

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

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.

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 začiatková dávka ivabradínu nemá prekročiť 5 mg dvakrát denne. Po troch až štyroch týždňoch liečby, ak je pacient stále symptomatický, ak je začiatková 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 symptómov anginy, liečba ivabradínom sa má prerušiť.

Navyše, má sa zväžiť 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 symptómy 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 symptómy 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 symptómov 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 symptómy 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 symptómy bradykardie pretrvávajú (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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

Pacienti s poškodením 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.

Pacienti s hepatálnym poškodením

U pacientov s miernym hepatálnym poškodením nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri použití ivabradínu u pacientov so stredne ťažkým hepatálnym poškodením 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 u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

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

- Precitlivenosť 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 angína 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 zväžiť 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 príznakoch a symptómoch 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 symptómy 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 symptómy 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 opatnosťou 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 takéto situácie.

Vizuálne funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice (pozri časť 5.1). Doteraz nie sú žiadne dôkazy o toxickom účinku ivabradínu na sietnicu, ale účinky dlhodobej liečby ivabradínom dlhšej ako jeden rok na funkciu sietnice nie sú v súčasnosti známe. 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 opatnosťou. Ivabradín je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) (pozri časť 4.3).

Fibrilácia predsiení – 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. pimozyd, ziprasidón, sertindol, meflochin, 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 šetriace draslík (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká): hypokaliémia môže zvýšiť riziko vzniku arytmií. 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 zvážiť 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).

Laktácia

Sledovaním na zvieratách sa zistilo, že ivabradín sa vylučuje do mlieka. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas laktácie (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 Ovplynvenie 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 symptómom. 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
		Palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly
	Menej časté	AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa Syndróm chorého sínusu
	Veľmi zriedkavé	
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 kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté*	Asténia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		Únava, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
	Zriedkavé*	Nevôľnosť, 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 jasu 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 štúdií 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

Symptómy

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 zvážiť 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 zrkovitého 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 elektrofyziológických 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 verus placebo, jedna verus atenolol a jedna verus 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 štúdií verus 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 cieľnou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdií 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 angíny, čas do nástupu angíny 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 štúdií, 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 štúdií so 725 pacientmi ivabradín pridávaný k amlodipínu 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).

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 % verus 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 (začiatková dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je ≥ 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 inhibitory 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 %), diuretik (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 signifikantné 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 %).

Účinok 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 zlyhania - hospitalizácia z akejkoľvek príčiny - hospitalizácia z kardiovaskulárnej príčiny	503 (15,52) 113 (3,49) 1 231 (37,98) 977 (30,15)	552 (16,91) 151 (4,63) 1 356 (41,54) 1 122 (34,38)	0,90 [0,80; 1,02] 0,74 [0,58; 0,94] 0,89 [0,82; 0,96] 0,85 [0,78; 0,92]	0,092 0,014 0,003 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 ≥ 75 úderov za minútu a liečených odporúčanou cieľovou dávkou betablokátora sa nepozoroval štatisticky signifikantný 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 zaznamenanej hodnote došlo k signifikantnému zlepšeniu v NYHA triede, u 887 (28 %) pacientov liečených ivabradínom došlo k zlepšeniu v porovnaní so 776 (24 %) pacientmi dostávajúcimi placebo ($p = 0,001$).

Pediatrická populácia

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 odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Procoralanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu chronického srdcového zlyhania (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

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).
- Poškodenie funkcie obličiek: vplyv renálneho poškodenia (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).
- Hepatálne poškodenie: u pacientov s miernym hepatálnym poškodením (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 ťažkým hepatálnym poškodením sú limitované údaje. U pacientov s ťažkým hepatálnym poškodením nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).

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).

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 blízkych terapeutickým, bola vyššia incidencia plodov so srdcovými defektmi pri potkanoch a nízky počet plodov s ektoaktýliou 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)

Kukurličný 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

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/316/001-007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25/10/2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25/10/2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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.

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 začiatková dávka ivabradínu nemá prekročiť 5 mg dvakrát denne. Po troch až štyroch týždňoch liečby, ak je pacient stále symptomatický, ak je začiatková 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 symptómov 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 symptómy 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 symptómy 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 symptómov 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 symptómy 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 symptómy bradykardie pretrvávajú (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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

Pacienti s poškodením 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.

Pacienti s hepatálnym poškodením

U pacientov s miernym hepatálnym poškodením nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri použití ivabradínu u pacientov so stredne ťažkým hepatálnym poškodením 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 u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

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

- Precitlivenosť 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 angína 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 zväžiť 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 príznakoch a symptómoch 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 symptómy 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 symptómy 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 opatnosťou 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 takéto situácie.

Vizuálne funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice (pozri časť 5.1). Doteraz nie sú žiadne dôkazy o toxickom účinku ivabradínu na sietnicu, ale účinky dlhodobej liečby ivabradínom dlhšej ako jeden rok na funkciu sietnice nie sú v súčasnosti známe. 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 opatnosťou. Ivabradín je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) (pozri časť 4.3).

Fibrilácia predsiení – 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. pimozyd, 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 šetriace draslík (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká): hypokaliémia môže zvýšiť riziko vzniku arytmií. 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 indukory 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 indukory 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, itraconazol), 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 zvážiť 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).

Laktácia

Sledovaním na zvieratách sa zistilo, že ivabradín sa vylučuje do mlieka. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas laktácie (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 Ovplynvenie 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 symptómom. 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
		Palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly
	Menej časté	AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa Syndróm chorého sínusu
	Veľmi zriedkavé	
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 kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté*	Asténia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		Únava, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
	Zriedkavé*	Nevôľnosť, 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 jasu 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 štúdií 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

Symptómy

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 zvážiť 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 zrkovitého 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 elektrofyziológických 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 štúdií verus 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 cieľnou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdií 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 štúdií, 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 štúdií so 725 pacientmi ivabradín pridávaný k amlodipínu 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).

Účinnosť ivabradínu bola plne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v štúdiách zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerance (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 % verus 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 (začiatková dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je ≥ 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 inhibitory 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 %), diuretik (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 signifikantné 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 %).

Účinok 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 zlyhania - hospitalizácia z akejkoľvek príčiny - hospitalizácia z kardiovaskulárnej príčiny	503 (15,52) 113 (3,49) 1 231 (37,98) 977 (30,15)	552 (16,91) 151 (4,63) 1 356 (41,54) 1 122 (34,38)	0,90 [0,80; 1,02] 0,74 [0,58; 0,94] 0,89 [0,82; 0,96] 0,85 [0,78; 0,92]	0,092 0,014 0,003 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 ≥ 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 zaznamenanej 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 ($p = 0,001$).

Pediatrická populácia

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 odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Procoralanom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu chronického srdcového zlyhania (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Za fyziologických podmienok sa ivabradín rýchlo uvoľňuje z tabliet a je vysoko rozpustný 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).
- Poškodenie funkcie obličiek: vplyv renálneho poškodenia (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).
- Hepatálne poškodenie: u pacientov s miernym hepatálnym poškodením (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 ťažkým hepatálnym poškodením sú limitované údaje. U pacientov s ťažkým hepatálnym poškodením nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).

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).

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 blízkych terapeutickým, bola vyššia incidencia plodov so srdcovými defektmi pri potkanoch a nízky počet plodov s ektoaktýliou 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)

Kukurličný 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

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/316/008-014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21/10/2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25/10/2010

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 používateľov 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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom 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 v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

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).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná nižšie uvedené opatrenia:

Popis	Určený termín
Štúdia sledujúca používanie liekov realizovaná v niekoľkých krajinách EHP zameraná na popis charakteristík používateľov ivabradínu a taktiež popísanie schémy užívania ivabradínu, a adherencie s opatreniami minimalizujúcimi riziko.	Jún 2018

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

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.
Ďalšie pomocné látky, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

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 PODANIA

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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/1/05/316/001
[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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PROCORALAN 5 mg

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

ŠKATUĽKA

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.
Ďalšie pomocné látky, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

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 PODANIA

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

PROCORALAN 7,5 mg

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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 príznaky 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 pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa 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 znižovaním 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 užijete 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 kardiosťimulátorom;
- ak trpíte ťažkými pečevnými 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 pečevnou,
- 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 diuretik, 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 niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Procoralan sa má užívať s jedlom.

Ak sa liečite 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 odporúčená 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 svojím 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 neprejavia 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: častotť 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 náhlými 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 kŕče, 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 prehĺtaním), 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 lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. 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 uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie 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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier

Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.

Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 6638110

Ísland

Servier Laboratories

C/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 (06) 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +371 6750 2039

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel.: +36 1 238 77 99

Malta

GALEPHARMA Ltd

Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska SP. Z O.O.

Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL

Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.

Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel: +421 0(2) 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

Puh/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 pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v .

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