**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ivabradin STADA 5 mg filmom obalené tablety

Ivabradin STADA 7,5 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Ivabradin STADA 5 mg filmom obalené tablety

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

hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: 1,344 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Ivabradin STADA 7,5 mg filmom obalené tablety

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

hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: 2,016 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

Ivabradin STADA 5 mg filmom obalené tablety

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 8,7 mm, s vyrazeným „I9VB“ a deliacou ryhou na jednej strane a „5“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ivabradin STADA 7,5 mg filmom obalené tablety

Ružové, okrúhle filmom obalené tablety s priemerom približne 9,5 mm, s vyrazeným „I9VB“ a deliacou ryhou na jednej strane a „7.5“ na druhej strane.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Symptomatická liečba chronickej stabilnej anginy pectoris

Ivabradín je indikovaný na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u dospelých

s koronárnou chorobou srdca s normálnym sínusovým rytmom a srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu. Ivabradín je indikovaný:

* u dospelých neschopných tolerovať betablokátory alebo s kontraindikáciou 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 štádium NYHA 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.

Okrem toho sa má 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. 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 ošetrujúci

lekár mal skúsenosti s liečbou chronického zlyhávania srdca.

Zvyčajná odporúčaná úvodná dávka ivabradínu je 5 mg dvakrát denne. Po dvoch týždňoch liečby sa

dávka môže zvýšiť na 7,5 mg dvakrát denne, ak pokojová srdcová frekvencia je trvalo nad 60 úderov

za minútu, alebo znížiť na 2,5 mg dvakrát denne, 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 začiatočná dávka (2,5 mg dvakrát denne,

t.j. jedna polovica 5-mg tablety dvakrát denne) pred titráciou dávky nahor, ak je to nevyhnutné.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s renálnou insuficienciou a s klírensom kreatinínu nad 15 ml/min nie je potrebná žiadna

úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch s klírensom kreatinínu pod 15 ml/min nie sú k dispozícii žiadne údaje. Ivabradín sa má

preto používať v tejto populácii s opatrnosťou.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pri použití

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

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ivabradínu 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,

- Závažná hypotenzia (< 90/50 mmHg),

- Závažná hepatálna insuficiencia,

- Syndróm chorého sínusu,

- Sinoatriálna blokáda,

- Nestabilné alebo akútne zlyhávanie 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 nefazodón (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, dojčenie 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 kolísať, majú sa zvážiť

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 dyssynchróniou sa majú dôkladne sledovať.

*Použitie u pacientov s atrioventrikulárnou (AV) blokádou 2. stupňa*

Ivabradín sa pacientom s AV blokádou 2. 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 opatrnosťou u pacientov so zlyhávaním srdca štádium 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 takéto situácie.

*Zrakové funkcie*

Ivabradín ovplyvňuje funkciu sietnice. Nie sú dôkazy o toxickom účinku 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.

Opatrenia pri používaní

*Pacienti s hypotenziou*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov,

a preto sa má u týchto pacientov ivabradín používať s opatrnosťou. Ivabradín je kontraindikovaný

pacientom  s ťažkou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) (pozri časť 4.3).

*Fibrilácia predsiení – srdcové arytmie*

Nie sú žiadne dôkazy o riziku (nadmernej) bradykardie pri návrate k sínusovému rytmu, keď sa

iniciuje farmakologická kardioverzia u pacientov liečených ivabradínom. Keďže nie je k dispozícii

dostatočné množstvo údajov, neurgentná DC-kardioverzia by sa mala zvážiť 24 hodín po poslednej

dávke ivabradínu.

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

Je potrebné vyhnúť sa použitiu ivabradínu u pacientov s vrodeným syndrómom QT alebo liečených

liekmi predlžujúcimi interval QT (pozri časť 4.5). Ak je táto kombinácia nutná, je potrebné dôsledné

kardiálne monitorovanie.

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

*Pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku*

V 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*

Keďže tablety obsahujú 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 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. pimozid, ziprasidón, sertindol,

meflochín, halofantrín, pentamidín, cisaprid, intravenózny erytromycín).

Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich interval QT

s ivabradínom sa má vyhnúť, keďže predĺženie intervalu QT môže byť zhoršené 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 (slabé, 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 proteázy (nelfinavir, ritonavir) a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silné

inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili

strednú plazmatickú expozíciu ivabradínu 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 diltiazemom alebo verapamilom 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. Je preto 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 začiatočnej 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 vyžiadať 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 nasledovných 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 pivotných klinických skúšaniach fázy III boli nasledovné lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov bezpečnostného rizika: inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonisty angiotenzínu II, betablokátory, diuretiká, antagonisty aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reduktázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, kyselina acetylsalicylová a ďalšie antiagregačné liečivá.

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 k dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití ivabradínu u gravidných žien. Testy 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

Testy na zvieratách naznačujú, že sa ivabradín 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 kŕmenia svojho dieťaťa.

Fertilita

Testy 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 v 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 skúmaný v klinických skúšaniach zahŕňajúcich takmer 45 000 účastníkov.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní boli zaznamenané nasledovné nežiaduce reakcie a sú usporiadané podľa

nasledovnej frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až

< 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemôžu byť stanovené 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, obyčajne 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 | Časté | Bradykardia |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| činnosti |  | AV blokáda I. stupňa (na EKG predĺžený interval PQ) |
| Komorové extrasystoly |
| Fibrilácia predsiení |
| Menej časté | Palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly |
| Veľmi zriedkavé | AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa |
| Syndróm chorého sínusu |
| Poruchy ciev | Časté | Nekontrolovaný krvný tlak |
| Menej časté\* | Hypotenzia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Menej časté | Dýchavičnosť |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Menej časté | Nauzea |
| Zápcha |
| Hnačka |
| Bolesť brucha\* |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Menej časté\* | Angioedém |
| Vyrážka |
| Zriedkavé\* | Erytém |
| Pruritus |
| Urtikária |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Menej časté | Svalové kŕče |
| 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.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Svetelné fenomény (fosfény) boli hlásené u 14,5 % pacientov, popisované ako prechodné zvýšenie

jasu v ohraničenej oblasti zorného poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite

svetla. Fosfény môžu byť taktiež popisované ako prstenec svetla (haló), rozloženie obrazu

(stroboskopické alebo kaleidoskopické efekty), farebné jasné svetlá, alebo mnohopočetný obraz

(retinálna perzistencia). Nástup fosfénov sa vyskytuje zvyčajne počas prvých dvoch mesiacov liečby,

potom sa môžu objavovať opakovane. Zvyčajne sa zaznamenali fosfény s miernou až stredne silnou

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 závažnú 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky

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

Liečba

Závažná 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 If prúd, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v sínusovom uzle, a reguluje tým 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 podnetoch (napr. náhle zmeny intenzity svetla) spôsobuje parciálna inhibícia Ih prúdu ivabradínom svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti

príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú popisované ako prechodné zvýšenie jasu

v ohraničenej oblasti zorného poľa (pozri časť 4.8).

Farmakodynamický účinok

Hlavnou farmakodynamickou vlastnosťou ivabradínu u ľudí je špecifické zníženie srdcovej frekvencie

závislé od dávky. Analýza zníženia srdcovej frekvencie s dávkami do 20 mg dvakrát denne naznačuje

smer k plató efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom závažnej 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 ĽK) medzi 30 a 45 %) nemal ivabradín žiadny škodlivý účinok na EF ĽK.

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

skúšania zahŕňali celkom 4 111 pacientov s chronickou stabilnou *anginou pectoris,* z ktorých

2 617 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 referenčnom kontrolovanom skúšaní 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 cielenou 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 konzistentná 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 anginóznych záchvatov

o približne 70 %. Dávkovací režim ivabradínu dvakrát denne priniesol rovnakú účinnosť počas 24

hodín.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdii, v 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 1 277 pacientmi preukázal ivabradín pridávaný k amlodipínu 5 mg raz denne alebo k nifedipínu GITS 30 mg raz denne štatisticky signifikantnú aditívnu účinnosť na odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie o najmenej 3 záchvaty *anginy* *pectoris* za týždeň a/alebo predĺženie času do 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 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

signifikantným znížením dvojproduktu („rate pressure product“, 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.

Rozsiahla štúdia BEAUTIFUL (outcome study) zameraná na sledovanie 10 917 pacientov

s koronárnou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory (EF ĽK< 40 %) sa uskutočnila pridaním

k optimálnej štandardnej terapii pacientov, z ktorých 86,9 % užívalo betablokátory. Hlavné

kritérium účinnosti zahŕňalo 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 = 1 507)

nezistil žiadny bezpečnostný signál týkajúci sa úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácie pre

akútny IM alebo zlyhávania srdca (ivabradín 12,0 % verzus placebo 15,5 %, p = 0,05).

Rozsiahla štúdia SIGNIFY sa uskutočnilo u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez

klinického zlyhávania srdca (EF ĽK > 40 %) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej

terapii. Bola použitá terapeutická schéma s vyšším dávkovaním ako je schválené dávkovanie

(začiatočná dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, ak vek je ≥ 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.

Štúdia SHIFT (outcome study) bola veľká multicentrická, medzinárodná, randomizovaná dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia vykonaná u 6 505 dospelých pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca (počas ≥ 4 týždňov), štádium NYHA II až IV, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory (LVEF ≤ 35 %) a pokojovou srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu.

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

Štúdia preukázala klinicky a štatisticky 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 vplyv hlavne ukazovatele zlyhávania srdca, hospitalizácia z dôvodu zhoršenia zlyhávania srdca (absolútne riziko znížené o 4,7 %) a úmrtia v dôsledku zlyhávania srdca (absolútne riziko znížené o 1,1 %).

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

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

Zníženie primárneho ukazovateľa sa pozorovalo rovnomerne bez ohľadu na pohlavie, štádium NYHA, 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 cieľových 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 cieľovom ukazovateli (pomer rizika: 0,97, 95 % IS [0,74; 1,28]) a v iných sekundárnych cieľových ukazovateľoch, vrátane hospitalizácie z dôvodu zhoršenia zlyhávania srdca (pomer rizika: 0,79, 95 % IS [0,56; 1,10]) alebo úmrtia kvôli zlyhávaniu srdca (pomer rizika: 0,69, 95 % IS [0,31; 1,53]).

Pri poslednej zaznamenanej hodnote došlo k signifikantnému zlepšeniu v štádiu NYHA, 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 u 97 pacientov liečených ivabradínom na chronickú stabilnú *anginu pectoris* viac ako 3 roky nepreukázali údaje zozbierané počas špecifických

oftalmologických vyšetrení s cieľom zdokumentovať funkciu sústav čapíkov a tyčiniek sietnice

a vzostupnú zrakovú dráhu (t. j. elektroretinogram, statické a kinetické zrakové pole, farebné videnie,

ostrosť videnia) žiadnu toxicitu na sietnicu.

Pediatrická populácia

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia 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). 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 prispôsobená 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.

Neprítomnosť 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 ±

0,04 mg/kg dvakrát denne; 0,10 ± 0,04 mg/kg dvakrát denne a 4,1 ± 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 štádiu NYHA 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 vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu *anginy pectoris* (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u detí).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom u detí vo veku od 0 do menej ako 6 mesiacov pre liečbu chronického zlyhávania srdca (pozri časť 4.2 pre informácie o použití u detí).

**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 rovnovážnom

stave u pacientov je okolo 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia počas dlhodobého

podávania v odporučenej dávke 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 substrátov CYP3A4 alebo ich plazmatické koncentrácie. 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 Cmax) 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 klírensu (okolo 20 %) na celkovú elimináciu oboch, ivabradínu a jeho hlavného metabolitu S 18982 (pozri časť 4.2).
* Porucha funkcie pečene: u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (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 závažnou 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 telesnej hmotnosti.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) pomer

Analýza FK/FD pomeru ukázala, že sa srdcová frekvencia znižuje takmer lineárne so zvyšujúcimi sa

plazmatickými koncentráciami ivabradínu a S 18982 pre dávky do 15 – 20 mg dvakrát denne.

Pri vyšších dávkach zníženie srdcovej frekvencie už nie je proporcionálne k plazmatickým

koncentráciám ivabradínu a má tendenciu dosiahnuť plató. Vysoké expozície 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

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

blízkych 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 aktivovanými *I*h prúdmi v sietnici, ktoré sú veľmi podobné s If

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 tablety*

betacyklodextrín

mikrokryštalická celulóza

kroskarmelóza, sodná soľ

stearát horečnatý

*Filmový obal*

Hypromelóza (HPMC 2 910)

laktóza, monohydrát

oxid titaničitý (E171)

makrogol 4 000

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC/hliníkové alebo hliníkovo/hliníkové blistre balené v papierových škatuľkách obsahujúcich 14, 28, 28 (vzorkové balenie), 56, 98, 100 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Ivabradin STADA 5 mg: 41/0016/17-S

Ivabradin STADA 7,5 mg: 41/0017/17-S

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

Dátum prvej registrácie: 14. februára 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2020