

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety
Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ivabradínu (čo zodpovedá 5,961 mg ivabradínu vo forme oxalátu).

Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg ivabradínu (čo zodpovedá 8,941 mg ivabradínu vo forme oxalátu).

Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety

Pomocná látka so známym účinkom: jedna filmom obalená tableta obsahuje 70,965 mg bezvodkej laktózy.

Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety

Pomocná látka so známym účinkom: jedna filmom obalená tableta obsahuje 106,449 mg bezvodkej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety

Žlté, okrúhle (6,0 mm), filmom obalené tablety s označením „5” na jednej strane tablety a deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety

Oranžovožlté, okrúhle (6,5 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „7,5” na jednej strane tablety.

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:

- dospelým neschopným tolerovať betablokátory alebo s kontraindikáciou na používanie betablokátorov

- alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátorov.

Liečba chronického zlyhávania srdca

Ivabradín je indikovaný pri chronickom zlyhávaní srdca 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 je liečba betablokátormi kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Symptomatická liečba chronickej stabilnej *anginy pectoris*

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

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

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

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

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

Liečba chronického zlyhávania srdca

Liečba sa má začať len u pacientov so stabilným zlyhávaním srdca. Odporúča sa, aby ošetrojúci lekár mal skúsenosti s liečbou chronického zlyhávania srdca.

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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.

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri použití ivabradínu u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má postupovať opatrne. Použitie ivabradínu je kontraindikované pacientom 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 na liečbu chronického zlyhávania srdca u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené.

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

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

- 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 zlyhanie srdca
- Pacienti s kardiostimulátorom (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom)
- Nestabilná *angina pectoris*
- AV blokáda III. stupňa
- Kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteázy (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 príhodách (napr. infarkte myokardu alebo kardiovaskulárnej smrti) (pozri časť 5.1).

Meranie srdcovej frekvencie

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže v priebehu času značne kolísť, 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 pacientom s predsieňovou fibriláciou alebo inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

U pacientov liečených ivabradínom je zvýšené riziko vzniku predsieňovej fibrilácie (pozri časť 4.8). Predsieňová fibrilácia je častejšia u pacientov súbežne užívajúcich amiodarón alebo silné antiarytmiká triedy I. Odporúča sa pravidelne klinicky monitorovať pacientov liečených ivabradínom pre výskyt predsieňovej fibrilácie (trvalej alebo paroxyzmálnej), vrátane monitorovania EKG, ak je to klinicky indikované (napr. v prípade zhoršujúcej sa *anginy pectoris*, palpitácií, nepravidelného pulzu). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch predsieňovej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa vyskytnú.

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

Pacienti s chronickým zlyhávaním srdca 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 pacientom 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 má pacient príznaky spojené s bradykardiou ako závraty, únava alebo hypotenzia, dávka sa musí titrovať nadol, alebo sa liečba musí prerušiť, ak pretrváva srdcová frekvencia pod 50 úderov/min alebo príznaky bradykardie (pozri časť 4.2).

Kombinácia s blokátormi vápnikových kanálov

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

Chronické zlyhávanie srdca

Pred zvažovaním liečby ivabradínom musí byť zlyhávanie srdca stabilné. Ivabradín sa má používať s opatnosťou u pacientov so zlyhávaním srdca 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, keďže nie sú k dispozícii údaje pre takúto situáciu.

Zrakové funkcie

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice. Nie sú žiadne dôkazy o toxickom účinku ivabradínu na sietnicu, alebo účinkoch dlhodobej liečby ivabradínom dlhšej ako rok na funkciu sietnice (pozri časť 5.1). Ak sa vyskytne akékoľvek neočakávané zhoršenie zrakovej funkcie, má sa zvážiť prerušenie liečby.

U pacientov s pigmentovou retinítidou 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 pacientom so závažnou 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 skúšaní 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 zlyhávaním srdca, ktorí sú liečení ivabradínom, krvný tlak sa má sledovať vo vhodných intervaloch (pozri časť 4.8).

Pomocné látky so známym účinkom

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Súbežné použitie sa neodporúča

S liekmi predlžujúcimi interval QT

- Kardiovaskulárne lieky predlžujúce interval QT (napr. chinidín, dizopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodarón).
- 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 arytmie. Keďže ivabradín môže spôsobiť bradykardiu, následná kombinácia hypokaliémie a bradykardie je predisponujúcim faktorom pre vznik závažných arytmií, najmä u pacientov so syndrómom dlhého intervalu QT, či už vrodeným alebo vyvolaným liečivom.

Farmakokinetické interakcie

Cytochróm P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradín je metabolizovaný výhradne cez CYP3A4 a je veľmi slabým inhibítorom tohto cytochrómu. Ukázalo sa, že ivabradín neovplyvňuje metabolizmus a plazmatické koncentrácie iných substrátov CYP3A4 (mierne, stredne silné a silné inhibítory). CYP3A4 inhibítory a induktory sú náchylné vzájomne pôsobiť s ivabradínom a ovplyvňovať jeho metabolizmus a farmakokinetiku do klinicky významnej miery. Štúdie liekových interakcií preukázali, že inhibítory CYP3A4 zvyšujú plazmatické koncentrácie ivabradínu, zatiaľ čo induktory ich znižujú. Zvýšené plazmatické koncentrácie ivabradínu môžu byť spojené s rizikom nadmernej bradykardie (pozri časť 4.4).

Kontraindikácie súbežného použitia

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

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

Súbežné použitie sa neodporúča

Grapefruitový džús: expozícia ivabradínu sa dvojnásobne zvýšila po súčasnom podaní grapefruitového džúsu. Preto je potrebné vyhnúť sa pitiu grapefruitového džúsu.

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 účinok 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. Používanie 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 reduktázy (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 kyseliny acetylsalicylovej.

V pilotných klinických skúšaní III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov bezpečnostného rizika: inhibítory angiotenzín- konvertujúceho enzýmu, antagonisti angiotenzínu II, betablokátory, diuretiká, antagonisti aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reduktázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, kyselina acetylsalicylová a ďalšie antiagregačné lieky.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

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

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Tieto štúdie preukázali embryotoxické a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Preto je ivabradín kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bola uskutočnená špecifická štúdia na posúdenie možného vplyvu ivabradínu na schopnosť viesť vozidlá u zdravých dobrovoľníkov, v ktorej nebola preukázaná zmena schopnosti viesť vozidlá. Po uvedení lieku na trh však boli hlásené prípady zníženej schopnosti viesť vozidlá kvôli zrakovým príznakom. Ivabradín môže vyvolávať prechodné svetelné fenomény pozostávajúce hlavne z fosfénov (pozri časť 4.8). Možný výskyt takýchto svetelných fenoménov sa má brať do úvahy pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov v situáciách, v ktorých 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 skúšaný v klinických skúšaníach zahŕňajúcich takmer 45 000 účastníkov.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Uprednostňovaný výraz
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Eozinofília
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hyperurikémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy, obvyčajne počas prvého mesiaca liečby
		Závraty, pravdepodobne súvisiace s bradykardiou
	Menej časté*	Synkopa, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Poruchy oka	Veľmi časté	Svetelné fenomény (fosfény)
	Časté	Rozmazané videnie
	Menej časté*	Diplopia
		Zhoršené videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Bradykardia
		AV blokáda I. stupňa (na EKG predĺžený interval PQ)
		Komorové extrasystoly
		Fibrilácia predsiení
	Menej časté	Palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly
	Veľmi zriedkavé	AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa
Poruchy ciev	Časté	Syndróm chorého sínusu
	Menej časté*	Nekontrolovaný krvný tlak
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Hypotenzia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Uprednostňovaný výraz
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté*	Asténia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		Únava, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
	Zriedkavé*	Celkový pocit choroby, pravdepodobne súvisiaci s bradykardiou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi
		Predĺžený interval QT na EKG

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní, 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 zrakového poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované ako prstenec svetla (haló efekt), 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 opakované. 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 skúšaní 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% v kontrolnej skupine, 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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba

Ťažká bradykardia sa má liečiť symptomaticky v špecializovanom zariadení. V prípade bradykardie s nedostatočnou 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

Ivabradín znižuje výlučne srdcovú frekvenciu, selektívne a špecificky inhibuje srdcový pacemakerový I_f prúd, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v sínusovom uzle a reguluje tým srdcový rytmus. 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 optického systému skrátením odpovede sietnice na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich podnetoch (napr. náhle zmeny intenzity svetla) 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 zrakového 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 platô efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom ťažkej bradykardie pod 40 úderov/min (pozri časť 4.8).

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Antianginózna a antiischemická účinnosť ivabradínu bola hodnotená v piatich dvojito zaslepených, randomizovaných skúšaniach (tri verzus placebo, jedna verzus atenolol a jedna verzus amlodipín). Tieto skúšania zahŕňali celkom 4 111 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. Okrem toho, 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 cieľenou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tomto skúšaní 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 zhodná medzi jednotlivými skúšaniami 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 randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní, v ktorom 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 randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní 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 randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s 1 277 pacientmi preukázal ivabradín pridávaný k amlodipínu 5 mg raz denne alebo k nifedipínu GITS 30 mg raz denne štatisticky významnú aditívnu účinnosť na odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie o najmenej 3 záchvaty *anginy pectoris* za týždeň a/alebo predĺženie času depresie segmentu ST o 1 mm o najmenej 60 s počas záťažového testu), v dobe najnižšieho účinku lieku (12 hodín po perorálnom užití ivabradínu) počas 6 týždňovej liečby (OR = 1,3, 95% IS [1,0 – 1,7]; p = 0,012). Ivabradín nepreukázal aditívnu účinnosť na sekundárne cieľové parametre záťažového testu v dobe najnižšieho účinku lieku, zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v dobe maximálneho účinku lieku (3 – 4 hodiny po perorálnom užití ivabradínu).

Účinnosť ivabradínu bola úplne udržiavaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v skúšaniach zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti) vyvíjajúcej sa počas liečby, ani rebound fenoménu po náhlom ukončení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislej od dávky a so významným znížením hodnoty 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 pacientov s diabetom (n = 457) s podobným bezpečnostným profilom ako v celkovej populácii.

Rozsiahle skúšanie BEAUTIFUL (outcome study), zamerané na sledovanie 10 917 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 zlyhávania srdca alebo jeho zhoršenie. Skúšanie nepreukázalo 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 zlyhávania srdca (ivabradín 12,0% verus placebo 15,5%, p = 0,05).

Rozsiahle skúšanie SIGNIFY (outcome study) sa uskutočnilo u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez klinického zlyhávania srdca (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 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 angínou CCS triedy ≥ I (n = 14 286) (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,11, p = 0,110).

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

Skúšanie SHIFT (outcome trial) bolo veľké multicentrické, medzinárodné, randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované skúšanie vykonané u 6 505 dospelých pacientov so stabilným chronickým zlyháváním srdca (počas ≥ 4 týždňov), triedy II až IV podľa NYHA, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF $\leq 35\%$) a pokojovou srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu. Pacienti dostávali štandardnú liečbu vrátane betablokátorov (89%), ACE inhibítorov a/alebo antagonistov angiotenzínu II (91%), diuretík (83%) a antagonistov aldosterónu (60%). V skupine s ivabradínom bolo 67% pacientov liečených dávkou 7,5 mg dvakrát denne. Priemerná dĺžka sledovania bola 22,9 mesiacov. Liečba ivabradínom bola spojená s priemerným znížením srdcovej frekvencie o 15 úderov za minútu zo vstupnej hodnoty 80 úderov za minútu. Rozdiel v srdcovej frekvencii medzi ivabradínovou a placebo kontrolovanou 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.

Skúšanie preukázalo klinicky a štatisticky signifikantné zníženie relatívneho rizika o 18% v primárnom zloženom ukazovateli kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie z dôvodu zhoršenia zlyhávania srdca (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 hlavne vplyv ukazovatele zlyhávania srdca, hospitalizácia z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhávania (absolútne riziko znížené o 4,7%) a úmrtia v dôsledku zlyhania srdca (absolútne riziko znížené o 1,1%).

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

	Ivabradín (N=3 241) n (%)	Placebo (N=3 264) n (%)	Pomer rizika [95% IS]	p-hodnota
Primárny zložený ukazovateľ	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Súčasti zloženého ukazovateľa:				
- kardiovaskulárne úmrtie	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizácia z dôvodu zhoršenia zlyhávania srdca	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 zlyhania srdca	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 zlyhávania srdca a pôvod anamnézy diabetu alebo hypertenzie.

V podskupine pacientov s HR ≥ 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 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 ukazovateli 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 ukazovateli (pomer rizika: 0,97, 95% IS [0,74; 1,28]) a v iných sekundárnych ukazovateľoch, vrátane hospitalizácie z dôvodu zhoršenia srdcového

zlyhávania (pomer rizika: 0,79, 95% IS [0,56; 1,10]) alebo úmrtia kvôli zlyhaniu srdca (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 ($p = 0,001$).

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

Pediatrická populácia

Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie bolo vykonané u 116 pediatrických pacientov (17 vo veku [6 až 12] mesiacov, 36 vo veku [1 až 3] rokov a 63 vo veku [3 až 18] rokov) s chronickým zlyhávaním srdca a dilatačnou kardiomyopatiou (DCM) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. 74 dostávalo ivabradín (pomer 2:1).

Začiatočná 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 terapeutickej 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 tomto skúšaní bol ivabradín podávaný vo forme perorálnej tekutiny alebo tablety dvakrát denne.

Nepítomnosť farmakokinetického rozdielu medzi dvomi liekovými formami sa ukázala v otvorenom randomizovanom dvojito skríženom skúšaní 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 LK sa zvýšila z 31,8% na 45,3% v M012 skupine s ivabradínom verzus z 35,4% na 42,3% v skupine s placebom. Zlepšenie v NYHA triede bolo u 37,7% pacientov v skupine s ivabradínom verzus 25,0% v skupine s placebom. Tieto zlepšenia neboli štatisticky signifikantné. Bezpečnostný profil počas jedného roka bol podobný tomu opísanému u dospelých pacientov s chronickým zlyhávaním srdca.

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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ivabradín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu *anginy pectoris*.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ivabradínom u detí vo veku od 0 do menej ako 6 mesiacov na liečbu chronického zlyhávania srdca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Za fyziologických podmienok sa ivabradín rýchlo uvoľňuje z tabliet a je veľmi ľahko 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 koncentráciou 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 pri expozícii (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Približne 70 % ivabradínu sa viaže na plazmatické bielkoviny a distribučný objem v ustálenom stave u pacientov je okolo 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia po dlhodobom podávaní odporúčenej dávky 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV=29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave je 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 prebieha cez 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 substrátov CYP3A4. Naopak, silné inhibítory a induktory môžu podstatne ovplyvniť plazmatické koncentrácie ivabradínu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ivabradín sa vylučuje s hlavným plazmatickým eliminačným polčasom 2 hodiny (70–75% AUC) 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 vylúčia nezmenené močom.

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 (≥ 65 rokov) alebo veľmi starými pacientmi (≥ 75 rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, čo súvisí s nízkym podielom renálneho klírnsu (okolo 20%) na celkovej eliminácii 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 aktívneho metabolitu približne o 20% vyššie ako u osôb s normálnou funkciou pečene. Na vyvodenie záverov u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú limitované údaje. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).
- Pediatrická populácia: Farmakokinetický profil ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým zlyhávaním srdca vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný farmakokinetike opísanej u dospelých, keď je aplikovaná titračná schéma na základe veku a váhy.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer

Analýza FK/FD pomeru ukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa plazmatickými koncentraciami ivabradínu a S 18982 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 k ivabradínu, ktoré môžu

nastat', 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 zlyhávaním srdca vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov je podobný FK/FD pomeru opísanému u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

bezvodá laktóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
butylhydroxytoluén (E321)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorná vrstva

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6 000
stearát horečnatý (E470b)
žltý oxid železitý (E172)
glycerol (E422)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

OPA/hliník/PVC hliníkové blistre; PVC/PE/PVdC-hliníkové bistre

24 mesiacov

HDPE fľaše

18 mesiacov

Po prvom otvorení fľaše je doba uchovávania 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/hliník/PVC hliníkové blistre

V baleniach po 14, 14 x 1, 28, 56, 56 x 1, 98, 112 filmom obalených tabliet.

V kalendárových baleniach po 28, 56, 98 filmom obalených tabliet.

PVC/PE/PVdC - hliníkové blistre

V baleniach po 14, 14 x 1, 56, 56 x 1, 98, 112 filmom obalených tabliet

V kalendárových baleniach po 28, 56, 98 filmom obalených tabliet

Fľaša s PP skrutkovacím uzáverom bezpečným pre deti s vysušovadlom (silikagél)

Vo veľkostiach balenia po 56, 98 a 100 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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety: 41/0509/16-S

Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety: 41/0510/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. decembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021