

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Bixebra 5 mg filmom obalené tablety  
Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Bixebra 5 mg filmom obalené tablety

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

#### Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety

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

#### Pomocná látka so známym účinkom:

##### Bixebra 5 mg filmom obalené tablety

Každá 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 45,36 mg laktózy.

##### Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety

Každá 7,5 mg filmom obalená tableta obsahuje 68,04 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

#### Bixebra 5 mg filmom obalené tablety

Bledé, ružovooranžové, mierne bikonvexné filmom obalené tablety obdĺžnikového tvaru s deliacou ryhou na jednej strane, s rozmermi 8 mm x 4,5 mm.  
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety

Bledé, ružovooranžové, okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami, s priemerom 7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba chronickej stabilnej angíny pectoris

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

- dospelým, ktorí netolerujú betablokátory alebo s kontraindikáciou pre použitie betablokátorov
- alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátora.

Liečba chronického srdcového zlyhávania

Ivabradín je indikovaný pri chronickom srdcovom zlyhávaní NYHA trieda II až IV so systolicou

dysfunkciou, u pacientov so sínusovým rytmom, u ktorých je srdcová frekvencia  $\geq 75$  úderov za minútu, v kombinácii so štandardnou liečbou vrátane liečby betablokátorom, alebo ak je liečba betablokátorom 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 angíny 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 zväziť prerušenie liečby, ak je symptomatická odpoveď nedostatočná a ak 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 má pacient 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 je pokojová srdcová frekvencia trvale nad 60 úderov/minútu, alebo znížiť na 2,5 mg dvakrát denne (jedna polovica 5 mg tablety dvakrát denne), ak je pokojová srdcová frekvencia trvale pod 50 úderov/minútu, alebo v prípade príznakov spojených s bradykardiou ako závraty, únava alebo hypotenzia.

Ak je srdcová frekvencia medzi 50 a 60 úderov/minútu, dávka 5 mg dvakrát denne má byť zachovaná.

Ak sa počas liečby srdcová frekvencia znižuje trvale pod 50 úderov/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 trvale nad 60 úderov/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 ostáva stále pod 50 úderov za minútu, alebo ak príznaky bradykardie pretrvávajú (pozri časť 4.4).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ivabradínu pre liečbu chronického 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 pre dávkovanie.

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pokojová srdcová frekvencia menej ako 70 úderov za minútu pred liečbou.
- Kardiogénny šok.
- Akútny infarkt myokardu.
- Závažná hypotenzia (< 90/50 mmHg).
- Závažná hepatálna insuficiencia.
- Syndróm chorého sínusu.
- Sinoatriálna blokáda.
- Nestabilné alebo akútne srdcové zlyhanie.
- Závislosť od kardiostimulátora (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom).
- Nestabilná angína pectoris.
- AV blokáda III. stupňa.
- Kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itrakonazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín *per os*, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a 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 angínou pectoris*

Ivabradín je indikovaný iba na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej angíny pectoris, pretože ivabradín nemá priaznivý vplyv na kardiovaskulárne výsledky (napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárna smrť) (pozri časť 5.1).

#### *Meranie srdcovej frekvencie*

Vzhľadom na to, že srdcová frekvencia môže v priebehu času značne kolísat, majú sa zväžiť

opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie pri stanovovaní pokojovej srdcovej frekvencie pred začatím liečby ivabradínom a u pacientov liečených ivabradínom, u ktorých sa zvažuje titrácia. To sa týka aj pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou, najmä ak sa srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu, alebo po znížení dávky (pozri časť 4.2).

#### *Srdcové arytmie*

Ivabradín nie je účinný v liečbe alebo prevencii srdcových arytmií a pravdepodobne stráca svoju účinnosť, keď vznikne tachyarytmia (napr. komorová alebo supraventrikulárna tachykardia). Ivabradín sa preto neodporúča u pacientov s predsieňovou fibriláciou alebo inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla.

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

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

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

Pacienti s chronickým zlyhávaním srdca s poruchami intraventrikulárneho vedenia (blokáda ľavého ramienka, blokáda pravého ramienka) a ventrikulárnou dyssynchróniou sa majú dôkladne sledovať.

#### *Použitie u pacientov s AV blokádou II. stupňa*

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

#### *Použitie u pacientov s nízkou srdcovou frekvenciou*

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

Ak počas liečby pokojová srdcová frekvencia stále klesá pod 50 úderov/min, alebo má pacient príznaky spojené s bradykardiou ako sú 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 srdcové zlyhanie stabilné. Ivabradín sa má používať s opatrnosťou u pacientov so zlyhávaním srdca triedy IV podľa funkčnej klasifikácie NYHA vzhľadom na obmedzené množstvo údajov v tejto populácii.

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

## Opatrenia pri používaní

### *Pacienti s hypotenziou*

U pacientov s miernou až stredne závažnou hypotenziou je dostupné obmedzené množstvo údajov, a preto sa má u týchto pacientov ivabradín používať s opatrnosťou. Ivabradín je kontraindikovaný u pacientov 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 sa má zväžiť 24 hodín po poslednej dávke ivabradínu.

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

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

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

### *Pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku*

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

### *Pomocné látky*

Bixebra obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakodynamické interakcie

#### *Súbežné použitie sa neodporúča*

Lieky predlžujúce QT interval

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

Súbežnému použitiu kardiovaskulárnych aj nekardiovaskulárnych liekov predlžujúcich QT interval s ivabradínom sa treba vyhnúť, pretože predĺženie QT intervalu môže byť zhoršené poklesom 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 QT intervalu, 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 podliehajú interakciám s ivabradínom a ovplyvňujú jeho metabolizmus a farmakokinetiku v klinicky významnej miere. 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 nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.3). Silné inhibítory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jedenkrát denne) a josamycín (1 g dvakrát denne) zvýšili priemernú 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 liečivami znižujúcimi srdcovú frekvenciu diltiazemom alebo verapamilom viedla k zvýšeniu expozície ivabradínu (2- až 3-násobné zvýšenie v AUC) a k dodatočnému zníženiu srdcovej frekvencie o 5 úderov/min. Súbežné použitie ivabradínu s týmito liekmi je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Súbežné použitie sa neodporúča*

Grapefruitová šťava: expozícia ivabradínu sa dvojnásobne zvýšila po súbežnom podaní grapefruitovej šťavy. Konzumácii grapefruitovej šťavy je preto potrebné sa vyhnúť.

#### *Súbežné použitie so zvýšenou opatrnosťou*

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

#### *Iné súbežné použitie*

Špecifické štúdie liekových interakcií nepreukázali klinicky významný účinok nasledujúcich liekov na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradínu: inhibítory protónovej pumpy (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibítory HMG CoA reductázy (simvastatín), dihydropyridínové blokátory vápnikových 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 štúdiách III. fázy boli nasledujúce lieky bežne kombinované s ivabradínom bez dôkazov týkajúcich sa bezpečnosti: inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonisti angiotenzínu II, betablokátory, diuretiká, antagonisti aldosterónu, krátkodobo a dlhodobo pôsobiace nitráty, inhibítory HMG CoA reductázy, fibráty, inhibítory protónovej pumpy, perorálne antidiabetiká, 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

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

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

#### Fertilita

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

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

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

Ivabradín nemá žiadny vplyv na schopnosť obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií boli zaznamenané nasledujúce nežiaduce reakcie a sú usporiadané podľa nasledujúcej frekvencie:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ );
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
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 činnosti	časté	bradykardia
		AV blokáda 1. stupňa (na EKG predĺžený PQ interval)
		komorové extrasystoly
	fibrilácia predsiení	
menej časté	palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly	
veľmi zriedkavé	AV blokáda 2. stupňa, AV blokáda 3. stupňa syndróm chorého sínusu	
Poruchy ciev	časté	nekontrolovaný krvný tlak
	menej časté*	hypotenzia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	nauzea
		zápcha
		hnačka
		bolesť brucha*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté*	angioedém
		vyrážka
	zriedkavé*	erytém
		pruritus urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové spazmy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté*	asténia, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		únava, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	celková nevoľnosť, pravdepodobne súvisiaca s bradykardiou
		zvýšená hladina kreatinínu v krvi predĺžený QT interval 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, opisované ako prechodné zvýšenie jasú v ohraničenej oblasti zrakového poľa. Zvyčajne sú vyvolávané náhlymi zmenami v intenzite svetla. Fosfény môžu byť tiež opisované ako prstenec svetla (halo), 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. Vo všeobecnosti boli hlásené fosfény s miernou až strednou 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 úderov/min.

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby



hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 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 so slabou hemodynamickou toleranciou sa má zvažiť symptomatická liečba zahŕňajúca intravenózne podanie beta-sympatomimetika ako je izoprenalín. Ak je to nutné, môže byť zavedená dočasná elektrická stimulácia srdca.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

Kardiálne účinky sú špecifické pre sínusový uzol bez vplyvu na intraatriálne, atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy, alebo bez vplyvu na kontraktilitu myokardu alebo repolarizáciu komôr.

Ivabradín môže tiež súčasne pôsobiť na  $I_h$  prúd v sietnici, ktorý sa veľmi podobá na srdcový  $I_f$  prúd. Podieľa sa na dočasnej zmene rozlišovacej schopnosti zrakového systému skrátením odpovede sietnice na jasné svetelné podnety. Pri určitých vyvolávajúcich okolnostiach (napr. náhle zmeny intenzity svetla) spôsobuje parciálna inhibícia  $I_h$  prúdu ivabradínom svetelné fenomény, ktoré môžu pacienti príležitostne vnímať. Svetelné fenomény (fosfény) sú opisované 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 plató efektu, ktorý je v zhode so zníženým rizikom závažnej bradykardie pod 40 úderov/min (pozri časť 4.8).

Pri zvyčajných odporúčaných 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 negatívne inotropný účinok) alebo komorovú repolarizáciu:

- v klinických elektrofyziologických štúdiách nemal ivabradín žiadny účinok na atrioventrikulárne alebo intraventrikulárne prevodové časy alebo korigované QT intervaly;
- 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 skúšaníach (tri verzus placebo, jedna verzus atenolol a jedna verzus amlodipín). Tieto štúdie zahŕňali celkom 4 111 pacientov s chronickou stabilnou angínou 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. Obzvlášť bol stanovený aditívny účinok dávky nad 5 mg dvakrát denne v referenčnej kontrolovanej štúdií verzus atenolol: celkové trvanie záťaže v dobe minimálneho účinku lieku sa predĺžilo o takmer 1 minútu po jednom mesiaci liečby s dávkou 5 mg dvakrát denne a ďalej sa zlepšilo o takmer 25 sekúnd po ďalšom 3-mesačnom období s cieľovou titráciou na 7,5 mg dvakrát denne. V tejto štúdií boli potvrdené antianginózne a antiischemické prínosy ivabradínu u pacientov vo veku 65 rokov alebo viac. Účinnosť dávky 5 mg a 7,5 mg dvakrát denne bola medzi jednotlivými štúdiami na parametre záťažového testu konzistentná (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 miery výskytu anginózných záchvatov o približne 70 %. Dávkovací režim ivabradínu dvakrát denne poskytol rovnakú účinnosť počas 24 hodín.

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

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

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií 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 v odpovedi na liečbu (definovaná ako pokles o najmenej 3 záchvaty angíny pectoris za týždeň a/alebo predĺženie času do depresie segmentu ST o 1 mm o najmenej 60 s počas záťažového testu), v čase 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 čase najnižšieho účinku lieku, zatiaľ čo aditívna účinnosť bola preukázaná v čase maximálneho účinku lieku (3-4 hodiny po perorálnom užití ivabradínu).

Účinnosť ivabradínu bola plne zachovaná počas 3- alebo 4-mesačných období liečby v skúšaníach zameraných na účinnosť. Neexistuje žiadny dôkaz farmakologickej tolerancie (straty účinnosti) vyvíjajúcej sa počas liečby, ani „rebound“ fenoménu po náhlom vysadení liečby. Antianginózne a antiischemické účinky ivabradínu sa spájajú so znížením srdcovej frekvencie závislým od dávky a so signifikantným znížením hodnoty kombinovaného výsledku frekvencie a tlaku (srdcová frekvencia x systolický tlak krvi) v pokoji a počas záťaže. Účinky na krvný tlak a periférnu cievnu rezistenciu boli menšie a klinicky nevýznamné.

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

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

Rozsiahla štúdia BEAUTIFUL (outcome study), sledujúca 10 917 pacientov s koronárnou chorobou srdca a dysfunkciou ľavej komory (EF LK < 40 %), sa uskutočnila pridaním k optimálnej štandardnej liečbe pacientov, z ktorých 86,9 % užívalo betablokátory. Hlavným kritériom účinnosti bol kombinovaný ukazovateľ zahŕňajúci úmrtie z kardiovaskulárných príčin, hospitalizáciu pre akútny IM alebo hospitalizáciu pre nový výskyt zlyhávania srdca alebo jeho zhoršenie. Štúdia nepreukázala rozdiel v miere primárneho kombinovaného ukazovateľa v skupine s ivabradínom v porovnaní s placebo skupinou (relatívne riziko ivabradín : placebo 1,00; p = 0,945).

V *post-hoc* podskupine pacientov so symptomatickou angínou pectoris sa pri randomizácii (n = 1 507) nezistil žiadny bezpečnostný signál týkajúci sa úmrtia z kardiovaskulárných príčin, hospitalizácie pre akútny IM alebo zlyhávania srdca (ivabradín 12,0 % verzus placebo 15,5 %, p = 0,05).

Rozsiahla štúdia SIGNIFY sa uskutočnila u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca a bez klinického zlyhania 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 pri veku  $\geq 75$  rokov) a titrácia až do 10 mg dvakrát denne). Hlavné kritérium účinnosti bol zložený ukazovateľ 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 angínou pectoris CCS (klasifikácia Kanadskej kardiovaskulárnej spoločnosti) 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  $\geq I$  ( $n = 14\,286$ ) (relatívne riziko ivabradín/placebo 1,11,  $p = 0,110$ ).

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

Štúdia SHIFT (outcome trial) bola veľká multicentrická, medzinárodná, randomizovaná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia vykonaná u 6 505 dospelých pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca (počas  $\geq 4$  týždňov), triedy II až IV podľa NYHA, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory ( $EF_{LK} \leq 35\%$ ) a pokojovou srdcovou frekvenciou  $\geq 70$  úderov/min.

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

Štúdia preukázala klinicky a štatisticky signifikantné zníženie relatívneho rizika o 18 % v primárnom zloženom ukazovateli kardiovaskulárnej mortality a hospitalizácie pre zhoršenie zlyhávanie 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 najmä ukazovatele zlyhávanie srdca, hospitalizácia pre zhoršenie srdcového zlyhávanie (absolútne riziko znížené o 4,7 %) a úmrtia v dôsledku zlyhávanie srdca (absolútne riziko znížené o 1,1 %).

Účinnosť 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	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Komponenty zloženého ukazovateľa:				
- kardiovaskulárne úmrtie	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizácia z dôvodu zhoršenia	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Iné sekundárne cieľové ukazovatele:				
- úmrtia zo všetkých príčin	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- úmrtie z dôvodu zlyhávanie 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 cieľového ukazovateľa sa pozorovalo rovnomerne bez ohľadu na pohlavie, NYHA triedu, ischemickú alebo neischemickú etiológiu zlyhávanie srdca a pôvod anamnézy diabetu alebo hypertenzie.

V podskupine pacientov s  $HR \geq 75$  úderov za minútu ( $n = 4\,150$ ) sa pozorovalo väčšie zníženie

v primárnom zloženom cieľovom 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 cieľovom ukazovateli v celkovej skupine pacientov užívajúcich betablokátory (pomer rizika: 0,85, 95 % IS [0,76; 0,94]). V podskupine pacientov s  $HR \geq 75$  úderov za minútu a liečených odporúčanou cieľovou dávkou betablokátora sa nepozoroval štatisticky 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 následkom zlyhávania srdca (pomer rizika: 0,69, 95 % IS [0,31; 1,53]).

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

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdiu u 97 pacientov liečených ivabradínom na chronickú stabilnú angínu pectoris viac ako 3 roky, 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) nepreukázali žiadnu toxicitu na sietnicu.

#### Pediatrická populácia

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia bola vykonaná u 116 pediatrických pacientov (17 vo veku 6–12 mesiacov, 36 vo veku 1–3 rokov a 63 vo veku 3–18 rokov) s chronickým zlyhávaním srdca a dilatačnou kardiomyopatiou (DCM) pridaním sledovanej liečby k optimálnej štandardnej terapii. 74 dostávalo ivabradín (pomer 2:1). Začiatková dávka bola 0,02 mg/kg dvakrát denne vo vekovej podskupine 6–12 mesiacov; 0,05 mg/kg, dvakrát denne u 1–3 ročných a 3–18 ročných <40 kg; a 2,5 mg dvakrát denne u 3–18 ročných a  $\geq 40$  kg. Dávka bola jednotlivo prispôsobená v závislosti od terapeuticko-odpovede s maximálnymi dávkami 0,2 mg/kg dvakrát denne; 0,3 mg/kg dvakrát denne a 15 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. V tejto štúdiu bol ivabradín podávaný vo forme perorálnej tekutiny alebo tablety dvakrát denne. Neprítomnosť farmakokinetického rozdielu medzi dvomi formami sa ukázala v otvorenej randomizovanej dvojito skríženej štúdiu u 24 dospelých zdravých dobrovoľníkov. 20 % zníženie srdcovej frekvencie, bez bradykardie, bolo dosiahnuté u 69,9 % pacientov v skupine s ivabradínom verzus 12,2 % v skupine s placebom počas doby titrácie 2 až 8 týždňov (pomer šanci:  $E=17,24$ ; 95 % IS [5,91 ; 50,30]).

Priemerné dávky ivabradínu umožňujúce dosiahnuť 20 % zníženie srdcovej frekvencie boli  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg dvakrát denne;  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg dvakrát denne a  $4,1 \pm 2,2$  mg dvakrát denne vo vekových podskupinách 1–3 rokov, 3–18 rokov a <40 kg a 3–18 rokov a  $\geq 40$  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 vývoj ako aj dlhodobá účinnosť terapie ivabradínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality neboli skúmané.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinností predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ivabradín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu angíny pectoris.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinností predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ivabradín u detí od 0 do menej ako 6 mesiacov pre liečbu chronického zlyhávania srdca.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpcia a biologická dostupnosť

Ivabradín sa rýchlo a takmer úplne absorbuje po perorálnom podaní nalačno s maximálnou plazmatickou hladinou dosahovanou približne po 1 hodine. 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 inter-individuálna variabilita v expozícii (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Ivabradín je viazaný na plazmatické bielkoviny v približne 70 % a distribučný objem je v rovnovážnom stave u pacientov blízko k 100 l. Maximálna plazmatická koncentrácia po dlhodobom podávaní odporúčanej dávky 5 mg dvakrát denne je 22 ng/ml (CV = 29 %). Priemerná plazmatická koncentrácia je v rovnovážnom stave 10 ng/ml (CV = 38 %).

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

### Osobitné skupiny pacientov

- Starší ľudia: neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely (AUC a  $C_{max}$ ) medzi staršími pacientmi ( $\geq 65$  rokov) alebo veľmi starými pacientmi ( $\geq 75$  rokov) a celkovou populáciou (pozri časť 4.2).
- Porucha funkcie obličiek: vplyv poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradínu je minimálny, čo súvisí s nízkym podielom renálneho klírnsu (okolo 20 %) na 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 neviazané AUC ivabradínu a jeho 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 nie sú dostačujúce údaje. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 4.3).
- Pediatricka populácia: Farmakokinetický profil ivabradínu u pediatrických pacientov s chronickým zlyhávaním srdca vo veku od 6 mesiacov až do menej ako 18 rokov je podobný farmakokinetike opísanej u dospelých pri aplikácii titračnej schémy 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 koncentráciam 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 pri vystavení účinkom dávok blízkych terapeutickým, bol vyšší výskyt plodov so srdcovými defektmi u potkanov a nízky počet plodov s ektrodaktýliou u králikov.

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

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

### Hodnotenie enviromentálneho rizika (ERA)

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

maltodextrín  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý  
stearát horečnatý (E 470 B)  
hypromelóza 3 cP

#### *Filmotvorná vrstva*

hypromelóza 6 cP  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
propylénglykol  
žltý oxid železitý (E172)  
červený 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**

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 a 180 filmom obalených tabliet, v škatuľke.

Perforované jednodávkové blistre (OPA/Alu/PVC//Alu fólia): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1, 112 × 1 a 180 × 1 filmom obalená tableta, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Bixebra 5 mg filmom obalené tablety: 41/0379/16-S

Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety: 41/0380/16-S

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

Dátum prvej registrácie: 4. augusta 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Október 2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.