klinických štúdiách III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov týkajúcich sa bezpečnosti: inhibítory angiotenzín- konvertujúceho enzýmu, antagonisti angiotenzínu II, betablokátory, diuretiká, antagonisti aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, acylpyrín a ďalšie antiagregačné lieky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Tieto štúdie preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Sledovaním na zvieratách sa zistilo, že ivabradín sa vylučuje do mlieka. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Ženy, ktoré potrebujú liečbu ivabradínom musia ukončiť dojčenie a vybrať iný spôsob výživy dieťaťa.

Fertilita

Štúdie u potkanov nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bola uskutočnená špecifická štúdia na posúdenie možného vplyvu ivabradínu na schopnosť viesť vozidlá u zdravých dobrovoľníkov, kde nebola preukázaná zmena v schopnosti viesť vozidlá. Avšak po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zníženej schopnosti viesť vozidlá kvôli vizuálnym príznakom. Ivabradín môže vyvolávať prechodné svetelné fenomény pozostávajúce hlavne z fosfény (pozri časť 4.8). Možný výskyt takýchto svetelných fenoménov sa má brať do úvahy pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov v situáciách, kde sa môžu vyskytnúť náhle zmeny v intenzite svetla, obzvlášť počas vedenia vozidla v noci.

Ivabradín nemá žiadny vplyv na schopnosť obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Ivabradín bol skúmaný v klinických štúdiách zahŕňajúcich takmer 45 000 účastníkov.

Najčastejšie nežiaduce reakcie ivabradínu, svetelné fenomény (fosfény) a bradykardia, sú závislé od dávky a súvisia s farmakologickým účinkom lieku.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií boli zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a sú usporiadané podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Uprednostňovaný výraz
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Eozinofília
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, obvyčajne počas prvého mesiaca liečby
		Závraty, pravdepodobne súvisiace s bradykardiou
	Menej časté*	Synkopa, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Poruchy oka	Veľmi časté	Svetelné fenomény (fosfény)
	Časté	Rozmazané videnie
	Menej časté*	Diplopia Zhoršené videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Bradykardia
		AV blokáda I. stupňa (na EKG predĺžený interval PQ)
		Komorové extrasystoly

		Fibrilácia predsiení
	Menej časté	Palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly
	Veľmi zriedkavé	AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa
		Syndróm chorého sínusu
Poruchy ciev	Časté	Nekontrolovaný krvný tlak
	Menej časté*	Hypotenzia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Nauzea
		Zápcha
		Hnačka
		Bolesť brucha*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté*	Angioedém
		Vyrážka
	Zriedkavé*	Erytém
		Pruritus
		Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Svalové spazmy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté*	Asténia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		Únava, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
	Zriedkavé*	Nevoľnosť, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi
		Predĺžený interval QT na EKG

* Frekvencia vypočítaná z klinických štúdií, v ktorých boli nežiaduce účinky zaznamenané zo spontánnych hlásení.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Svetelné fenomény (fosfény) boli hlásené u 14,5 % pacientov, popisované ako prechodné zvýšenie jasnosti v ohraničenej oblasti vizuálneho poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované ako prstenec svetla (halo), rozloženie obrazu (stroboskopické alebo kaleidoskopické efekty), farebné jasné svetlá, alebo mnohopočetný obraz (retinálna perzistencia). Nástup fosférov sa vyskytuje zvyčajne počas prvých dvoch mesiacov liečby, potom sa môžu objavovať opakovane. Zvyčajne sa zaznamenali fosfény so slabou až miernou intenzitou. Všetky fosfény ustúpili počas liečby alebo po nej, väčšina z nich (77,5 %) ustúpila počas liečby. V súvislosti s fosfénmi menej ako 1 % pacientov zmenilo svoj bežný denný režim alebo prerušilo liečbu.

Bradykardia bola hlásená u 3,3 % pacientov, najmä počas prvých 2 až 3 mesiacov po začatí liečby. 0,5 % pacientov pocítilo ťažkú bradykardiu pod alebo rovnú 40 úderom/min.

V štúdiu SIGNIFY bola pozorovaná predsieňová fibrilácia u 5,3 % pacientov užívajúcich ivabradín v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. V združenej analýze všetkých dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaní fázy II/III trvajúcich najmenej 3 mesiace zahŕňajúcich viac ako 40 000 pacientov, bol výskyt predsieňovej fibrilácie 4,86 % u pacientov liečených ivabradínom v porovnaní s 4,08 % u kontrolnej skupiny, čo zodpovedá pomeru rizika 1,26, 95 % IS [1,15 – 1,39].

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Predávkovanie môže viesť k ťažkej a prolongovanej bradykardii (pozri časť 4.8).

Liečba

Ťažká bradykardia sa má liečiť symptomaticky v špecializovanom zariadení. V prípade bradykardie s nedostačujúcou hemodynamickou toleranciou sa má zvažiť symptomatická liečba zahŕňajúca intravenózne podanie beta-sympatomimetika, ako je izoprenalín. Ak je to nutné, môže byť zavedená dočasná elektrická stimulácia srdca.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kardiaká, iné kardiaká, ATC kód: C01EB17

Mechanizmus účinku

Jediný vplyv ivabradínu na srdce spočíva v znižovaní srdcovej frekvencie. Tento účinok je sprostredkovaný selektívnou a špecifickou inhibíciou transmembránového I_f prúdu, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu, a tým srdcovú frekvenciu v bunkách sínusového uzla. Kardiálne účinky sú špecifické pre sínusový uzol, bez vplyvu na intraatriálne, atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy, alebo na kontraktilitu myokardu alebo repolarizáciu komôr.

Ivabradín môže tiež súčasne pôsobiť na I_h prúd v sietnici, ktorý sa veľmi podobá na srdcový I_f prúd. Tento ovplyvňuje časovú rozlišovaciu schopnosť zrakového systému cestou obmedzenia odpovede sietnice na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich okolnostiach (náhle zmeny jasu) spôsobuje parciálna inhibícia I_h prúdu ivabradínom svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú popisované ako prechodné zvýšenie jasu v ohraničenej oblasti vizuálneho poľa (pozri časť 4.8).

Farmakodynamický účinok

Hlavnou farmakodynamickou vlastnosťou ivabradínu u ľudí je špecifické zníženie srdcovej frekvencie závislé od dávky. Analýza zníženia srdcovej frekvencie s dávkami do 20 mg dvakrát denne naznačuje smer k plató efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom ťažkej bradykardie pod 40 úderov/min (pozri časť 4.8).

Pri bežných odporučených dávkach je zníženie srdcovej frekvencie v pokoji a počas záťaže približne 10 úderov/min. To vedie k zníženiu pracovnej záťaže srdca a spotreby kyslíka myokardom. Ivabradín neovplyvňuje intrakardiálne vedenie, kontraktilitu (nemá negatívny inotropný účinok) alebo komorovú repolarizáciu:

- v klinických elektrofyziologických štúdiách nemal ivabradín žiadny účinok na atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy alebo korigované intervaly QT;
- u pacientov s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK) medzi 30 a 45 %) nemal ivabradín žiadny škodlivý účinok na EF LK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola hodnotená v piatich dvojito slepých, randomizovaných štúdiách (tri verzus placebo, jedna verzus atenolol a jedna verzus amlodipín). Tieto štúdie zahŕňali celkom 4111 pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris, z ktorých 2617 dostávalo ivabradín.

Ivabradín 5 mg dvakrát denne preukázal účinnosť na parametre záťažového testu v priebehu 3 až 4 týždňov liečby. Účinnosť bola potvrdená so 7,5 mg dvakrát denne. Osobitne, aditívny účinok dávky nad 5 mg dvakrát denne bol stanovený v referenčnej kontrolovanej štúdii verzus atenolol: celkové trvanie záťaže v dobe minimálneho účinku lieku sa predĺžilo o takmer 1 minútu po jednom mesiaci liečby s 5 mg dvakrát denne a ďalej sa zlepšilo o takmer 25 sekúnd po ďalšom 3-mesačnom období s cieľovou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdii boli potvrdené antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu u pacientov vo veku 65 rokov alebo viac. Účinnosť dávky 5 a 7,5 mg dvakrát denne bola konzistentná medzi jednotlivými štúdiami na parametre záťažového testu (celkové trvanie záťaže, čas do limitujúcej anginy, čas do nástupu anginy a čas do vzniku depresie segmentu ST o 1 mm) a bola spojená so znížením výskytu frekvencie anginózných záchvatov o približne 70 %. Dávkovací režim ivabradínu dvakrát denne priniesol rovnakú účinnosť počas 24 hodín.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 889 pacientov ivabradín pridávaný k atenololu 50 mg raz denne preukázal aditívnu účinnosť na všetky parametre záťažového testu v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii so 725 pacientmi ivabradín pridávaný k amlodipínu 10 mg raz denne nepreukázal aditívnu účinnosť v dobe minimálneho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití), zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3-4 hodiny po perorálnom užití).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii s 1277 pacientmi preukázal ivabradín pridávaný k amlodipínu 5 mg raz denne alebo k nifedipínu GITS 30 mg raz denne štatisticky významnú aditívnu účinnosť na odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie o najmenej 3 záchvaty anginy pectoris za týždeň a/alebo predĺženie času depresie segmentu ST o 1 mm o najmenej 60 s počas záťažového testu), v dobe najnižšieho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití ivabradínu) počas 6 týždňovej liečby (OR = 1,3, 95 % IS [1,0 – 1,7]; p = 0,012). Ivabradín nepreukázal aditívnu účinnosť na sekundárne cieľové parametre záťažového testu v dobe najnižšieho účinku lieku, zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3 – 4 hodiny po perorálnom užití ivabradínu).

Účinnosť ivabradínu bola plne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v štúdiách zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti) vyvíjajúcej sa počas liečby, ani rebound fenoménu po náhlom vysadení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislej od dávky a so významným znížením dvojitého srdcového produktu (srdcová frekvencia x systolický krvný tlak) v pokoji a počas záťaže. Účinky na krvný tlak a periférnu cievnu rezistenciu boli nepatrné a klinicky nevýznamné.

Trvalé zníženie srdcovej frekvencie bolo preukázané u pacientov liečených ivabradínom najmenej počas 1 roka (n = 713). Nebol pozorovaný vplyv na glukózový alebo lipidový metabolizmus.

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola zachovaná u diabetických pacientov (n = 457) s podobným bezpečnostným profilom ako v celkovej populácii.

Rozsiahla štúdia BEAUTIFUL (outcome study), zameraná na sledovanie 10917 pacientov s koronárnou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory (EF LK < 40 %) sa uskutočnila pridaním k optimálnej štandardnej terapii pacientov, z ktorých 86,9 % užívalo betablokátory. Hlavným kritériom účinnosti bol kombinovaný cieľ zahŕňajúci úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizáciu pre akútny IM alebo hospitalizáciu pre nový výskyt srdcového zlyhania alebo jeho

zhoršenie. Štúdia nepreukázala rozdiel v pomere výsledkov primárneho kombinovaného cieľa v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín:placebo 1,00, p = 0,945).

V *post hoc* podskupine pacientov so symptomatickou anginou pectoris sa pri randomizácii (n = 1507) nezistil žiadny bezpečnostný signál týkajúci sa úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre akútny IM alebo srdcového zlyhania (ivabradín 12,0 % verzus placebo 15,5 %, p = 0,05).

Rozsiahla štúdia SIGNIFY sa uskutočnila u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez klinického srdcového zlyhania (EF LK > 40 %) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. Bola použitá terapeutická schéma s vyšším dávkovaním ako je schválené dávkovanie (začiatočná dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je \geq 75 rokov) a titrácia až do 10 mg dvakrát denne). Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality alebo nefatálneho IM. Štúdia nepreukázala rozdiel v hodnote primárneho zloženého ukazovateľa (PCE, Primary composite Endpoint) v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardia bola hlásená u 17,9 % pacientov v skupine s ivabradínom (2,1 % v skupine s placebom). Verapamil, diltiazem alebo silné CYP 3A4 inhibítory užívalo počas štúdie 7,1 % pacientov.

Malý štatisticky významný nárast PCE bol pozorovaný vo vopred určenej podskupine pacientov s anginou pectoris CCS triedy II alebo vyššej na začiatku štúdie (n = 12 049) (ročný výskyt 3,4 % vs 2,9 %, relatívne riziko ivabradín/placebo 1,18, p = 0,018), ale nie v podskupine celkovej populácie s anginou CCS triedy \geq I (n = 14 286) (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,11, p = 0,110).

Dávka použitá v štúdiu bola vyššia ako je schválená dávka, čo ale úplne nevysvetľuje tieto výsledky.

Štúdia SHIFT (outcome trial) bola veľká multicentrická, medzinárodná, randomizovaná dvojito slepá placebo kontrolovaná štúdia vykonaná u 6 505 dospelých pacientov so stabilným chronickým srdcovým zlyhaním (počas \geq 4 týždňov), triedy II až IV podľa NYHA, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF \leq 35 %) a pokojovou srdcovou frekvenciou \geq 70 úderov za minútu.

Pacienti dostávali štandardnú liečbu vrátane betablokátorov (89 %), ACE inhibítorov a/alebo antagonistov angiotenzínu II (91 %), diuretík (83 %) a antagonistov aldosterónu (60 %). V skupine s ivabradínom bolo 67 % pacientov liečených dávkou 7,5 mg dvakrát denne. Priemerná dĺžka sledovania bola 22,9 mesiacov. Liečba ivabradínom bola spojená s priemerným znížením srdcovej frekvencie o 15 úderov za minútu zo vstupnej hodnoty 80 úderov za minútu. Rozdiel v srdcovej frekvencii medzi ivabradínovou a placebovou skupinou bol 10,8 úderov za minútu po 28 dňoch, 9,1 úderov za minútu po 12 mesiacoch a 8,3 úderov za minútu po 24 mesiacoch.

Štúdia preukázala klinicky a štatisticky významné zníženie relatívneho rizika o 18 % v primárnom zloženom endpointe kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (pomer rizika: 0,82, 95 % IS [0,75; 0,90] – p < 0,0001), ktoré sa prejavilo v priebehu 3 mesiacov od začatia liečby. Zníženie absolútneho rizika bolo 4,2 %. Na výsledky primárneho endpointu mali hlavne vplyv endpointy srdcového zlyhania, hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 4,7 %) a úmrtia v dôsledku srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 1,1 %).

Účinnosť liečby na primárny zložený endpoint, jeho zložky a sekundárne endpointy

	Ivabradín (N=3 241) n (%)	Placebo (N=3 264) n (%)	Pomer rizika [95 % IS]	p-hodnota
Primárny zložený endpoint	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Zložky zloženého endpointu: - kardiovaskulárne úmrtie - hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania	449 (13,85) 514 (15,86)	491 (15,04) 672 (20,59)	0,91 [0,80; 1,03] 0,74 [0,66; 0,83]	0,128 < 0,0001
Iné sekundárne endpointy: - úmrtia zo všetkých príčin - úmrtie z dôvodu srdcového	503 (15,52) 113 (3,49)	552 (16,91) 151 (4,63)	0,90 [0,80; 1,02] 0,74 [0,58; 0,94]	0,092 0,014

zlyhania				
- hospitalizácia z akejkoľvek príčiny	1 231 (37,98)	1 356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- hospitalizácia z kardiovaskulárnej príčiny	977 (30,15)	1 122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Zníženie primárneho endpointu sa pozorovalo rovnomerne bez ohľadu na pohlavie, NYHA triedu, ischemickú alebo neischemickú etiológiu srdcového zlyhania a pôvod anamnézy diabetu alebo hypertenzie.

V podskupine pacientov s $HR \geq 75$ úderov za minútu ($n = 4\,150$) sa pozorovalo väčšie zníženie v primárnom zloženom endpointe o 24 % (pomer rizika: 0,76, 95 % IS [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) a v iných sekundárnych endpointoch, vrátane celkovej mortality (pomer rizika: 0,83, 95 % IS [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) a KV mortality (pomer rizika: 0,83, 95 % IS [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). V tejto podskupine pacientov je bezpečnostný profil ivabradínu v súlade s profilom v celkovej populácii.

Signifikantný účinok sa pozoroval v primárnom zloženom endpointe v celkovej skupine pacientov užívajúcich betablokátory (pomer rizika: 0,85, 95 % IS [0,76; 0,94]). V podskupine pacientov s $HR \geq 75$ úderov za minútu a liečených odporúčanou cieľovou dávkou betablokátora sa nepozoroval štatisticky významný prínos v primárnom zloženom endpointe (pomer rizika: 0,97, 95 % IS [0,74; 1,28]) a v iných sekundárnych endpointoch, vrátane hospitalizácie z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (pomer rizika: 0,79, 95 % IS [0,56; 1,10]) alebo úmrtia kvôli srdcovému zlyhaniu (pomer rizika: 0,69, 95 % IS [0,31; 1,53]).

Pri poslednej zaznamenatej hodnote došlo k významnému zlepšeniu v NYHA triede, u 887 (28 %) pacientov liečených ivabradínom došlo k zlepšeniu v porovnaní so 776 (24 %) pacientmi dostávajúcimi placebo ($p = 0,001$).

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu u 97 pacientov liečených ivabradínom na chronickú stabilnú anginu pectoris viac ako 3 roky, nepreukázali údaje zozbierané počas špecifických oftalmologických vyšetrení s cieľom zdokumentovať funkciu sústav čapíkov a tyčínok sietnice a vzostupnú zrakovú dráhu (t. j. elektroretinogram, statické a kinetické zrakové pole, farebné videnie, ostrosť videnia) žiadnu toxicitu na sietnicu.

Pediatrická populácia

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bola vykonaná u 116 pediatrických pacientov (17 vo veku [6 až 12[mesiacov, 36 vo veku [1 až 3[rokov a 63 vo veku [3 až 18[rokov) s chronickým srdcovým zlyhaním a dilatálnou kardiomyopatiou (DCM) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. 74 dostávalo ivabradín (pomer 2:1).

Úvodná dávka bola 0,02 mg/kg dvakrát denne vo vekovej podskupine [6 až 12[mesiacov; 0,05 mg/kg dvakrát denne u [1 až 3[ročných a [3 až 18[ročných < 40 kg; a 2,5 mg dvakrát denne u [3 až 18[ročných a ≥ 40 kg. Dávka bola jednotlivo prispôbená v závislosti na terapeutickú odpoveď s maximálnymi dávkami 0,2 mg/kg dvakrát denne; 0,3 mg/kg dvakrát denne a 15 mg dvakrát denne. V tejto štúdiu bol ivabradín podávaný vo forme perorálnej tekutiny alebo tablety dvakrát denne.

Nepřítomnosť farmakokinetického rozdielu medzi dvomi formami sa ukázala v otvorenej randomizovanej dvojito skríženej štúdiu u 24 dospelých zdravých dobrovoľníkov.

20 % zníženie srdcovej frekvencie, bez bradykardie, bolo dosiahnuté u 69,9 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 12,2 % v skupine s placebom počas doby titrácie 2 až 8 týždňov (pomer šanci: $E=17,24$; 95 % IS [5,91 ; 50,30]).

Priemerné dávky ivabradínu umožňujúce dosiahnuť 20 % zníženie srdcovej frekvencie boli $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dvakrát denne; $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dvakrát denne a $4,1 \pm 2,2$ mg dvakrát denne vo vekových podskupinách [1 až 3[rokov, [3 až 18[rokov a < 40 kg a [3 až 18[rokov a ≥ 40 kg, v uvedenom poradí.

Priemerná EF LK sa zvýšila z 31,8 % na 45,3 % v M012 skupine s ivabradínom verzus z 35,4 % na 42,3 % v skupine s placebom. Zlepšenie v NYHA triede bolo u 37,7 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 25,0 % v skupine s placebom. Tieto zlepšenia neboli štatisticky významné. Bezpečnostný profil, počas jedného roka, bol podobný tomu opísanému u dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.

Dlhodobé účinky ivabradínu na rast, pubertu a celkový vývoj ako aj dlhodobá účinnosť terapie ivabradínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality neboli skúmané.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Procoralanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu anginy pectoris.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Procoralanom u detí vo veku od 0 do menej ako 6 mesiacov pre liečbu chronického srdcového zlyhania.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Za fyziologických podmienok sa ivabradín rýchlo uvoľňuje z tabliet a je vysokorozpustný vo vode (>10 mg/ml). Ivabradín je S-enantiomér bez preukázanej biokonverzie *in vivo*. N-demetylovaný derivát ivabradínu bol identifikovaný ako hlavný aktívny metabolit u ľudí.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Ivabradín sa rýchlo a takmer úplne absorbuje po perorálnom podaní s najvyššou plazmatickou hladinou dosiahnutou približne o 1 hodinu nalačno. Absolútna biologická dostupnosť filmom obalených tabliet je okolo 40 %, čo je dôsledkom „first-pass“ efektu v čreve a pečeni.

Jedlom sa absorpcia oneskorila o približne 1 hodinu a plazmatická expozícia sa zvýšila o 20 až 30 %. Odporúča sa užívať tablety počas jedla, aby sa znížila intraindividuálna variabilita pri expozícii (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Ivabradín je viazaný na plazmatické bielkoviny v približne 70 % a distribučný objem je v ustálenom stave u pacientov blízko k 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia v dôsledku chronického podávania v odporúčenej dávke 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV=29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia je v ustálenom stave 10 ng/ml (CV=38 %).

Biotransformácia

Ivabradín sa extenzívne metabolizuje v pečeni a čreve výlučne oxidáciou cez cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Hlavným aktívnym metabolitom je N-demetylovaný derivát (S 18982) s expozíciou okolo 40 % v porovnaní s materskou zlúčeninou. Metabolizmus tohto aktívneho metabolitu tiež zahŕňa CYP3A4. Ivabradín má nízku afinitu k CYP3A4, nepreukazuje klinicky relevantnú indukciu alebo inhibíciu CYP3A4, a preto je nepravdepodobné, že by modifikoval substrátový metabolizmus CYP3A4 alebo plazmatické koncentrácie. Naopak, silné inhibítory a induktory môžu podstatne ovplyvniť plazmatické koncentrácie ivabradínu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ivabradín sa vylučuje s hlavným polčasom 2 hodiny (70-75 % AUC) v plazme a s efektívnym polčasom 11 hodín. Celkový klírens je približne 400 ml/min a renálny klírens približne 70 ml/min. Vylučovanie metabolitov nastáva v podobnom rozsahu stolicou a močom. Približne 4 % perorálnej dávky sa vylučujú močom nezmenené.

Linearita/nelinearita

Kinetika ivabradínu je lineárna po perorálnej dávke v rozsahu 0,5 – 24 mg.

Osobitné skupiny pacientov

- Staršie osoby: neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely (AUC a C_{max}) medzi staršími (≥ 65 rokov) alebo veľmi starými pacientmi (≥ 75 rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).

- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, vo vzťahu k nízkym podielom renálneho klírensu (okolo 20 %) na celkovú elimináciu oboch, ivabradínu a jeho hlavného metabolitu S 18982 (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh skóre do 7) boli neviazané AUC ivabradínu a hlavný aktívny metabolit približne o 20 % vyššie ako u osôb s normálnou funkciou pečene. Na vyvodenie záverov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú limitované údaje. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).
- Pediatrická populácia: Farmakokinetický profil ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný farmakokinetike opísanej u dospelých, keď je aplikovaná titračná schéma na základe veku a váhy.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer

Analýza FK/FD pomeru ukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentráciami ivabradínu a S 18982 pre dávky do 15 – 20 mg dvakrát denne. Pri vyšších dávkach zníženie srdcovej frekvencie už nie je proporcionálne k plazmatickým koncentráciám ivabradínu a má tendenciu dosiahnuť plató. Vysoké expozície k ivabradínu, ktoré môžu nastať, keď je ivabradín podávaný v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, môžu viesť k nadmernému zníženiu srdcovej frekvencie, hoci toto riziko je menšie u stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5). FK/FD pomer ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný FK/FD pomeru opísanému u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny vplyv ivabradínu na fertilitu samcov a samíc potkanov. Keď boli gravidné zvieratá liečené počas organogenézy pri vystavení účinkom dávok blízkyh terapeutickým, bola vyššia incidencia plodov so srdcovými defektmi pri potkanoch a nízky počet plodov s ektoaktíliou pri králikoch.

U psov, ktorým bol podávaný ivabradín (dávky 2, 7 alebo 24 mg/kg/deň) počas jedného roka sa pozorovali reverzibilné zmeny vo funkcii sietnice, ale neboli spojené so žiadnym poškodením vizuálnych štruktúr. Tieto údaje sú v súlade s farmakologickým účinkom ivabradínu, ktorý sa týka jeho interakcie s hyperpolarizáciou aktivovaných I_h prúdov v sietnici, ktoré sú veľmi podobné s I_f prúdmi sínusového uzla.

Iné štúdie s dlhodobými opakovanými dávkami a štúdie zamerané na karcinogenitu neodhalili žiadne klinicky relevantné zmeny.

Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

Hodnotenie enviromentálneho rizika ivabradínu sa uskutočnilo podľa európskych smerníc týkajúcich sa ERA.

Výsledky týchto hodnotení potvrdzujú, že neexistuje enviromentálne riziko ivabradínu a že ivabradín nepredstavuje ohrozenie životného prostredia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

Monohydrát laktózy

Magnéziumstearát (E 470 B)

Kukuričný škrob

Maltodextrín

Koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551)

Filmotvorná vrstva

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnéziumstearát (E 470 B)

Oxid železitý žltý (E172)

Oxid železitý červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/PVC blister balený v papierových škatuľkách.

Veľkosti balenia

Kalendárové balenia obsahujúce 14, 28, 56, 84, 98, 100 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/05/316/008-014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. október 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. august 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety
ivabradín

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ivabradínu (zodpovedá 5,39 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
[28 filmom obalených tabliet]
[56 filmom obalených tabliet]
[84 filmom obalených tabliet]
[98 filmom obalených tabliet]
[100 filmom obalených tabliet]
[112 filmom obalených tabliet]

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PROCORALAN 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety
ivabradín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

Skratky pre dni v týždni

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety
ivabradín

2. LIEČIVO

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg ivabradínu (zodpovedá 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
[28 filmom obalených tabliet]
[56 filmom obalených tabliet]
[84 filmom obalených tabliet]
[98 filmom obalených tabliet]
[100 filmom obalených tabliet]
[112 filmom obalených tabliet]

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PROCORALAN 7,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
Balenia budú vybavené BP najneskôr 09.02.2019.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety
ivabradín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

LOT

5. INÉ

Skratky pre dni v týždni

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety ivabradín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Procoralan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Procoralan
3. Ako užívať Procoralan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Procoralan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Procoralan a na čo sa používa

Procoralan (ivabradín) je liek na srdce používaný na liečbu:

- symptomatickej stabilnej anginy pectoris (ktorá vyvoláva bolesť na hrudníku) u dospelých pacientov, ktorých srdcová frekvencia je vyššia alebo rovná 70 úderom za minútu. Používa sa u dospelých pacientov, ktorí netolerujú alebo nemôžu užívať lieky na srdce nazývané betablokátory. Používa sa tiež v kombinácii s betablokátormi u dospelých pacientov, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný betablokátorom.
- chronického srdcového zlyhania u dospelých pacientov, ktorých srdcová frekvencia je vyššia alebo rovná 75 úderom za minútu. Používa sa v kombinácii so štandardnou liečbou, vrátane liečby betablokátormi, alebo ak liečba betablokátormi sa nemôže použiť, alebo nie je tolerovaná.

O stabilnej angine pectoris (bežne nazývaná „angina“):

Stabilná angina je ochorenie srdca, ku ktorému dochádza, keď srdce nedostáva dostatok kyslíka. Zvyčajne sa objavuje medzi 40. a 50. rokom života. Najbežnejším príznakom anginy je bolesť na hrudníku alebo dyskomfort. Angina sa skôr vyskytne, keď srdce bije rýchlejšie, v situáciách ako sú cvičenie, emócie, vystavenie sa chladu alebo po jedle. Toto zvýšenie srdcovej frekvencie môže spôsobiť bolesť na hrudníku u ľudí trpiacich anginou.

O chronickom srdcovom zlyhaní:

Chronické srdcové zlyhanie je ochorenie srdca, ktoré vzniká, keď vaše srdce nemôže pumpovať dostatok krvi do celého tela. Najčastejšími príznakmi srdcového zlyhania sú dýchavičnosť, únava, vyčerpanosť a opuchy členkov.

Ako Procoralan pôsobí?

Procoralan pôsobí hlavne znížením srdcovej frekvencie o niekoľko úderov za minútu. To zníži nároky srdca na kyslík najmä v situáciách, keď je viac pravdepodobné, že dôjde k anginóznemu záchvatu. Týmto spôsobom Procoralan pomáha kontrolovať a znižovať počet anginózných záchvatov.

Okrem toho zvýšená srdcová frekvencia nepriaznivo ovplyvňuje činnosť srdca a životnú prognózu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, špecifický účinok ivabradínu na zníženie srdcovej frekvencie pomáha zlepšiť činnosť srdca a životnú prognózu u týchto pacientov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Procoralan

Neužívajte Procoralan

- ak ste alergický na ivabradín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak je vaša pokojová srdcová frekvencia pred liečbou príliš pomalá (pod 70 úderov za minútu);
- ak sa vyvíja kardiogénny šok (srdcový stav liečený v nemocnici);
- ak trpíte poruchou srdcového rytmu;
- ak máte práve srdcový záchvat;
- ak trpíte veľmi nízkym krvným tlakom;
- ak trpíte nestabilnou anginou (ťažká forma, pri ktorej sa bolesť na hrudníku objavuje veľmi často, s /alebo bez námahy);
- ak máte srdcové zlyhanie, ktoré sa v poslednej dobe zhoršuje;
- ak je vaša srdcová frekvencia navodená výlučne vašim kardiostimulátorom;
- ak trpíte ťažkými pečňovými problémami;
- ak už užívate lieky na liečbu hubových infekcií (ako sú ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (ako sú josamycín, klaritromycín, telitromycín alebo erytromycín podávaný perorálne), lieky na liečbu infekcií HIV (ako sú nelfinavir a ritonavir) alebo nefazodon (liek na liečbu depresie) alebo diltiazem, verapamil (používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo anginy pectoris);
- ak ste žena v reprodukčnom veku (môžete otehotnieť) a nepoužívate účinnú antikoncepciu;
- ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť;
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Procoralan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- ak trpíte poruchami srdcového rytmu (ako sú nepravidelný srdcový pulz, búšenie srdca, zvýšenie bolesti na hrudníku) alebo pretrvávajúcou fibriláciou predsiení (typ nepravidelného srdcového pulzu), alebo abnormalitou na elektrokardiograme (EKG), ktorá sa nazýva „syndróm dlhého intervalu QT“;
- ak máte príznaky, ako sú únava, závrat alebo namáhavé dýchanie (to by mohlo znamenať, že sa vaše srdce príliš spomaľuje),
- ak trpíte príznakmi predsieňovej fibrilácie (pulzová frekvencia v pokoji nezvyčajne vysoká (viac ako 110 úderov za minútu) alebo nepravidelná, bez akéhokoľvek zjavného dôvodu, čo spôsobuje ťažkosti s meraním),
- ak ste nedávno prekonali mŕtvicu (cievnu mozgovú príhodu),
- ak trpíte miernym alebo stredne závažným nízkym krvným tlakom,
- ak trpíte nekontrolovaným krvným tlakom, najmä po zmene vašej antihypertenzívnej liečby,
- ak trpíte závažným srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním s abnormalitou na EKG, ktoré sa nazýva „blokáda Tawarovho ramienka“;
- ak trpíte chronickým ochorením sietnice oka,
- ak trpíte stredne ťažkými problémami s pečňou,
- ak trpíte ťažkými problémami s obličkami.

Ak sa vás týka ktorákoľvek vyššie uvedená situácia, povedzte to ihneď svojmu lekárovi pred alebo počas užívania Procoralanu.

Deti

Procoralan nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Procoralan

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Určite vášmu lekárovi povedzte, že užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môže byť nutná úprava dávky Procoralanu alebo sledovanie liečby:

- flukonazol (liek proti plesni)
- rifampicín (antibiotikum)
- barbituráty (na ťažkosti so spánkom alebo na epilepsiu)
- fenytoín (na epilepsiu)
- *Hypericum perforatum*, čiže ľubovník bodkovaný (rastlinná liečba na depresiu)
- lieky predlžujúce interval QT na liečbu buď porúch srdcového rytmu alebo iných stavov:
 - chinidín, disopyramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (na liečbu porúch srdcového rytmu)
 - bepridil (na liečbu anginy pectoris)
 - určité druhy liekov na liečbu úzkosti, schizofrénie alebo iných psychóz (ako sú pimozid, ziprasidón, sertindol)
 - lieky proti malárii (ako sú meflochín alebo halofantrín)
 - erytromycín podávaný do žily (antibiotikum)
 - pentamidín (antiparazitikum)
 - cisaprid (proti gastroezofageálnemu refluxu)
- niektoré typy diuretík, ktoré môžu spôsobiť zníženie hladiny draslíka v krvi, ako sú furosemid, hydrochlorotiazid, indapamid (používajú sa na liečbu opuchu, vysokého krvného tlaku).

Procoralan a jedlo a nápoje

Počas liečby Procoralanom sa vyhnite konzumácii grapefruitového džúsu.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Procoralan, ak ste tehotná alebo plánujete tehotenstvo (pozri „Neužívajte Procoralan“).

Ak ste tehotná a užili ste Procoralan, povedzte to svojmu lekárovi.

Neužívajte Procoralan ak ste v reprodukčnom veku a nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu (pozri „Nepoužívajte Procoralan“).

Neužívajte Procoralan, ak dojčíte (pozri „Neužívajte Procoralan“). Povedzte svojmu lekárovi ak dojčíte alebo máte v úmysle dojčiť, pretože dojčenie sa má ukončiť, ak užívate Procoralan.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Procoralan môže spôsobovať dočasné svetelné vizuálne fenomény (prechodný jas v oblasti vizuálneho poľa, pozri „Možné vedľajšie účinky“). Ak sa vám to stane, buďte opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov vždy, keď by mohlo dôjsť k náhlym zmenám v intenzite svetla, najmä pri vedení vozidla v noci.

Procoralan obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, kontaktujte vášho lekára skôr, ako užijete tento liek.

3. Ako užívať Procoralan

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Procoralan sa má užívať s jedlom.

Ak sa liečíte na stabilnú anginu pectoris

Začiatková dávka nesmie prekročiť jednu tabletu Procoralan 5 mg dvakrát denne. Ak stále máte príznaky anginy a ak dobre znášate dávku 5 mg dvakrát denne, dávka sa môže zvýšiť. Udržiavacia dávka nesmie prekročiť 7,5 mg dvakrát denne. Váš lekár vám predpíše vhodnú dávku. Zvyčajná dávka

je jedna tableta ráno a jedna tableta večer. V niektorých prípadoch (napr. ak ste starší) vám lekár môže predpísať polovičnú dávku, t.j. jednu polovicu 5-mg tablety Procoralan 5 mg (čo zodpovedá 2,5 mg ivabradínu) ráno a jednu polovicu 5-mg tablety večer.

Ak sa liečite na chronické srdcové zlyhanie

Zvyčajná odporúčaná začiatková dávka je jedna tableta Procoralan 5 mg dvakrát denne, zvyšujúca sa, ak je to potrebné na jednu tabletu Procoralan 7,5 mg dvakrát denne. Váš lekár určí správnu dávku pre vás. Zvyčajná dávka je jedna tableta ráno a jedna tableta večer. V niektorých prípadoch (napr. ak ste starší) môže vám váš lekár predpísať polovicu dávky, t.j. jednu polovicu 5 mg tablety Procoralan 5 mg (zodpovedá 2,5 mg ivabradínu) ráno a jednu polovicu 5 mg tablety večer.

Ak užijete viac Procoralanu, ako máte

Vysoká dávka Procoralanu by vám mohla spôsobiť pocit nedostatku dychu alebo pocit únavy, pretože vaše srdce sa priveľmi spomalí. Ak sa toto stane, kontaktujte okamžite svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Procoralan

Ak zabudnete užiť dávku Procoralanu, užite nasledujúcu dávku v zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Kalendár vytlačený na blistri obsahujúcom tablety vám pomôže zapamätať si, kedy ste užili poslednú tabletu Procoralanu.

Ak prestanete užívať Procoralan

Nakoľko liečba anginy pectoris alebo chronického srdcového zlyhania je zvyčajne celoživotná, poraďte sa so svojim lekárom predtým, než prestanete užívať tento liek.

Ak si myslíte, že účinok Procoralanu je priveľmi silný alebo priveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Frekvencia možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je definovaná s použitím nasledovnej konvencie:

veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

veľmi zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

neznáme: častotou sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

Najčastejšie vedľajšie účinky tohto lieku sú závislé na dávke a súvisia s jeho spôsobom účinku:

Veľmi časté:

Svetelné vizuálne fenomény (krátkodobé momenty zvýšeného jasú, najčastejšie spôsobené náhlymi zmenami v intenzite svetla). Taktiež sa popisujú ako prstenec svetla (halo), farebné záblesky, rozloženie obrazu alebo mnohopočetný obraz. Všeobecne sa vyskytujú počas prvých dvoch mesiacov liečby, potom sa môžu opakovane vyskytnúť a vymiznú počas liečby alebo po jej ukončení.

Časté:

Zmena vo funkcii srdca (príznakmi sú spomalenie srdcovej frekvencie). Vyskytuje sa najmä počas prvých 2 až 3 mesiacov po začatí liečby.

Boli hlásené aj iné vedľajšie účinky:

Časté:

Nepravidelné rýchle sťahy srdca, neobvyklé vnímanie srdcového pulzu, nekontrolovaný krvný tlak, bolesť hlavy, závrat a rozmazané videnie (zahmlené videnie).

Menej časté:

Búšenia srdca a extra údery srdca, pocit choroby (nauzea), zápcha, hnačka, bolesť brucha, pocit točenia (vertigo), ťažkosti s dýchaním (dyspnoe), svalové spazmy, zmeny v laboratórnych parametroch: vysoké hladiny kyseliny močovej v krvi, nadbytok eozinofilov (typ bielych krviniek) a zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi (produkt rozkladu v svalovom tkanive), kožná vyrážka, angioedém (ako opuch tváre, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním), nízky krvný tlak, mdloba, pocit únavy, pocit slabosti, neobvyklý srdcový záznam na EKG, dvojité videnie, zhoršené videnie.

Zriedkavé:

Žihľavka, svrbenie, sčervenanie kože, pocit nevoľnosti.

Veľmi zriedkavé:

Nepravidelný srdcový pulz.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Procoralan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.


Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.


6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Procoralan obsahuje

- Liečivo je ivabradín (vo forme hydrochloridu).
Procoralan 5 mg: jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ivabradínu (zodpovedá 5,390 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).
Procoralan 7,5 mg: jedna filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg ivabradínu (zodpovedá 8,085 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).
- Ďalšie zložky v jadre tablety sú: monohydrát laktózy, magnéziumstearát (E 470 B), kukuričný škrob, maltodextrín, koloidný oxid kremičitý bezvodý (E 551) a v obale tablety: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), makrogol 6000, glycerol (E 422), magnéziumstearát (E 470 B), oxid železitý žltý (E 172), oxid železitý červený (E 172).

Ako vyzerá Procoralan a obsah balenia

Procoralan 5 mg tablety sú lososovo ružové podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch hranách, s vyrazeným „5” na jednej strane a  na druhej strane.

Procoralan 7,5 mg tablety sú lososovo ružové trojuholníkové filmom obalené tablety s vyrazeným „7,5” na jednej strane a  na druhej strane.

Tablety sú dostupné v kalendárových baleniach (hliník/PVC blistroch) po 14, 28, 56, 84, 98, 100 alebo 112 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Francúzsko

Výrobca:

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

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

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

a

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 6750 2039

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o záverečnej správe vyžiadanej neintervenčnej štúdie bezpečnosti lieku po schválení registrácie (PASS) pre vyššie uvedený liek (uvedené lieky) dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Výsledky štúdie sledujúcej používanie lieku (DUS) ukázali zvýšenie adherencie k usmerneniam týkajúcim sa súhrnu charakteristických vlastností lieku (summary of product characteristics, SmPC) v období po zavedení plánu riadenia rizík (risk management plan, RMP) v porovnaní s obdobím pred RMP. Toto zvýšenie adherencie bolo zhodnotené pre všetky štyri študované kritériá. Vzhľadom na dostupné údaje záverečnej správy štúdie PASS, považuje PRAC zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii za opodstatnené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov výsledkov štúdie pre vyššie uvedený liek (uvedené lieky) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika tohto lieku (liekov) je nezmenený, za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP je toho názoru, že podmienky rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii vyššie uvedeného lieku (uvedených liekov) majú byť zmenené.