

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Procodilol 6,25 mg/5 mg  
Procodilol 6,25 mg/7,5 mg  
Procodilol 12,5 mg/5 mg  
Procodilol 12,5 mg/7,5 mg  
Procodilol 25 mg/5 mg  
Procodilol 25 mg/7,5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6,25 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu (vo forme hydrochloridu).

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg karvedilolu a 5 mg ivabradínu (vo forme hydrochloridu).


Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg karvedilolu a 7,5 mg ivabradínu (vo forme hydrochloridu).


Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (množstvo zodpovedajúce 64,655 mg laktózy v lieku Procodilol 6,25/5 mg, 62,095 mg v lieku Procodilol 6,25/7,5 mg, 74,778 mg v lieku Procodilol 12,5/5 mg, 72,217 mg v lieku Procodilol 12,5/7,5 mg, 81,257 mg v lieku Procodilol 25/5 mg a 78,697 mg v lieku Procodilol 25/7,5 mg).


Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.


### 3. LIEKOVÁ FORMA


Filmom obalená tableta.


Biela šesťhranná filmom obalená tableta (6,25/5 mg) (najdlhšia uhlopriečka 7,3 mm) s označením CI2 na jednej a  na druhej strane.

Žltá šesťhranná filmom obalená tableta (6,25/7,5 mg) (najdlhšia uhlopriečka 7,3 mm) s označením CI3 na jednej a  na druhej strane.

Biela oválna filmom obalená tableta (12,5/5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s označením CI4 na jednej a  na druhej strane.

Žltá oválna filmom obalená tableta (12,5/7,5 mg) (10,6 mm x 5,3 mm) s označením CI5 na jednej a  na druhej strane.

Biela osemhranná filmom obalená tableta (25/5 mg) (priemer 7,8 mm) s označením CI6 na jednej a  na druhej strane.

Žltá osemhranná filmom obalená tableta (25/7,5 mg) (priemer 7,8 mm) s označením CI7 na jednej a  na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Procodilol je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrolovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na:

- symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u pacientov s koronárnou chorobou srdca
- liečbu chronického srdcového zlyhania (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Procodilolu je jedna tableta dvakrát denne, užitá ráno a večer.

Procodilol sa má používať len u pacientov kontrolovaných stabilnými dávkami jednotlivých zložiek podávaných súčasne, pričom karvedilol a ivabradín sú v optimálnej dávke.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak je nutná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami, karvedilolom aj ivabradínom, aby sa u pacienta zabezpečilo optimálne nastavenie dávky oboch liečiv. Odporúča sa, aby sa rozhodnutie titrovať liečivá uskutočnilo s dostupnosťou postupných meraní frekvencie srdca, EKG alebo ambulantného 24-hodinového monitorovania.

Ak počas liečby klesá pokojová srdcová frekvencia pod 50 úderov za minútu alebo pacient pocíti príznaky spojené s bradykardiou, ako sú závrat, únava alebo hypotenzia, titrácia sa má vykonať nadol s jednotlivými zložkami karvedilolom a ivabradínom, aby sa zabezpečilo u pacienta udržanie na optimálnej dávke karvedilolu a ivabradínu. Po znížení dávky sa má sledovať srdcová frekvencia (pozri časť 4.4).

Liečba sa má zastaviť, ak srdcová frekvencia stále zostáva pod 50 úderov za minútu alebo ak príznaky bradykardie aj napriek zníženiu dávky pretrvávajú.

Liečba nemá byť prerušená náhle (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické údaje a klinické štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek (vrátane zlyhania obličiek) naznačujú, že pri stredne ťažkej až ťažkej poruche funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je podávanie Procodilolu kontraindikované (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Starší ľudia*

Procodilol sa má podávať s opatnosťou starším pacientom (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Procodilolu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa podávania Procodilolu. Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje týkajúce sa karvedilolu sú uvedené v častiach 5.1. a 5.2, ale nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Bezpečnosť a účinnosť ivabradínu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje o liečbe chronického srdcového zlyhania sú popísané v častiach 5.1 a 5.2, ale nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa symptomatickej liečby chronickej stabilnej angíny pectoris.

#### Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Tablety Procodilolu sa užívajú dvakrát denne s jedlom (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá alebo na akékoľvek iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Závažná porucha funkcie pečene;
- Akútne alebo nestabilné/dekompenzované srdcové zlyhanie;
- Nestabilná angina pectoris;
- Prinzmetalova angina;
- AV blokáda II. alebo III. stupňa;
- Syndróm chorého sínusu (vrátane sinoatriálnej blokády);
- Symptomatická alebo závažná bradykardia (< 50 úderov za minútu);
- Akútny infarkt myokardu;
- Kardiogénny šok;
- Závislosť na kardiostimulátore (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom);
- Závažné periférne vaskulárne ochorenie (napr. Raynaudov fenomén);
- Ťažká hypotenzia (systolický arteriálny krvný tlak < 90 mmHg, diastolický arteriálny krvný tlak < 50 mmHg);
- Chronická obštrukčná choroba pľúc spojená s obštrukciou priedušiek;
- Bronchospazmus alebo astma v anamnéze;
- Metabolická acidóza;
- Neliečený feochromocytóm;
- Kombinácia s verapamilom alebo diltiazemom, ktoré sú stredne silnými inhibítormi CYP3A4 s vlastnosťami znižujúcimi srdcovú frekvenciu (pozri časť 4.5);
- 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 nefazodón (pozri časti 4.5 a 5.2);
- Kombinácia s cimetidínom (pozri časť 4.5);
- Kombinácia s antiarytmikami triedy I (okrem lidokaínu) (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**

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

Procodilol je indikovaný len na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, pretože ivabradín nemá prínos na kardiovaskulárne výsledky, napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárna smrť (pozri časť 5.1).

#### Meranie srdcovej frekvencie

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže priebežne výrazne kolísať, majú sa zväžiť opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie, pri stanovení pokojovej srdcovej frekvencie u pacientov liečených ivabradínom, u ktorých sa zvažuje titrácia. To sa týka aj pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou, najmä keď sa srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.2).

## Srdcové arytmie

Ivabradín nie je účinný pri liečbe alebo prevencii srdcových arytmií a počas výskytu tachyarytmie pravdepodobne stráca svoju účinnosť (napr. ventrikulárna alebo supraventrikulárna tachykardia). Preto sa podávanie Procodilolu neodporúča pacientom s predsieňovou fibriláciou alebo s inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

U pacientov liečených ivabradínom je zvýšené riziko rozvoja predsieňovej fibrilácie (pozri časť 4.8). Predsieňová fibrilácia je častejšia u pacientov súbežne užívajúcich amiodarón alebo silné antiarytmikum triedy I. Odporúča sa pravidelne klinicky monitorovať pacientov liečených ivabradínom kvôli výskytu predsieňovej fibrilácie (trvalej alebo paroxyzmálnej), ktoré má zahŕňať monitorovanie EKG, ak je to klinicky indikované (napr. v prípade zhoršujúcej sa anginy pectoris, palpitácií, nepravidelného pulzu). Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch predsieňovej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa tieto prejavy a príznaky vyskytnú. Ak sa počas liečby rozvinie predsieňová fibrilácia, má sa opätovne starostlivo prehodnotiť pomer prínosov a rizík pokračovania liečby Procodilolom.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním s poruchou intraventrikulárneho vedenia (blokáda ľavého ramienka, blokáda pravého ramienka) a s komorovou dyssynchroniou sa majú dôkladne monitorovať.

## Použitie u pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou

Liečba Procodilolom sa nesmie iniciovať u pacientov s pokojovou srdcovou frekvenciou pred liečbou nižšou ako 50 úderov za minútu (beats per minute, bpm) (pozri časť 4.3).

Ak sa počas liečby Procodilolom pokojová srdcová frekvencia stále znižuje pod 50 úderov za minútu alebo ak sa u pacienta vyskytnú príznaky spojené s bradykardiou, ako závraty, únava alebo hypotenzia, dávka sa má titrovať nadol s jednotlivými zložkami, aby sa zabezpečilo optimálne dávkovanie karvedilolu a ivabradínu, alebo sa má liečba ukončiť (pozri časť 4.2).

## Kombinácia s blokátormi vápnikových kanálov

Súbežné podávanie Procodilolu s blokátormi vápnikových kanálov znižujúcimi srdcovú frekvenciu, ako sú napríklad 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 Procodilolom musí byť srdcové zlyhanie stabilné. Procodilol sa má používať s opatrnosťou u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA, kvôli nedostatku údajov týkajúcich sa liečby v tejto populácii.

Procodilol sa má používať s opatrnosťou v kombinácii s digitalisovými glykozidmi, pretože tieto lieky, podobne ako karvedilol, môžu spomaľovať atrioventrikulárne vedenie (pozri časť 4.5).

## Cievna mozgová príhoda

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

## Zrakové funkcie

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

## Zastavenie liečby

V prípade potreby je možné liečbu ivabradínom prerušiť, avšak náhlemu prerušeniu liečby

betablokátorom sa treba vyhnúť, najmä u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Po prerušení liečby Procodilolom sa má ďalej podávať karvedilol samostatne, aby sa zabezpečilo udržanie pacienta na optimálnej dávke karvedilolu. Dávkovanie samostatne podávaného karvedilolu sa má znižovať postupne; napríklad znižovaním dennej dávky o polovicu každé tri dni. Ak je to potrebné, má sa súčasne začať substitučná liečba, aby sa predišlo zhoršeniu anginy pectoris. Ak sa u pacienta vyskytnú akékoľvek príznaky, dávka sa má znižovať pomalšie.

#### Funkcia obličiek pri kongestívnom srdcovom zlyhaní

Reverzibilné zhoršenie renálnych funkcií sa pozorovalo počas liečby karvedilolom u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a s nízkym arteriálnym krvným tlakom (STK < 100 mmHg), ischemickou chorobou srdca a s difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo so základnou renálnou insuficienciou.

U pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním so systolickým tlakom krvi < 100 mmHg sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek.

#### Pacienti s hypotenziou

U pacientov s miernou až stredne ťažkou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov, a preto sa má ivabradín u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Procodilol je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou hypotenziou (systolický arteriálny krvný tlak < 90 mmHg a diastolický arteriálny krvný tlak < 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 zväziť 24 hodín po poslednej dávke Procodilolu.

#### 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

Ak dochádza k zmene liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, ktorí sú liečení ivabradínom, krvný tlak sa má sledovať vo vhodných intervaloch.

#### Pacienti s diabetom

Karvedilol môže maskovať príznaky a prejavy akútnej hypoglykémie. V súvislosti s užívaním

karvedilolu sa niekedy môže u pacientov s diabetom mellitus objaviť porucha kontroly glykémie. Preto je potrebné u diabetických pacientov užívajúcich Procodilol pravidelne sledovať hladinu glukózy v krvi a v prípade potreby upraviť dávkovanie antidiabetika (pozri časť 4.5).

#### Periférne vaskulárne ochorenie

Procodilol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s periférnym vaskulárnym ochorením, pretože betablokátory môžu urýchliť alebo zhoršiť príznaky ochorenia. To isté platí pre pacientov s Raynaudovým syndrómom, keďže u nich tiež môže dôjsť k zhoršeniu alebo vystupňovaniu symptómov. Procodilol je kontraindikovaný v prípade ťažkého periférneho cievného ochorenia (pozri časť 4.3).

### Anestézia a veľký operačný zákrok

Betablokátory znižujú riziko arytmií počas anestézie, ale riziko hypotenzie sa môže zvýšiť. S opatrnosťou je preto potrebné postupovať pri používaní určitých anestetík kvôli negatívnym synergickým, inotropným účinkom karvedilolu a anestetík (pozri časť 4.5).

### Tyreotoxikóza/hypertyreóza

Betablokátory, ako napríklad karvedilol, môžu maskovať prejavy hypertyreózy a príznaky tyreotoxikózy.

### Kontaktné šošovky

Pacienti, ktorí nosia kontaktné šošovky a liečia sa Procodilolom, majú byť upozornení na možné zníženie tvorby slz kvôli obsahu zložky karvedilol.

### Hypersenzitivita

Procodilol sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou závažných hypersenzitívnych reakcií a u tých, ktorí podstupujú desenzibilizačnú liečbu, pretože betablokátory, akým je karvedilol, môžu zvýšiť citlivosť voči alergénom a závažnosť hypersenzitívnych reakcií.

### Riziko anafylaktickej reakcie

Pacienti s anamnézou závažnej anafylaktickej reakcie na rôzne alergény môžu byť počas užívania betablokátorov citlivejší na opakovanú expozíciu, či už náhodnú, diagnostickú alebo terapeutickú. Takíto pacienti nemusia reagovať na obvyklé dávky adrenalínu, používané na liečbu alergickej reakcie.

### Závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Počas liečby karvedilolom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných nežiaducich reakcií ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa vyskytnú závažné kožné nežiaduce reakcie, ktoré možno pripísať Procodilolu, sa má liečba Procodilolom natrvalo ukončiť.

### Psoriáza

Pacientom s osobnou alebo rodinnou anamnézou psoriázy v súvislosti s liečbou betablokátormi sa má Procodilol predpísať len po dôkladnom zvážení prínosov a rizík, pretože betablokátory môžu zhoršiť kožné reakcie.

### Feochromocytóm

U pacientov s feochromocytómom sa má liečba alfablokátorom začať pred podaním akéhokoľvek betablokátora. I keď karvedilol má farmakologickú aktivitu na blokádu alfa aj beta receptorov, neexistujú údaje o používaní karvedilolu za takýchto podmienok. Preto sa vyžaduje opatrnosť pri podávaní

Procodilolu pacientom s podozrením na feochromocytóm.

### Trombocytopénia

Procodilol sa neodporúča u pacientov s trombocytopéniou v anamnéze (pozri časť 4.8).

### Ďalšie opatrenia

Kvôli nedostatku klinických údajov sa karvedilol nemá podávať pacientom s nestálou alebo sekundárnou hypertenziou, ortostatickou hypotenziou, akútnou myokarditídou a s hemodynamicky významnou stenózou srdcových chlopní alebo výtokovej časti srdca, ochorením periférnych artérií v poslednom štádiu alebo u pacientov súbežne liečených antagonistom alfa<sub>1</sub>-receptora alebo agonistom alfa<sub>2</sub>-receptora.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Športovci

Tento liek obsahuje liečivo karvedilol, ktoré môže vyvolať pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V interakčnej štúdii uskutočnenej na zdravých dobrovoľníkoch neboli pozorované žiadne interakcie medzi karvedilolom a ivabradínom. Nižšie sú uvedené informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Ivabradín je metabolizovaný výhradne cez CYP3A4 a je veľmi slabým inhibítorom tohto cytochrómu. Preukázalo sa, že ivabradín neovplyvňuje metabolizmus a plazmatické koncentrácie iných substrátov CYP3A4 (mierne, stredne silné a silné inhibítory). Inhibítory a induktory CYP3A4 podliehajú interakciám s ivabradínom a ovplyvňujú jeho metabolizmus a farmakokinetiku do klinicky významnej miery. Štúdie 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).

Karvedilol je substrát a zároveň inhibítor P-glykoproteínu. Z tohto dôvodu sa biologická dostupnosť liečiva transportovaného P-glykoproteínom môže zvýšiť súbežným podaním karvedilolu. Okrem toho môže byť biologická dostupnosť karvedilolu modifikovaná induktormi alebo inhibítormi P-glykoproteínu.

Inhibítory aj induktory izoenzýmov CYP2D6 a CYP2C9 môžu stereoselektívne modifikovať systémový a presystémový metabolizmus karvedilolu, čo môže znižovať alebo zvyšovať plazmatické koncentrácie R a S-karvedilolu (pozri časť 5.2).

Niektoré z týchto typov interakcií, ktoré boli pozorované u pacientov alebo u zdravých jedincov, sú uvedené nižšie. Zoznam však nie je vyčerpávajúci.

*Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):*

| <b>Známa interakcia s liekom</b>  | <b>Zložka</b>  | <b>Interakcia s iným liekom</b>  |
|---|--|--|
| Silné inhibítory CYP3A4 (azolové antimykotiká (ketokonazol, itraconazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín <i>per os</i> , josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón) | Ivabradín<br><i>Kontraindikované súbežné použitie</i>    | Farmakokinetická interakcia: súbežné použitie ivabradínu so silnými inhibítormi CYP3A4 je kontraindikované. Silné inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili priemernú plazmatickú expozíciu ivabradínu 7- až 8-násobne. (pozri časť 4.3)  |
| Stredne silné inhibítory CYP3A4 (diltiazem, verapamil)  | Ivabradín<br><i>Kontraindikované súbežné použitie</i>    | Farmakokinetická a farmakodynamická interakcia: špecifické interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov a pacientov preukázali, že kombinácia ivabradínu s liekmi znižujúcimi srdcovú frekvenciu diltiazemom alebo verapamilom viedla k zvýšeniu expozície ivabradínu (2- až 3-násobné zväčšenie AUC) a k ďalšiemu zníženiu srdcovej frekvencie o 5 úderov za minútu (pozri časť 4.3).   |
|   | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Farmakokinetická a farmakodynamická interakcia: Pri podávaní karvedilolu s diltiazemom alebo verapamilom boli pozorované jednotlivé prípady porúch vedenia (zriedkavo s hemodynamickým účinkom). Podobne ako u iných betablokátorov, ak sa karvedilol podáva perorálne súbežne s blokátormi vápnikových kanálov typu verapamilu alebo diltiazemu, odporúča sa monitorovať EKG a krvný tlak, pretože súbežné podávanie karvedilolu s týmito látkami môže zvýšiť riziko porúch atrioventrikulárneho vedenia. |
| Cimetidín   | Karvedilol<br><i>Kontraindikované súbežné použitie</i>   | Kombinácia karvedilolu s cimetidínom vedie k zvýšeniu expozície karvedilolu znížením jeho metabolizmu v pečeni. Má sa použiť iné liečivo znižujúce sekréciu žalúdočnej kyseliny (pozri časť 4.3).  |
| Antiarytmiká triedy I. (cibenzolín, dizopyramid, flekainid, hydrochinidín, mexiletín, propafenón, chinidín (okrem lidokaínu))   | Karvedilol<br><i>Kontraindikované súbežné použitie</i>   | Negatívny inotropný účinok s rizikom kardiálnej dekompenzácie (synergia účinkov) (pozri časť 4.3).   |



*Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):*

| <b>Známa interakcia s liekom</b>  | <b>Zložka</b>  | <b>Interakcia s iným liekom</b>   |
|---|--|---|
| <p>Lieky predlžujúce QT interval<br/><u>Kardiovaskulárne lieky predlžujúce QT interval</u> (napr. bepridil, sotalol, ibutilid, amiodarón).</p> <p><u>Nekardiovaskulárne lieky predlžujúce QT interval</u> (napr. pimoqid, ziprasidón, sertindol, meflochín, halofantrín, pentamidín, cisaprid, erytromycín <i>i.v.</i>, haloperidol).</p> | <p>Ivabradín<br/><i>Súbežné použitie sa neodporúča</i></p>   | <p>Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich QT interval s ivabradínom sa má vyhnúť, pretože predĺženie QT intervalu môže byť zhoršené poklesom srdcovej frekvencie. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, je potrebné dôsledné monitorovanie srdcovej činnosti (pozri časť 4.4).</p>   |
|   | <p>Karvedilol<br/><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť s amiodarónom</i></p>                                 | <p><i>In vitro</i> štúdia s mikrozómami ľudskej pečene ukázala, že amiodarón a desetylamiodarón inhibovali oxidáciu R- a S-karvedilolu. Koncentrácia R- a S-karvedilolu sa významne zvýšila (2,2-násobne) u pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí dostávali karvedilol a amiodarón súbežne, v porovnaní s pacientmi, ktorý dostávali karvedilol v monoterapii. Účinok na S-karvedilol bol pripísaný desetylamiodarónu, metabolitu amiodarónu, ktorý je silným inhibítorom CYP2C9. Ojedinele boli pri podávaní karvedilolu s amiodarónom pozorované poruchy vedenia (zriedkavo s hemodynamickým účinkom). Súbežné podávanie karvedilolu s amiodarónom (perorálne) sa musí starostlivo monitorovať (EKG a krvný tlak), pretože krátko po začatí liečby po súbežnom použití betablokátora (ako je karvedilol) s amiodarónom boli hlásené prípady bradykardie, zástavy srdca a predsieňovej fibrilácie.</p> |
|   | <p>Karvedilol<br/><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť s haloperidolom a intravenóznym erytromycínom</i></p> | <p>Riziko <i>torsades de pointes</i> je vyššie v dôsledku bradykardického účinku betablokátora.<br/>Je potrebné klinické a elektrokardiografické monitorovanie.</p>   |

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| Fingolimod         | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie sa neodporúča</i> | .Súbežné užívanie fingolimodu s karvedilolom môže spôsobiť zvýšenie už aj tak výraznej bradykardie, ktorá môže byť smrteľná. Rizikové sú najmä beta-blokátory, pretože bránia adrenergným kompenzačným mechanizmom.<br>Klinické monitorovanie a kontinuálne EKG počas 24 hodín po prvej dávke.  |
| Grapefruitový džús | Ivabradín<br><i>Súbežné použitie sa neodporúča</i>  | Po podaní spolu s grapefruitovým džúsom sa expozícia ivabradínu zvýšila 2-násobne. Konzumácii grapefruitového džúsu s ivabradínom sa preto treba vyhnúť.  |
|                    | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie sa neodporúča</i> | V porovnaní s vodou, konzumácia jednorazovej dávky 300 ml grapefruitovej šťavy vedie k 1,2-násobnému zvýšeniu AUC karvedilolu. Hoci klinický význam nie je jasný, pacienti by sa mali vyhnúť súbežnému príjmu grapefruitovej šťavy, aspoň kým sa nestanoví stabilný vzťah medzi dávkou a odpoveďou.   |
| Alkohol            | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie sa neodporúča</i> | Je preukázané, že príjem alkoholu má akútne hypotenzívne účinky, ktoré môžu zosilniť zníženie krvného tlaku spôsobené karvedilolom. Keďže karvedilol je rozpustný v etanole, prítomnosť alkoholu by mohla ovplyvniť rýchlosť a/alebo rozsah absorpcie karvedilolu v čreve.<br>Karvedilol je tiež čiastočne metabolizovaný enzýmom CYP2E1, o ktorom je známe, že je indukovaný a inhibovaný alkoholom. |

*Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť:*

| <b>Známa interakcia s liekom</b>  | <b>Zložka</b>   | <b>Interakcia s iným liekom</b>   |
|---|---|---|
| Stredne silné inhibítory CYP3A4 (iné ako diltiazem, verapamil) napr. flukonazol | Ivabradín<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i>                 | Súbežné použitie ivabradínu s ďalšími 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 za minútu, s monitorovaním srdcovej frekvencie.   |
| Induktory enzýmov cytochrómu P450   | Ivabradín<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i>                 | Induktory CYP3A4: induktory CYP3A4 (napr. rifampicín, barbituráty, fenytoín, <i>Hypericum perforatum</i> [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.  |
|   | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie s rifampicínom vyžaduje opatrnosť</i> | V štúdií s 12 zdravými osobami podanie rifampicínu s karvedilolom znížilo plazmatické koncentrácie karvedilolu približne o 70 %, čo bolo najpravdepodobnejšie spôsobené indukciou P-glykoproteínu. To spôsobilo zníženie črevnej absorpcie karvedilolu a antihypertenzného účinku. U pacientov, ktorým je súbežne podávaný karvedilol a rifampicín je vhodné dôkladné monitorovanie aktivity beta-blokády.  |
| Fluoxetín a paroxetín   | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i>                | V randomizovanej skríženej štúdií s 10 pacientmi so srdcovým zlyhaním súbežné podávanie karvedilolu s fluoxetínom, silným inhibítorom CYP2D6, viedlo k stereoselektívnej inhibícii metabolizmu karvedilolu s 77 % nárastom AUC R-enantioméru a k nevýznamnému 35% nárastu AUC S-enantioméru v porovnaní s placebo skupinou. Avšak nezistil sa žiadny rozdiel v nežiaducich účinkoch, v krvnom tlaku ani v srdcovej frekvencii medzi liečenými skupinami. Vplyv jednorazovej dávky paroxetínu, silného inhibítora CYP2D6, na farmakokinetiku karvedilolu bol skúmaný u 12 zdravých osôb po jednorazovom perorálnom podaní. Napriek významnému zvýšeniu expozície R- a S-karvedilolu neboli u týchto zdravých osôb pozorované žiadne klinické účinky. |

|                                      |  |  |
|--------------------------------------|--|--|
| Kardioglykozidy (digoxín, digitoxín) | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | V niektorých štúdiách u zdravých osôb a pacientov so srdcovým zlyhaním bola preukázaná zvýšená expozícia digoxínu až o 20%. Výrazne väčší účinok bol pozorovaný u mužských pacientov v porovnaní so ženským pohlavím. Monitorovanie hladín digoxínu sa preto odporúča pri začatí liečby, pri úprave dávkovania a pri prerušení liečby Procodilolom (pozri časť 4.4). Karvedilol nemal žiadny účinok na digoxín podávaný intravenózne. Kombinované použitie betablokátorov a digoxínu môže viesť k aditívnemu predĺženiu času atrioventrikulárneho (AV) vedenia.  |
| Cyklosporín a takrolimus             | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Dve štúdie u pacientov s transplantovanou obličkou a srdcom užívajúcich perorálne cyklosporín preukázali nárast plazmatickej koncentrácie cyklosporínu po začatí podávania karvedilolu. Zdá sa, že karvedilol zvyšuje absorpciu perorálne podaného cyklosporínu inhibovaním aktivity P-glykoproteínu v čreve. Na udržanie terapeutických hladín bolo približne u 30 % pacientov potrebné zníženie dávky cyklosporínu, pričom u ostatných pacientov sa úprava dávky nevyžadovala. V priemere sa u týchto pacientov znížila dávka približne o 20 %. Vzhľadom na rozsiahlu variabilitu dávkovania u jednotlivých pacientov sa odporúča starostlivé monitorovanie koncentrácií cyklosporínu po začatí liečby Procodilolom a dávka cyklosporínu sa primerane upraví. Pri intravenóznom podaní cyklosporínu sa neočakávajú žiadne interakcie s karvedilolom. Okrem toho existujú dôkazy, že CYP3A4 sa podieľa na metabolizme karvedilolu. Keďže takrolimus je substrátom P-glykoproteínu a CYP3A4, jeho farmakokinetiku môže karvedilol ovplyvniť aj týmito interakčnými mechanizmami. |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Inzulín alebo perorálne hypoglykemiká   | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Lieky s betablokačnými účinkami môžu zvyšovať hypoglykemizujúce účinky inzulínu a perorálnych antidiabetík. Príznaky hypoglykémie (najmä tachykardia a palpitácie) môžu byť maskované alebo zmiernené. Preto je u pacientov užívajúcich inzulín alebo perorálne antidiabetiká potrebné starostlivé monitorovanie hladín glukózy v krvi (pozri časť 4.4). |
| Lieky spôsobujúce depléciu katecholamínov   | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Pacienti, ktorí užívajú betablokátor (ako je karvedilol) a liek, ktorý spôsobuje depléciu katecholamínov (napr. rezerpín, guanetidín, metyldopa, guanfacín a inhibítory monoaminoxidázy (okrem inhibítorov MAO-B)) sa majú starostlivo sledovať kvôli prejavom hypotenzie a/alebo ťažkej bradykardie.  |
| Klonidín  | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Súbežné podávanie klonidínu s betablokátormi (ako je karvedilol) môže zosilňovať účinky znižujúce krvný tlak a srdcovú frekvenciu. Ak je potrebné súbežnú liečbu betablokátormi a klonidínom ukončiť, betablokátor sa má vysadiť ako prvý. Liečba klonidínom môže byť ukončená o niekoľko dní, postupným znižovaním dávky.                               |
| Dihydropyridín  | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Kvôli hláseniam o srdcovom zlyhaní a ťažkej hypotenzii v týchto situáciách sa má súbežné podávanie dihydropyridínov a karvedilolu starostlivo monitorovať.   |
| Anestetiká  | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Počas anestézie sa odporúča starostlivé monitorovanie vitálnych funkcií, vzhľadom na synergické negatívne inotropné a hypotenzné účinky  |
| Beta-agonistické bronchodilatanciá  | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Nekardioselektívne betablokátory antagonizujú bronchodilatačné účinky agonistov beta-receptorov. Títo pacienti sa musia starostlivo monitorovať.   |
| Draslík nešetriace diuretiká (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká)   | Ivabradín<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i>  | Hypokaliémia môže zvýšiť riziko arytmie. Keďže ivabradín môže spôsobiť bradykardiu, výsledná kombinácia hypokaliémie a bradykardie predstavuje predispozičný faktor vzniku ťažkých arytmií, najmä u pacientov so syndrómom predĺženého QT intervalu, či vrodeného alebo liekmi indukovaného.   |
| Inhibítory acetylcholinesterázy (galantamín, donepezil, rivastigmín, takrín, neostigmín, pyridostigmín, ambemónium) | Karvedilol<br><i>Súbežné použitie vyžaduje opatrnosť</i> | Riziko výraznej bradykardie (aditívne bradykardické účinky). Pravidelné klinické a biologické monitorovanie je potrebné najmä na začiatku liečby.  |

*Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy (kvôli karvedilolu):*

| <b>Známa interakcia s liekom</b>                               | <b>Interakcia s iným liekom</b>  |
|--|--|
| Antihypertenzíva   | Podobne ako u iných látok s betablokačnou aktivitou môže karvedilol potencovať účinok iných súbežne podávaných antihypertenzív (napr. antagonistov alfa <sub>1</sub> -receptorov) alebo liekov, ktoré majú hypotenziu v profile nežiaducich účinkov (tricyklické antidepresíva, neuroleptiká). |
| Nesteroidné antiflogistiká (NSAID)                             | Súbežné podávanie nesteroidných antiflogistik a betablokátorov môže viesť k zvýšeniu krvného tlaku a k zníženiu kontroly nad krvným tlakom. Antihypertenzný účinok karvedilolu je znížený v dôsledku retencie vody a sodíka.   |
| Estrogény a kortikosteroidy                                    | Antihypertenzný účinok karvedilolu môže byť znížený u pacientov so stabilizovaným krvným tlakom, ktorí užívajú ďalšie lieky, ako sú estrogény alebo kortikosteroidy, kvôli retícii vody a sodíka.  |
| Nitráty  | Nitráty zvyšujú hypotenzný účinok.   |
| Sympatomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami | Sympatomimetiká s alfa-mimetickými a beta-mimetickými účinkami zvyšujú riziko hypotenzie a nadmernej bradykardie.  |
| Ergotamín  | Zvýšená vazokonstrikcia.   |
| Neuromuskulárne blokátory                                      | Zvýšená neuromuskulárna blokáda.   |
| Betablokátoary vo forme očných kvapiek                         | Súbežné používanie karvedilolu s inými betablokátoarmi vo forme očných kvapiek môže spôsobiť nárast nežiaducich účinkov, pričom betablokátoary predstavujú najmä riziko nadmernej bradykardie.   |
| Barbituráty  | Súbežné podávanie karvedilolu s barbiturátmi môže viesť k zníženej účinnosti karvedilolu v dôsledku indukcií enzýmov.  |
| Lidokaín   | Negatívny inotropný efekt s rizikom kardiálnej dekompenzácie.  |
| Pilokarpín   | Riziko nadmernej bradykardie (aditívne účinky).  |

Špecifické štúdie interakcií nepreukázali klinicky významný účinok nasledujúcich liekov na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradínu: inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, lansoprazol), 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, a na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, a na farmakodynamiku aspirínu.

V pivotných klinických štúdiách III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov týkajúcich sa bezpečnosti: inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonisti angiotenzínu II, betablokátoary, diuretiká, antagonisti aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, aspirín 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

Na základe existujúcich údajov pre jednotlivé zložky je podávanie Procodilolu počas gravidity kontraindikované (pozri časť 4.3).

Údaje o podávaní karvedilolu tehotným ženám sú nedostatočné. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko používania u ľudí je neznáme. Betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, ktorej následkom je intrauterinné odumretie plodu a pôrod nezrelého plodu alebo predčasný pôrod. Okrem toho sa u plodu a novorodenca môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (najmä hypoglykémia a bradykardia, hypotenzia, respiračná depresia a hypotermia). U novorodenca v postnatálnom období môže vzniknúť zvýšené riziko kardiálnych a pulmonálnych komplikácií. Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách s ivabradínom preukázali reprodukčnú toxicitu. Tieto štúdie preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

### Dojčenie

Procodilol je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Štúdie na zvieratách preukázali, že karvedilol alebo jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka samíc potkanov. Nie je známe, či sa karvedilol vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že ivabradín sa vylučuje do materského mlieka. Ženy, ktoré potrebujú liečbu ivabradínom musia ukončiť dojčenie a vybrať iný spôsob výživy dieťaťa.

### Fertilita

Pre použitie Procodilolu neexistujú klinické údaje o fertilitate.

Štúdie s karvedilolom preukázali poškodenú fertilitu u dospelých samíc potkanov. Štúdie s ivabradínom u potkanov nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu samcov ani samíc (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Na základe dostupných údajov o jednotlivých zložkách môže použitie Procodilolu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Z dôvodu variability reakcií karvedilolu u jednotlivcov (napr. závrat, únava alebo znížená pozornosť) môže byť narušená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Týka sa to najmä začiatku liečby, zvyšovania dávky, počas prechodu na nový liek alebo po konzumácii alkoholu.

Ivabradín nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť obsluhovať stroje. Špecifická štúdia na posúdenie možného vplyvu ivabradínu na schopnosť viesť vozidlá bola vykonaná na zdravých dobrovoľníkoch, pričom sa nepreukázala žiadna zmena schopnosti viesť vozidlá. Avšak po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady zníženej schopnosti viesť vozidlá kvôli zrakovým príznakom. Ivabradín môže spôsobiť prechodné svetelné fenomény pozostávajúce najmä z fosfénov (pozri časť 4.8). Možný výskyt takýchto svetelných fenoménov treba vziať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov v situáciách, kedy môže dôjsť k náhlym zmenám intenzity svetla, najmä pri vedení vozidiel v noci.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Pre karvedilol nie je frekvencia nežiaducich účinkov závislá na dávke, s výnimkou závratu, porúch videnia a bradykardie.

Najčastejšie nežiaduce reakcie ivabradínusú svetelné fenomény (fosfény) (14,5%) abradykardia (3,3%). Sú závislé od dávky a súvisia s farmakologickým účinkom lieku.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby karvedilolom a ivabradínom podávanými samostatne a sú usporiadané podľa klasifikácie MedDRA podľa orgánových systémov a 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 MedDRA   | Nežiaduce účinky  | Frekvencia      |              |
|-------------------------------------|---|-----------------|--------------|
|                                     |   | Karvedilol      | Ivabradín    |
| Infekcie a nákazy                   | Bronchitída   | Časté           | -            |
|                                     | Pneumónia   | Časté           | -            |
|                                     | Infekcie horných ciest dýchacích                              | Časté           | -            |
|                                     | Infekcie močového traktu                                      | Časté           | -            |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Anémia  | Časté           | -            |
|                                     | Eozinofília   | -               | Menej časté  |
|                                     | Trombocytopénia   | Zriedkavé       | -            |
|                                     | Leukopénia  | Veľmi zriedkavé | -            |
| Poruchy imunitného systému          | Alergické reakcie (precitlivenosť)                            | Veľmi zriedkavé | -            |
| Poruchy metabolizmu a výživy        | Hypercholesterolémia  | Časté           | -            |
|                                     | Abnormálna hladina glukózy u pacientov s existujúcim diabetom | Časté           | -            |
|                                     | Diabetes mellitus   | Časté           | -            |
|                                     | Hyperurikémia   | -               | Menej časté  |
| Psychické poruchy                   | Depresívna nálada, depresia                                   | Časté           | -            |
|                                     | Poruchy spánku, nočné mory                                    | Menej časté     | -            |
|                                     | Zmätenosť   | Menej časté     | -            |
| Poruchy nervového systému           | Bolesť hlavy  | Veľmi časté     | Časté        |
|                                     | Závrat  | Veľmi časté     | Časté        |
|                                     | Synkopa   | Časté           | Menej časté* |
|                                     | Presynkopa  | Časté           | -            |
|                                     | Parestézia  | Menej časté     | -            |
| Poruchy oka                         | Svetelné fenomény (fosfény)                                   | -               | Veľmi časté  |
|                                     | Zhoršené videnie  | Časté           | Menej časté* |
|                                     | Podráždenie oka   | Časté           | -            |
|                                     | Rozmazané videnie   | -               | Časté        |
|                                     | Znížená tvorba slz  | Časté           | -            |
|                                     | Diplopia  | -               | Menej časté* |
| Poruchy ucha a labyrintu            | Vertigo   | -               | Menej časté  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti   | Zlyhanie srdca  | Veľmi časté     | -            |
|                                     | Bradykardia   | Časté           | Časté        |
|                                     |   |                 |              |



|  |   |             |   |
|--|---|-------------|---|
|  | Hypervolémia (preťaženie tekutinami)  | Časté       |   |
|  | AV blokáda 1. stupňa (predĺženie intervalu PQ)  | -           | Časté   |
|  | Komorové extrasystoly   | -           | Časté   |
|  | Fibrilácia predsiení  | -           | Časté   |
|  | Angina pectoris   | Menej časté | -   |
|  | Palpitácie  | -           | Menej časté                                   |
|  | Supraventrikulárne extrasystoly   | -           | Menej časté                                   |
|  | AV – blokáda  | Menej časté | -   |
|  | AV – blokáda 2. stupňa  | -           | Veľmi zriedkavé                               |
|  | AV – blokáda 3. stupňa  | -           | Veľmi zriedkavé                               |
|  | Syndróm chorého sínusu  | -           | Veľmi zriedkavé                               |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    | Hypotenzia  | Veľmi časté | Menej časté* (možná súvislosť s bradykardiou) |
|  | Posturálna hypotenzia   | Časté       | -   |
|  | Poruchy periférnej cirkulácie (studené končatiny, periférne vaskulárne ochorenie, zhoršenie intermitentnej klaudikácie a Raynaudov fenomén)                         | Časté       | -   |
|  | Hypertenzia   | Časté       | -   |
|  | Nekontrolovaný krvný tlak   | -           | Časté   |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | Dyspnoe   | Časté       | Menej časté                                   |
|  | Edém pľúc   | Časté       | -   |
|  | Astma u predisponovaných pacientov  | Časté       | -   |
|  | Kongescia nosovej sliznice, príznaky podobné chrípke  | Zriedkavé   | -   |
|  | Sípot   | Zriedkavé   | -   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | Nauzea  | Časté       | Menej časté                                   |
|  | Hnačka  | Časté       | Menej časté                                   |
|  | Bolesť brucha   | Časté       | Menej časté*                                  |
|  | Vracanie  | Časté       | -   |
|  | Dyspepsia   | Časté       | -   |
|  | Zápcha  | Menej časté | Menej časté                                   |
|  | Suchosť v ústach  | Zriedkavé   | -   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               | Kožné reakcie (napríklad alergický exantém, dermatitída, urtikária, pruritus a zvýšené potenie)   | Menej časté | -   |
|  | Reakcie podobné lichen planus, psoriáza alebo psoriaziformný exantém (vyskytujú sa niekoľko týždňov až rokov po začatí liečby). Existujúce lézie sa môžu zhoršovať. | Menej časté | -   |
|  | Alopécia  | Menej časté | -   |
|  | Angioedém   | -           | Menej časté*                                  |
|  | Vyrážka   | -           | Menej časté*                                  |
|  | Erytém  | -           | Zriedkavé*                                    |

|   |  |                 |   |
|---|--|-----------------|---|
|   | Pruritus   | -               | Zriedkavé*                                    |
|   | Urtikária  | -               | Zriedkavé*                                    |
|   | Závažné kožné reakcie (napríklad multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)                             | Veľmi zriedkavé | -   |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | Bolesť v končatinách   | Časté           | -   |
|   | Dna  | Časté           | -   |
|   | Svalové spazmy   | -               | Menej časté                                   |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          | Zlyhanie obličiek a abnormality vo funkcii obličiek u pacientov s difúznym vaskulárnym ochorením a/alebo pridruženou renálnou insuficienciou | Časté           | -   |
|   | Poruchy močenia  | Časté           | -   |
|   | Inkontinencia moču u žien  | Veľmi zriedkavé | -   |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | Asténia, únava   | Veľmi časté     | Menej časté* (možná súvislosť s bradykardiou) |
|   | Bolesť   | Časté           | -   |
|   | Edém   | Časté           | -   |
|   | Celková nevoľnosť (pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou)   | -               | Zriedkavé*                                    |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           | Nárast telesnej hmotnosti  | Časté           | -   |
|   | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi  | -               | Menej časté                                   |
|   | Predĺžený QT interval na EKG   | -               | Menej časté                                   |
|   | Zvýšenie transamináz ALT, AST a GGT  | Veľmi zriedkavé | -   |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   | Impotencia, erektilná dysfunkcia   | Menej časté     | -   |

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

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### **Karvedilol**

Závrat, synkopa, bolesť hlavy a asténia sú zvyčajne mierne a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytujú na začiatku liečby.

Srdcové zlyhanie je často hlásené u pacientov s placebom aj u pacientov liečených karvedilolom (14,5% a 15,4 %, v uvedenom poradí, u pacientov s dysfunkciou ľavej komory po akútnom infarkte myokardu).

U pacientov s chronickou nedostatočnosťou srdca s nízkym krvným tlakom, ischemickou chorobou srdca a s difúznym cievnym ochorením a/alebo s bazálnou renálnou insuficienciou sa počas liečby karvedilolom pozorovalo reverzibilné zhoršenie činnosti obličiek (pozri časť 4.4).

Najmä neselektívne betablokátory môžu spôsobiť, že latentný diabetes sa stane zjavným, zjavný diabetes sa zhorší a naruší sa regulácia glukózy v krvi. Glukózovú rovnováhu môže tiež mierne narušiť liečba karvedilolom, nebýva to však častý jav.

K sínusovej zástave môže dôjsť u predisponovaných pacientov (napr. u starších pacientov alebo u pacientov s už existujúcou bradykardiou, dysfunkciou sínusového uzla alebo AV blokádu).

Karvedilol môže spôsobiť halucinácie.

Karvedilol môže u žien spôsobiť inkontinenciu moču. Problém sa upraví po ukončení liečby.

### ***Ivabradín***

Svetelné fenomény (fosfény) boli hlásené u 14,5 % pacientov, popisované ako prechodné zvýšenie jasv v ohraničenej oblasti zrakového poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované aj ako prstenec svetla (halo), rozloženie obrazu (stroboskopické alebo kaleidoskopické účinky), farebné jasné svetlá alebo mnohopočetné obrazy (retinálna perzistencia). Nástup fosfénov sa vyskytuje zvyčajne počas prvých dvoch mesiacov liečby, potom sa môžu objavovať opakovane. Zvyčajne boli hlásené fosfény slabej až stredne silnej intenzity. 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 úderov za minútu.

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 minimálne 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].

V štúdií SHIFT sa u viac pacientov vyskytli epizódy zvýšeného krvného tlaku počas liečby ivabradínom (7,1 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (6,1 %). Tieto epizódy sa najčastejšie vyskytli krátko po úprave liečby krvného tlaku, boli prechodné a neovplyvnili účinok liečby ivabradínom.

### 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 na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú informácie o predávkovaní Procodilolom u ľudí.

*Príznaky:*

### Súvisiace s karvedilolom

V prípade predávkovania sa môže vyskytnúť závažná hypotenzia, bradykardia, srdcové zlyhanie, kardiogénny šok, sínusová zástava a zástava srdca. Môžu sa tiež vyskytnúť respiračné ťažkosti, bronchospazmus, vracanie, porucha vedomia a generalizované záchvaty.

### Súvisiace s ivabradínom

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

*Liečba:*

Okrem celkovej podpornej liečby sa musia monitorovať vitálne parametre a ak je to potrebné, ich úpravu vykonať za podmienok intenzívnej starostlivosti. Absorpcia karvedilolu z tráviaceho traktu môže byť znížená výplachom žalúdka, podaním aktívneho uhlia a vyvolaním vracania do 4 hodín po užití.

Pacient má byť uložený v polohe ležmo. Pri ťažkej bradykardii, ktorá sa má liečiť symptomaticky v špecializovanom prostredí, sa môže podať atropín. Na podporu činnosti komôr sa odporúča intravenózne podanie glukagónu alebo sympatomimetík (napr. dobutamín, izoprenalín, orciprenalín, adrenalin a to podľa telesnej hmotnosti a účinku). V prípade bradykardie s nedostatočnou hemodynamickou toleranciou má sa zväziť symptomatická liečba, vrátane intravenózneho podania beta-stimulačných liekov, ako je izoprenalín. Výrazná hypotenzia sa môže liečiť intravenóznymi

tekutinami. Ak sa vyžaduje pozitívny inotropný účinok, má sa zväžiť podanie inhibítorov fosfodiesterázy, napr. milrinónu. V prípade bradykardie rezistentnej na lieky sa má začať liečba kardiostimulátorom. Ak v intoxikačnom profile dominuje periférna vazodilatácia, potom sa má podať norfenefrín alebo noradrenalín, s kontinuálnym monitorovaním krvného obehu.

Pri bronchospazme sa majú podávať beta-sympatomimetiká (vo forme aerosólu alebo intravenózne), alebo sa môže podať intravenózne aminofylín pomalou injekciou alebo infúziou.

V prípade záchvatov sa odporúča pomalá intravenózna injekcia diazepamu alebo klonazepamu.

V prípadoch závažného predávkovania s príznakmi šoku sa musí dostatočne dlho podávať podporná liečba, pretože sa očakáva predĺženie polčasu eliminácie a redistribúcia karvedilolu z hlbších kompartmentov. V podpornej liečbe je preto potrebné pokračovať až do stabilizovania stavu pacienta. Dĺžka liečby závisí od závažnosti predávkovania.

Karvedilol sa neeliminuje dialýzou, pretože účinná látka nemôže byť dialyzovaná, pravdepodobne kvôli svojej vysokej väzbe na plazmatické proteíny.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** Betablokátory, iné kombinácie, **ATC kód:** C07FX06

#### ***Karvedilol***

##### Mechanizmus účinku:

Karvedilol, racemická zmes dvoch enantiomérov (*R*- a *S*-karvedilolu), je viacnásobný blokátor alfa- a beta-adrenergických receptorov. Neselektívna blokáda beta<sub>1</sub>- a beta<sub>2</sub>-adrenoreceptorov je spájaná s *S*-enantiomérom, zatiaľ čo oba enantioméry rovnako špecificky blokujú alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptory. Vo vyšších koncentráciách má karvedilol aj slabý až stredne silný blokujúci účinok na vápnikové kanály. Karvedilol nemá vnútornú sympatomimetickú aktivitu a (podobne ako propranolol) má stabilizujúce účinky na membrány.

##### Farmakodynamické účinky:

Karvedilol znižuje periférnu cievnu rezistenciu selektívnou blokádou alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorov. Karvedilol svojím beta-blokujúcim účinkom potláča systém renín-angiotenzín-aldosterón, čím znižuje uvoľňovanie renínu a retenciu tekutín spôsobuje zriedkavo. Tlmí zvyšovanie krvného tlaku vyvolané fenylefrínom, agonistom alfa<sub>1</sub>-adrenoceptorov, ale nie zvýšenie vyvolané angiotenzínom II. Blokujúci účinok karvedilolu na vápnikové kanály môže zvýšiť prietok krvi v špecifických cievnych riečiskách, ako je napríklad cirkulácia krvi v koži.

Karvedilol má organoprotektívne účinky, ktoré pravdepodobne aspoň čiastočne vyplývajú z ďalších vlastností liečiva okrem blokády adrenergických receptorov. Má silné antioxidantné vlastnosti spojené s oboma enantiomérmí, je vychytávačom reaktívnych kyslíkových radikálov a má antiproliferačné účinky na bunky hladkého svalstva ľudských ciev.

Karvedilol nemá nepriaznivý účinok na lipidový profil .

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť:

##### Hemodynamické a metabolické účinky

Klinické štúdie preukázali, že rovnováha medzi vazodilatáciou a betablokačným účinkom karvedilolu spôsobuje nasledujúce hemodynamické a metabolické účinky:

- Karvedilol znižuje krvný tlak u pacientov s hypertenziou prostredníctvom beta-blokády a alfa<sub>1</sub>-sprostredkovanej vazodilatácie, bez súbežného nárastu celkovej periférnej rezistencie, ako je pozorované pri čistých beta-blokátoroch.
- Srdcová frekvencia je mierne znížená.
- Renálna cirkulácia a glomerulárna filtrácia sú nezmenené.
- Ukázalo sa, že karvedilol udržiava systolický vývrhový objem a znižuje celkovú periférnu rezistenciu bez toho, aby bolo ohrozené prekrvenie jednotlivých orgánov a cievnych rievčisk, napr. obličiek, kostrových svalov, predlaktia, nôh, kože, mozgu alebo krčnej tepny. Znížil sa výskyt studených končatín a skorá únava počas fyzickej aktivity.
- Niekoľko otvorených štúdií preukázalo, že karvedilol je účinný u pacientov s renálnou hypertenziou, chronickým zlyhaním obličiek, u pacientov na hemodialýze alebo po transplantácii obličiek. Karvedilol spôsobuje postupné znižovanie krvného tlaku počas dialyzačných a nedialyzačných dní a účinky na zníženie krvného tlaku sú porovnateľné s účinkami pozorovanými u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

#### Stabilná angina pectoris

- U pacientov so stabilnou anginou pectoris karvedilol preukázal antiischemické (zlepšenie celkového času cvičenia, času do 1 mm depresie ST segmentu a času do anginy) a antianginózne vlastnosti, ktoré sa zachovali počas dlhodobej liečby. Akútne hemodynamické štúdie preukázali, že karvedilol významne znižuje spotrebu kyslíka v myokarde a nadmernú aktivitu sympatiku, a znižuje pre-load srdca (tlak v pľúcnej tepne a tlak v pľúcnych kapilárach v zaklínení) a after-load (celkový periférny odpor) s následným zlepšením systolickej a diastolickej funkcie ľavej komory bez podstatných zmien v srdcovom výdaji.
- Karvedilol nemá nepriaznivý vplyv na metabolické rizikové faktory ischemickej choroby srdca. Nenaruša normálny profil sérových lipidov a u hypertenzných pacientov s dyslipidémiou boli po šiestich mesiacoch perorálnej liečby zaznamenané priaznivé účinky na sérové lipidy.
- V dvoch štúdiách sa karvedilol, 25 mg dvakrát denne, porovnával s inými antianginóznymi liekmi s uznanou hodnotou u pacientov s chronickou stabilnou námahovou anginou. Vybrali sa dávkovacie režimy, ktoré sa bežne používajú v klinickej praxi. Obe štúdie boli dvojito zaslepené s paralelnými skupinami. Primárnym cieľom bol celkový čas cvičenia (TET).

| Číslo reportu | Kontrola (dávka)                 | Počty pacientov karvedilol/komparátor | Trvanie liečby |
|---------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------|
| 060           | Verapamil (120 mg trikrát denne) | 126/122                               | 12 týždňov     |
| 061           | ISDN s.r. (40 mg dvakrát denne)  | 93/94                                 | 12 týždňov     |

- Výsledky oboch štúdií jasne preukázali, že v prípade TET pri hladine liečiva v krvi po 12 týždňoch liečby nebol medzi liečebnými skupinami štatisticky významný rozdiel. Pomery rizík získané z Coxovho modelu proporcionálnych rizík však ukázali trend v prospech karvedilolu, ktorý naznačuje, že účinnosť karvedilolu bola v priemere 114 % v porovnaní s verapamilom (90 % CI: 85 - 152 %) a 134 % v porovnaní s ISDN (90 % CI: 96 - 185 %). Platilo to aj pre parametre čas do anginy (TTA) a depresiú ST segmentu (TST) v najnižšom bode. Zvýšenie TET bolo vo všetkých skupinách približne 50 sekúnd; zlepšenie pre TTA a TST bolo približne 30 sekúnd, čo je klinicky relevantné.
- V štúdií 060 preukázali 48-hodinové Holterove monitorovacie merania zníženie počtu a trvania depresií ST segmentu (tichá ischemia myokardu) v oboch liečených skupinách. Karvedilol tiež znížil počet predčasných predsieňových a komorových kontrakcií (PAC, PVC), kupletov a sálv.

#### Chronické srdcové zlyhanie

- Karvedilol významne znižuje úmrtnosť a hospitalizácie a zlepšuje symptómy a funkciu ľavej komory u pacientov s ischemickým alebo neischemickým chronickým srdcovým zlyhaním. Účinok karvedilolu závisí od dávky.
- Karvedilol znižuje morbiditu a mortalitu u dialyzovaných pacientov s dilatačnou

kardiomyopatiou, ako aj kardiovaskulárnu mortalitu zo všetkých príčin a mortalitu na srdcové zlyhanie alebo prvú hospitalizáciu u pacientov so srdcovým zlyhaním s miernym až stredne závažným chronickým ochorením obličiek, ktoré nie je závislé od dialýzy. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií, zahŕňajúcich veľký počet pacientov (> 4 000) s miernym až stredne závažným chronickým ochorením obličiek, podporuje liečbu karvedilolom u pacientov s dysfunkciou ľavej komory so symptomatickým srdcovým zlyhaním alebo bez neho, s cieľom znížiť mieru všetkých príčin mortality, ako aj príhod súvisiacich so srdcovým zlyhaním.

- Karvedilol udržiava periférnu cirkuláciu tak, že končatiny budú studené len vo výnimočných prípadoch.
- Medzi HDL a LDL sa udržiava normálny pomer.
- Sérové elektrolyty sú nezmenené.
- Karvedilol nestimuluje renín-angiotenzínový systém; plazmatická hladina renínu dokonca klesá. Retencia vody sa pozoruje len zriedkavo.
- U pacientov so srdcovým zlyhaním vykazuje karvedilol priaznivé účinky na hemodynamiku a zlepšenie veľkosti ľavej komory a ejekčnej frakcie. U pacientov s ischemickou chorobou srdca karvedilol preukázal antiischemické a antianginózne vlastnosti. Karvedilol znižuje ventrikulárny preload a afterload.

V rozsiahlej multicentrickej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdiu mortality (COPERNICUS) bolo randomizovaných 2 289 pacientov so závažným ischemickým alebo neischemickým chronickým stabilným srdcovým zlyhaním so štandardnou liečbou, ktorí užívali buď karvedilol (1 156 pacientov) alebo placebo (1 133 pacientov). Pacienti trpeli systolickou dysfunkciou ľavej komory s priemernou ejekčnou frakciou nižšou než 20 %. Mortalita z akejkoľvek príčiny sa znížila o 35 % na 19,7 % v skupine s placebom v porovnaní s 12,8 % v skupine s karvedilolom (Coxovo proporcionálne riziko,  $p = 0,00013$ ). Priaznivý účinok karvedilolu na mortalitu bol stály vo všetkých sledovaných subpopuláciách. V skupine karvedilolu sa znížil počet náhlych úmrtí o 41 % (4,2 % verus 7,8 %). Zložené sekundárne hodnotiace parametre týkajúce sa mortality alebo hospitalizácií v dôsledku srdcového zlyhania, mortality alebo kardiovaskulárnych hospitalizácií a mortality alebo hospitalizácií zo všetkých príčin sa významne zlepšili v skupine karvedilolu v pomere k skupine s placebom (zníženie o 31 %, 27 % a 24 %, v uvedenom poradí,  $p = 0,00004$ ). Výskyt závažných sekundárnych účinkov v štúdiu bol nižší v skupine karvedilolu (39 % verus 45,4 %). Na začiatku liečby bol výskyt zhoršeného srdcového zlyhania v oboch skupinách podobný. Výskyt zhoršeného srdcového zlyhania počas štúdie bol nižší v skupine karvedilolu (14,5 % verus 21,1 %).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť karvedilolu u detí a dospievajúcich nebola stanovená vzhľadom na obmedzený počet a rozsah štúdií. Dostupné štúdie sa zameriavajú na liečbu pediatrického srdcového zlyhania, ktoré sa od ochorenia u dospelých líši charakteristikou a etiológiou. Vzhľadom na malý počet účastníkov v porovnaní so štúdiami u dospelých a všeobecnú absenciu optimálnej schémy dávkovania pre deti a dospievajúcich, nie sú dostupné údaje dostatočné na stanovenie pediatrického bezpečnostného profilu karvedilolu.

#### ***Ivabradín***

##### Mechanizmus účinku:

Ivabradín je látka, ktorej účinok na srdce spočíva výlučne v znižovaní srdcovej frekvencie. Tento účinok je sprostredkovaný selektívnou a špecifickou inhibíciou srdcového pacemakerového  $I_f$  prúdu, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v bunkách sínusového uzla, a tým reguluje srdcovú frekvenciu.

Kardiálne účinky sú špecifické pre sínusový uzol, bez vplyvu na intraatriálne, atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy, alebo bez vplyvu 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. Podieľa sa na dočasnej zmene rozlišovacej schopnosti zrakového systému skrátením odpovede sietnice

na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich okolnostiach (napr. náhle zmeny intenzity svetla) spôsobuje parciálna inhibícia  $I_h$  prúdu ivabradínu svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú popisované ako prechodné zvýšenie jasv v ohraničenej oblasti zrakového poľa (pozri časť 4.8).

#### Farmakodynamické účinky:

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 platô efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom ťažkej bradykardie pod 40 úderov za minútu (pozri časť 4.8).

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

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť:

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

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

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

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

Účinnosť ivabradínu bola plne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v štúdiách zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti) vyvíjajúcej sa počas liečby, ani rebound fenoménu po náhlom vysadení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislého od dávky a so významným znížením dvojproduktu (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 infarkt myokardu 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 infarkt myokardu alebo srdcového zlyhania (ivabradín 12,0 % verzus placebo 15,5 %, p = 0,05). Postanalýza pacientov z tejto podskupiny liečených v úvode karvedilolom (n = 254) preukázala podobné výsledky (ivabradín 8,4 % verzus placebo 17,9 %, pomer rizika: 0,40; 95% IS [0,19;0,83]).

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  $\geq$  75 rokov) a titrácia až do 10 mg dvakrát denne). Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality alebo nefatálneho infarktu myokardu. Štúdia nepreukázala rozdiel v hodnote primárneho zloženého ukazovateľa (PCE, Primary composite Endpoint) v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardia bola hlásená u 17,9 % pacientov v skupine s ivabradínom (2,1 % v skupine s placebom). Verapamil, diltiazem alebo silné CYP 3A4 inhibítory užívalo počas štúdie 7,1 % pacientov.

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

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

Štúdia SHIFT (outcome trial) bola veľká multicentrická, medzinárodná, randomizovaná dvojito zaslepená 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 ukazovateli 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 ukazovateľa mali vplyv hlavne ukazovatele srdcového zlyhania, hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 4,7 %) a úmrtia v dôsledku srdcového zlyhania (absolútne riziko znížené o 1,1 %).

Účinnosť liečby na primárny zložený ukazovateľ, jeho zložky a sekundárne ukazovatele

|  | Ivabradín<br>(N=3 241)<br>n (%) | Placebo<br>(N=3 264)<br>n (%) | Pomer rizika<br>[95 % IS] | p-hodnota |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------|
| Primárny zložený ukazovateľ                            | 793 (24,47)                     | 937 (28,71)                   | 0,82 [0,75; 0,90]         | <0,0001   |
| Zložky zloženého ukazovateľa:                          |                                 |                               |                           |           |
| - kardiovaskulárne úmrtie                              | 449 (13,85)                     | 491 (15,04)                   | 0,91 [0,80; 1,03]         | 0,128     |
| - hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania | 514 (15,86)                     | 672 (20,59)                   | 0,74 [0,66; 0,83]         | <0,0001   |
| Iné sekundárne ukazovatele:                            |                                 |                               |                           |           |
| - úmrtia zo všetkých príčin                            | 503 (15,52)                     | 552 (16,91)                   | 0,90 [0,80; 1,02]         | 0,092     |
| - úmrtie z dôvodu srdcového zlyhania                   | 113 (3,49)                      | 151 (4,63)                    | 0,74 [0,58;0,94]          | 0,014     |
| - hospitalizácia z akejkoľvek príčiny                  | 1 231 (37,98)                   | 1 356 (41,54)                 | 0,89 [0,82;0,96]          | 0,003     |
| - hospitalizácia z kardiovaskulárnej príčiny           | 977 (30,15)                     | 1 122 (34,38)                 | 0,85 [0,78; 0,92]         | 0,0002    |

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

Pri poslednej zaznamenatej 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 ( $p = 0,001$ ).

V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou  $\geq 75$  úderov za minútu ( $n = 4 150$ ) sa pozorovalo väčšie zníženie v primárnom zloženom ukazovateli o 24 % (pomer rizika: 0,76, 95 % IS [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) a v iných sekundárnych ukazovateľoch, vrátane celkovej mortality (pomer rizika: 0,83, 95 % IS [0,72; 0,96] –  $p = 0,0109$ ) a kardiovaskulárnej 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 ukazovateli v celkovej skupine pacientov užívajúcich betablokátory (pomer rizika: 0,85, 95 % IS [0,76; 0,94]). V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou  $\geq 75$  úderov za minútu a liečených odporúčanou cieľovou dávkou betablokátora sa nepozoroval štatisticky signifikantný prínos v primárnom zloženom ukazovateli (pomer rizika: 0,97, 95 % IS [0,74; 1,28]) a v iných sekundárnych ukazovateľoch, 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]).

V podskupine pacientov, ktorí užívali karvedilol na začiatku liečby ( $n=2596$ ) sa pozorovala signifikantná redukcia relatívneho rizika v primárnom zloženom ukazovateli v skupine s ivabradínom v porovnaní so skupinou s placebom (pomer rizika: 0,80, 95 % IS [0,68; 0,94]). V podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou  $\geq 75$  úderov za minútu, ktorí užívali karvedilol na začiatku ( $n = 1654$ ) bol pozorovaný rovnaký trend (pomer rizika: 0,79, 95 % IS [0,65; 0,95]).

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

### Pediatrická populácia

#### ***Ivabradín***

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

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

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

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

Priemerné dávky ivabradínu umožňujúce dosiahnuť 20 % zníženie srdcovej frekvencie boli  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg dvakrát denne;  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg dvakrát denne a  $4,1 \pm 2,2$  mg dvakrát denne vo vekových podskupinách [1 až 3[ rokov, [3 až 18[ rokov a < 40 kg a [3 až 18[ rokov a ≥ 40 kg, v uvedenom poradí. Priemerná EF ĽK sa zvýšila z 31,8 % na 45,3 % v M012 skupine s ivabradínom verzus z 35,4 % na 42,3% v skupine s placebom. Zlepšenie v NYHA triede bolo u 37,7 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 25,0 % v skupine s placebom. Tieto zlepšenia neboli štatisticky významné. Bezpečnostný profil, počas jedného roka, bol podobný tomu opísanému u dospelých pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Rýchlosť a rozsah absorpcie ivabradínu a karvedilolu z Procodilolu nie sú významne odlišné od rýchlosti a rozsahu absorpcie ivabradínu a karvedilolu užívaných samostatne vo forme monoterapie.

### ***Karvedilol***

#### ***Absorpcia***

Absolútna biodostupnosť perorálne podávaného karvedilolu predstavuje približne 25 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne 1 hodinu po podaní. Príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť napriek tomu, že sa plazmatická koncentrácia dosiahne za dlhší čas.

Karvedilol je racemát a zdá sa, že S-enantióm sa metabolizuje rýchlejšie ako R-enantióm, pričom absolútna perorálna biologická dostupnosť je 15 % v porovnaní s 31 % pre R-enantióm. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne 2-násobne vyššia ako S-karvedilolu.

Štúdie *in vitro* preukázali, že karvedilol je substrátom efluxného transportéra P-glykoproteínu. Úloha P-glykoproteínu pri odbúravaní karvedilolu sa potvrdila aj *in vivo* u zdravých jedincov.

#### ***Distribúcia***

Karvedilol je vysoko lipofilná látka. Približne 98 % až 99 % sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Distribučný objem je medzi 1,5 až 2 l/kg a zvyšuje sa u pacientov s cirhózou pečene.

### *Biotransformácia*

Karvedilol sa vo veľkej miere metabolizuje na v pečeni oxidáciou a konjugáciou na rôzne metabolity, ktoré sa vylučujú najmä žľou. First pass metabolizmus po perorálnom podaní je približne 60 % až 75 %. U zvierat sa preukázala enterohepatálna cirkulácia materskej zlúčeniny.

. Demetyláciu a hydroxyláciu fenolového jadra vznikajú tri aktívne metabolity s aktivitou betablokátora. Podľa predklinických štúdií má 4-hydroxyfenolový metabolit približne 13-násobne silnejšiu betablokačnú aktivitu ako karvedilol. V porovnaní s karvedilolom vykazujú tieto tri aktívne metabolity slabú vazodilatačnú aktivitu. U ľudí sú koncentrácie týchto troch aktívnych metabolitov približne 10-krát nižšie, ako je koncentrácia karvedilolu. Dva z hydroxykarbazolových metabolitov karvedilolu sú veľmi silné antioxidanty, ktoré vykazujú 30-80-krát silnejšiu účinnosť ako karvedilol.

Oxidatívny metabolizmus karvedilolu je stereoselektívny. R-enantiomér sa primárne metabolizuje pomocou CYP2D6 a CYP1A2, zatiaľ čo S-enantiomér sa primárne metabolizuje pomocou CYP2C9 a v menšej miere pomocou CYP2D6. K ďalším izoenzymom CYP450 zúčastneným na metabolizme karvedilolu patrí CYP3A4, CYP2E1 a CYP2C19. Maximálna plazmatická koncentrácia R-karvedilolu je približne dvojnásobkom koncentrácie S-karvedilolu. R-enantiomér sa metabolizuje predovšetkým hydroxyláciou.

### *Genetický polymorfizmus*

Výsledky klinických farmakokinetických štúdií u ľudí ukázali, že CYP2D6 zohráva hlavnú úlohu v metabolizme R- a S-karvedilolu. V dôsledku toho sú plazmatické koncentrácie R- a S-karvedilolu u pomalých metabolizátorov CYP2D6 zvýšené. Význam genotypu CYP2D6 vo farmakokinetike R- a S-karvedilolu sa potvrdil v populačných farmakokinetických štúdiách, zatiaľ čo iné štúdie toto pozorovanie nepotvrdili. Dospelo sa k záveru, že genetický polymorfizmus CYP2D6 môže mať obmedzený klinický význam.

### *Eliminácia*

Priemerný polčas eliminácie karvedilolu je približne 6,5 hodín po perorálnom podaní. Plazmatický klírens je približne 590 ml/min. Eliminuje sa najmä stolicou prostredníctvom žlče. Menší podiel sa eliminuje obličkami vo forme metabolitov.

### *Linearita/Nelinearita*

Medzi dávkou a plazmatickými koncentraciami existuje lineárny vzťah.

### *Osobitné skupiny pacientov*

- Starší ľudia: Farmakokinetiku karvedilolu ovplyvňuje vek. Plazmatické hladiny karvedilolu sú približne o 50 % vyššie u starších ako u mladých ľudí.
- Pediatriká populácia: Hmotnostne upravený klírens u detí a dospievajúcich je výrazne vyšší ako u dospelých.
- Porucha funkcie pečene: V štúdií s pacientmi s cirhózou pečene bola biologická dostupnosť karvedilolu štvornásobne vyššia, maximálna plazmatická koncentrácia päťnásobne vyššia ako u zdravých jedincov.
- Porucha funkcie obličiek: Keďže sa karvedilol vylučuje predovšetkým stolicou, významná kumulácia u pacientov s poruchou funkcie obličiek je nepravdepodobná. U pacientov s hypertenziou a renálnou insuficienciou sa plocha pod krivkou plazmatická hladina-čas, eliminačný polčas a maximálna plazmatická koncentrácia významne nemenia. Renálne vylučovanie nezmeneného liečiva sa u pacientov s renálnou insuficienciou znižuje; zmeny farmakokinetických parametrov sú však mierne.
- Karvedilol sa počas dialýzy nevylučuje, pretože neprechádza cez dialyzačnú membránu, pravdepodobne v dôsledku vysokej väzby na plazmatické bielkoviny.
- Srdcové zlyhanie: V štúdií u 24 japonských pacientov so srdcovým zlyhaním bol klírens R- a S-karvedilolu výrazne nižší, než sa predtým odhadovalo u zdravých dobrovoľníkov. Tieto výsledky naznačujú, že farmakokinetika R- a S-karvedilolu je u japonských pacientov významne zmenená srdcovým zlyhaním.

### *Ivabradín*

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 nalačno s najvyššou plazmatickou hladinou dosiahnutou približne o 1 hodinu. 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 v expozícii (pozri časť 4.2).

#### *Distribúcia*

Ivabradín je viazaný na plazmatické bielkoviny v približne 70 % a distribučný objem je v rovnovážnom stave u pacientov blízko k 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia pri dlhodobom podávaní v odporúčenej dávke 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV=29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia je v rovnovážnom 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 metabolizmus alebo plazmatické koncentrácie CYP3A4 substrátov. 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 je 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*

- Starší pacienti: neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely (AUC a  $C_{max}$ ) medzi staršími ( $\geq 65$  rokov) alebo veľmi starými pacientmi ( $\geq 75$  rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, čo súvisí s nízkym podielom renálneho klírnsu (okolo 20 %) na celkovú elimináciu oboch, ivabradínu a jeho hlavného metabolitu S 18982 (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre do 7) boli AUC neviazaného ivabradínu a hlavného účinného metabolitu približne o 20 % vyššie ako u osôb s normálnou funkciou pečene. Na vyvodenie záverov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je k dispozícii dostatok údajov. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).
- Pediatrická populácia: farmakokinetický profil ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný farmakokinetike opísanej u dospelých, keď je aplikovaná titračná schéma na základe veku a telesnej hmotnosti.

#### *Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer*

Analýza FK/FD pomeru preukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentraciami ivabradínu a S18982 pre dávky do 15 – 20 mg dvakrát denne. Pri vyšších dávkach zníženie srdcovej frekvencie už nie je proporcionálne k plazmatickým koncentraciám

ivabradínu a má tendenciu dosiahnuť plató. Vysoké expozície ivabradínu, ktoré môžu nastať, keď je ivabradín podávaný v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, môžu viesť k nadmernému zníženiu srdcovej frekvencie, hoci toto riziko je menšie u stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5). FK/FD pomer ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný FK/FD pomeru opísanému u dospelých.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s Procodilolom.

#### ***Karvedilol:***

Predlinické štúdie farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanej dávke, genotoxicity a karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Pri vysokých dávkach sa v štúdiách reprodukčnej toxicity pozorovala porucha fertility, embryotoxicita (zvýšená mortalita po transplantácii embrya, znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorený vývoj kostry) a zvýšená mortalita novorodencov do jedného týždňa po pôrode.

#### ***Ivabradín:***

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 u potkanov a nízky počet plodov s ektoaktýliou u králikov.

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 zrakových štruktúr. Tieto údaje sú v súlade s farmakologickým účinkom ivabradínu, ktorý sa týka jeho interakcie s hyperpolarizáciou aktivovanými  $I_h$  prúdmi 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.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### *Jadro tablety:*

predželatinovaný škrob (kukuričný)  
monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)  
maltodextrín  
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)  
stearát horečnatý (E470b)

#### *Filmotvorná vrstva:*

glycerol (E422)  
hypromelóza (E464)  
stearát horečnatý (E470b)  
oxid titaničitý (E171)  
oxid železitý žltý (E172) (pre sily 6,25/7,5 mg, 12,5/7,5 mg a 25/7,5 mg)  
makrogol 6000 (E1521)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/hliníkový blister balený v papierových škatuľkách.  
Kalendárové balenia obsahujúce 14, 28, 56, 98 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Procodilol 6,25 mg/5 mg: 41/0502/16-S  
Procodilol 6,25 mg/7,5 mg: 41/0503/16-S  
Procodilol 12,5 mg/5 mg: 41/0504/16-S  
Procodilol 12,5 mg/7,5 mg: 41/0505/16-S  
Procodilol 25 mg/5 mg: 41/0506/16-S  
Procodilol 25 mg/7,5 mg: 41/0507/16-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. december 2016  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. november 2021

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

12/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).