

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bixebra 5 mg potahované tablety
Bixebra 7,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bixebra 5 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje ivabradinum 5 mg (což odpovídá ivabradini hydrochloridum 5,390 mg).

Bixebra 7,5 mg

Jedna potahovaná tableta obsahuje ivabradinum 7,5 mg (což odpovídá ivabradini hydrochloridum 8,085 mg).

Pomocná látka se známým účinkem

Bixebra 5 mg

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 45,36 mg laktosy.

Bixebra 7,5 mg

Jedna 7,5mg potahovaná tableta obsahuje 68,04 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bixebra 5 mg

Světle narůžověle oranžové, obdélníkové, mírně bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně, o rozměrech 8 mm × 4,5 mm. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Bixebra 7,5 mg

Světle narůžověle oranžové, kulaté, mírně bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami, o průměru 7 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris.

Ivabradin je indikován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ischemickou chorobou srdeční s normálním sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min.

Ivabradin je indikován:

- u dospělých, u kterých nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány beta-blokátory
- nebo v kombinaci s beta-blokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou beta-blokátoru.

Léčba chronického srdečního selhání

Ivabradin je indikován u chronického srdečního selhání třídy NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u dospělých pacientů se sinusovým rytmem, jejichž srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se

standardní terapií včetně léčby beta-blokátory, nebo pokud je léčba beta-blokátory kontraindikována nebo netolerována (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro různé dávky jsou dostupné potahované tablety obsahující 5 mg a 7,5 mg ivabradinu.

Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris

Doporučuje se, aby rozhodnutí o zahájení nebo titraci léčby bylo provedeno na základě dostupných opakovaných měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantního 24hodinového monitorování.

U pacientů ve věku do 75 let nemá úvodní dávka ivabradinu překročit 5 mg dvakrát denně. Pokud je pacient nadále symptomatický, dobře toleruje úvodní dávku a klidová srdeční frekvence zůstává vyšší než 60 tepů za minutu, po třech až čtyřech týdnech léčby je možno dávku zvýšit na následující vyšší dávku u pacientů léčených 2,5 mg dvakrát denně nebo 5 mg dvakrát denně. Udržovací dávka nemá překročit 7,5 mg dvakrát denně.

Pokud do 3 měsíců od zahájení léčby nedojde ke zlepšení symptomů anginy pectoris, léčba ivabradinem má být ukončena.

Kromě toho má být ukončení léčby zváženo, pokud je dosaženo pouze omezené symptomatické odpovědi a pokud nedojde ke klinicky relevantnímu poklesu klidové srdeční frekvence během tří měsíců.

Pokud se během léčby tepová frekvence v klidu sníží pod 50 tepů za minutu nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii jako závrať, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů až na nejnižší dávku 2,5 mg dvakrát denně (půl 5mg tablety dvakrát denně). Po snížení dávky je třeba monitorovat srdeční frekvenci (viz bod 4.4). Pokud i po snížení dávky zůstává srdeční frekvence nižší než 50 tepů za minutu nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie, léčba musí být ukončena.

Léčba chronického srdečního selhání

Léčba musí být zahájena pouze u pacientů se stabilním srdečním selháním. Doporučuje se, aby ošetřující lékař měl zkušenosti s léčbou chronického srdečního selhání.

Obvyklá doporučená úvodní dávka ivabradinu je 5 mg dvakrát denně. Po dvou týdnech léčby může být dávka zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně, pokud je klidová srdeční frekvence trvale vyšší než 60 tepů/min nebo snížena na 2,5 mg dvakrát denně (polovina 5mg tablety dvakrát denně), pokud je klidová srdeční frekvence trvale nižší než 50 tepů/min, nebo při výskytu symptomů vztahujících se k bradykardii jako závrať, únava nebo hypotenze. Je-li srdeční frekvence mezi 50 až 60 tepy/min, má být udržována dávka 5 mg dvakrát denně.

Pokud se v průběhu léčby srdeční frekvence trvale sníží pod 50 tepů/min v klidu nebo pacient zaznamená symptomy vztahující se k bradykardii, dávka musí být snížena na nejbližší nižší dávku u pacientů užívajících 7,5 mg dvakrát denně nebo 5 mg dvakrát denně. Pokud se srdeční frekvence trvale zvýší nad 60 tepů za minutu v klidu, dávka může být zvýšena na nejbližší vyšší dávku u pacientů užívajících 2,5 mg dvakrát denně nebo 5 mg dvakrát denně.

Léčba musí být ukončena, pokud srdeční frekvence zůstává nižší než 50 tepů/min nebo přetrvávají symptomy bradykardie (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů ve věku 75 let nebo více má být zvážena nižší úvodní dávka (2,5 mg dvakrát denně, tj. půl 5mg tablety dvakrát denně), před titrací dávky, pokud je to nezbytné.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin a clearance kreatininu nad 15 ml/min není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Údaje od pacientů s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min nejsou k dispozici. Ivabradin proto má být

u této skupiny pacientů používán s opatrností.

Porucha funkce jater

U mírné poruchy funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater má být ivabradin užíván s opatrností. Použití ivabradinu je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, jelikož u této skupiny pacientů nebyl studován a lze očekávat velké zvýšení systémové expozice (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ivabradinu v léčbě chronického srdečního selhání u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje týkající se léčby chronického srdečního selhání jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se symptomatické léčby chronické stabilní anginy pectoris.

Způsob podání

Tablety se užívají dvakrát denně perorálně, tj. jedna tableta ráno a jedna tableta večer, během jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Klidová srdeční frekvence před léčbou pod 70 tepů za minutu.
- Kardiogenní šok.
- Akutní infarkt myokardu.
- Těžká hypotenze (< 90/50 mmHg).
- Těžká porucha funkce jater.
- Sick sinus syndrom.
- Sino-atriální blokáda.
- Nestabilní nebo akutní srdeční selhání.
- Závislost na kardiostimulátoru (srdeční frekvence udávaná výhradně kardiostimulátorem).
- Nestabilní angina pectoris.
- AV blokáda 3. stupně.
- Kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4 jako azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin per os, josamycin, telithromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon (viz body 4.5 a 5.2).
- Kombinace s verapamilem nebo diltiazemem, což jsou středně silné inhibitory CYP3A4 snižující srdeční frekvenci (viz bod 4.5).
- Těhotenství, kojení a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Nedostatečný přínos na klinické výsledky u pacientů se symptomatickou chronickou stabilní anginou pectoris

Ivabradin je indikován pouze k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris, protože nemá příznivý vliv na kardiovaskulární výsledky, např. infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí (viz bod 5.1).

Měření srdeční frekvence

Jelikož srdeční frekvence může mít významné výkyvy v průběhu času, je třeba zvážit opakované měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantní 24hodinové monitorování při stanovování klidové srdeční frekvence před zahájením léčby ivabradinem a u pacientů již léčených ivabradinem, u nichž se uvažuje

o titraci dávky. Platí to i pro pacienty s nízkou srdeční frekvencí, zejména pokud srdeční frekvence klesne pod 50 tepů za minutu, nebo po snížení dávky (viz bod 4.2).

Srdeční arytmie

Ivabradin není účinný v léčbě nebo prevenci srdečních arytmií a pravděpodobně ztrácí svou účinnost, pokud se objeví tachyarytmie (např. ventrikulární nebo supraventrikulární tachykardie). Ivabradin tedy není doporučován u pacientů s fibrilací síní nebo jinými srdečními arytmiemi, které zasahují do funkce sinusového uzlu.

U pacientů léčených ivabradinem je riziko vzniku fibrilace síní vyšší (viz bod 4.8). Fibrilace síní byla častější u pacientů, kteří současně užívali amiodaron nebo silná antiarytmika třídy I. Doporučuje se pravidelně klinicky monitorovat pacienty léčené ivabradinem ohledně výskytu fibrilace síní (trvalé nebo paroxysmální), což má také zahrnovat monitoring EKG, pokud je klinicky indikováno (např. v případě obnovení anginy pectoris, palpitací, nepravidelného pulsu).

Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích fibrilace síní a mají být poučeni, aby při jejich výskytu kontaktovali svého lékaře.

Pokud se během léčby objeví fibrilace síní, je třeba pečlivě přehodnotit poměr přínosů a rizik při pokračování léčby ivabradinem.

Pacienti s chronickým srdečním selháním s poruchami intraventrikulárního vedení (blokádá levého Tawarova raménka, blokádá pravého Tawarova raménka) a komorovou dyssynchronií mají být pečlivě sledováni.

Použití u pacientů s AV blokádou 2. stupně

Ivabradin není doporučován u pacientů s AV blokádou 2. stupně.

Použití u pacientů s nízkou srdeční frekvencí

Léčba ivabradinem nesmí být zahajována u pacientů s klidovou srdeční frekvencí před léčbou pod 70 tepů za minutu (viz bod 4.3).

Pokud se během léčby srdeční frekvence v klidu trvale sníží pod 50 tepů za minutu nebo se u pacienta objeví symptomy vztahující se k bradykardii jako závrať, únava nebo hypotenze, dávka musí být titrována směrem dolů a pokud přetrvává srdeční frekvence nižší než 50 tepů za minutu nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie, léčba musí být ukončena (viz bod 4.2).

Kombinace s blokátory kalciových kanálů

Současné podávání ivabradinu s blokátory kalciového kanálu snižujícími srdeční frekvenci jako verapamil nebo diltiazem je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5). Při kombinaci ivabradinu s nitráty a blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu jako amlodipin nebyly zjištěny problémy týkající se bezpečnosti. Účinnost ivabradinu navíc v kombinaci s blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Chronické srdeční selhání

Pro zvážení léčby ivabradinem musí být srdeční selhání stabilní. Ivabradin musí být používán s opatrností u pacientů se srdečním selháním s funkční klasifikací NYHA IV vzhledem k omezenému množství údajů u této populace pacientů.

Cévní mozková příhoda

Použití ivabradinu se nedoporučuje bezprostředně po cévní mozkové příhodě, protože nejsou k dispozici údaje týkající se těchto situací.

Vizuální funkce

Ivabradin ovlivňuje retinální funkci. Nebyl zaznamenán toxický účinek dlouhodobé léčby ivabradinem na retinu (viz bod 5.1). Pokud se objeví jakékoli neočekávané zhoršení vizuální funkce, má být zvaženo ukončení léčby. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů s onemocněním retinitis pigmentosa.

Pacienti s hypotenzí

Údaje u pacientů s mírnou až středně těžkou hypotenzí jsou omezené a ivabradin proto má být u těchto pacientů používán s opatrností. Ivabradin je kontraindikován u pacientů s těžkou hypotenzí (krevní tlak

< 90/50 mmHg) (viz bod 4.3).

Fibrilace síní - srdeční arytmie

Pokud je u pacientů léčených ivabradinem zahajována farmakologická kardioverze, nebylo prokázáno riziko (nadměrné) bradykardie při návratu k sinusovému rytmu. Nicméně vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici dostatečné údaje, neurgentní DC-kardioverze má být zvažována 24 hodin po poslední dávce ivabradinu.

Použití u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval

Ivabradin nemá být použit u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT nebo léčených přípravky prodlužujícími QT interval (viz bod 4.5). Pokud se taková kombinace jeví jako nezbytná, je potřeba pečlivě sledovat srdeční funkce.

Snížení srdeční frekvence způsobené ivabradinem může vyvolat prodloužení intervalu QT, což může způsobit závažné arytmie, zvláště *torsade de pointes*.

Hypertonici vyžadující změnu léčby krevního tlaku

Pokud u pacientů s chronickým srdečním selháním léčených ivabradinem dochází ke změně léčby, je třeba monitorovat krevní tlak ve vhodném intervalu (viz bod 4.8).

Pomocné látky

Přípravek Bixebra obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Nedoporučené současné použití

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

- Kardiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. chinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Nekardiovaskulární léčivé přípravky prodlužující QT interval (např. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflochin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenózní erythromycin).

Současnému podávání kardiovaskulárních a nekardiovaskulárních léčivých přípravků prodlužujících QT interval a ivabradinu je třeba se vyhnout, protože prodloužení QT intervalu může být znovu vyvoláno snížením srdeční frekvence. Pokud se taková kombinace jeví jako nezbytná, je třeba pečlivě sledovat srdeční funkce (viz bod 4.4).

Opatrnost při současném použití

Diuretika snižující hladinu draslíku (thiazidová diuretika a kličková diuretika):

Hypokalemie může zvyšovat riziko vzniku arytmii. Protože ivabradin může způsobit bradykardii, následná kombinace hypokalemie a bradykardie je predisponujícím faktorem vzniku závažných arytmii zvláště u pacientů se syndromem dlouhého QT, vrozeným nebo vyvolaným.

Farmakokinetické interakce

Ivabradin je metabolizován pouze prostřednictvím CYP3A4 a je velmi slabým inhibitorem tohoto cytochromu. U ivabradinu bylo prokázáno, že nemá vliv na metabolismus a plazmatické koncentrace jiných substrátů CYP3A4 (mírných, středně silných a silných inhibitorů). Inhibitory a induktory CYP3A4 mohou vést k interakci s ivabradinem a ovlivňovat jeho metabolismus a farmakokinetiku v klinicky významném rozsahu. Studie lékových interakcí prokázaly, že inhibitory CYP3A4 zvyšují plazmatické koncentrace ivabradinu, zatímco induktory je snižují. Zvýšené plazmatické koncentrace ivabradinu mohou být spojeny s rizikem nadměrné bradykardie (viz bod 4.4).

Kontraindikace současného použití

Silné inhibitory CYP3A4

Současné použití silných inhibitorů CYP3A4 jako azolová antimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolidová antibiotika (klarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), inhibitory HIV proteáz (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon je kontraindikováno (viz bod 4.3). Silné inhibitory CYP3A4 ketokonazol (200 mg jednou denně) a josamycin (1 g dvakrát denně) zvýšily průměrnou plazmatickou expozici ivabradinu 7 až 8násobně.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Specifické studie interakcí na zdravých dobrovolnících a pacientech prokázaly, že kombinace ivabradinu s látkami snižujícími srdeční frekvenci diltiazemem nebo verapamilem vedla ke zvýšení expozice ivabradinu (2 až 3násobné zvýšení AUC) a dalšímu snížení srdeční frekvence o 5 tepů za minutu. Současné použití ivabradinu s těmito léčivými přípravky je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Nedoporučené současné používání

Expozice ivabradinu byla dvojnásobně zvýšena po současném podání s grapefruitovou šťávou. Proto je třeba se vyvarovat konzumace grapefruitové šťávy.

Opatrnost při současném použití

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné použití ivabradinu s dalšími středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol) může být zváženo při zahájení dávkou 2,5 mg dvakrát denně a pokud je klidová srdeční frekvence nad 70 tepů za minutu, se sledováním srdeční frekvence.

Induktory CYP3A4

Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, barbituráty, fenytoin, *Hypericum perforatum* [třezalka tečkovaná]) mohou snížit expozici ivabradinu a jeho účinnost. Současné použití léčivých přípravků indukujících CYP3A4 může vyžadovat úpravu dávek ivabradinu. Bylo prokázáno, že kombinace ivabradinu 10 mg dvakrát denně s třezalkou tečkovanou snižuje AUC ivabradinu o polovinu. Používání třezalky tečkované má být během léčby ivabradinem omezeno.

Další současné použití

Specifické studie lékových interakcí neprokázaly klinicky významné účinky následujících léčivých přípravků na farmakokinetiku a farmakodynamiku ivabradinu: inhibitory protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitory HMG-CoA reduktázy (simvastatin), blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu (amlodipin, lacidipin), digoxin a warfarin. Navíc nebyl pozorován klinicky významný účinek ivabradinu na farmakokinetiku simvastatinu, amlodipinu, lacidipinu, na farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxinu, warfarinu ani na farmakodynamiku kyseliny acetylsalicylové.

V pilotních klinických studiích fáze III byly následující léčivé přípravky rutinně kombinovány s ivabradinem, aniž by byla ovlivněna bezpečnost: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, antagonisté angiotenzinu II, beta-blokátory, diuretika, antagonisté aldosteronu, krátkodobě a dlouhodobě působící nitráty, inhibitory HMG-CoA reduktázy, fibráty, inhibitory protonové pumpy, perorální antidiabetika, kyselina acetylsalicylová a ostatní antiagregancia.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají používat během léčby vhodnou antikoncepci (viz bod 4.3).

Těhotenství

Údaje o podávání ivabradinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Tyto studie prokázaly embryotoxické a teratogenní

účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Proto je ivabradin v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Studie na zvířatech ukazují, že ivabradin se vylučuje do mateřského mléka. Proto je podávání ivabradinu během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ženy, které potřebují léčbu ivabradinem, musí přestat kojit a zvolit jiný způsob výživy dítěte.

Fertilita

Studie na potkaních neprokázaly žádný účinek na fertilitu u samců ani u samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivabradin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost obsluhovat stroje.

U zdravých dobrovolníků byla provedena specifická studie ke zhodnocení možného vlivu ivabradinu na schopnost řídit, ve které nebylo prokázáno poškození této schopnosti. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zhoršení schopnosti řídit následkem zrakových symptomů. Ivabradin může vyvolat přechodné světelné jevy, zejména fosfény (viz bod 4.8). Možný výskyt těchto světelných jevů má být vzat v úvahu při řízení nebo obsluze strojů v situacích, kdy může dojít k náhlým změnám v intenzitě světla, zejména při řízení v noci.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky ivabradinu jsou světelné jevy (fosfény) (14,5 %) a bradykardie (3,3 %). Jsou závislé na dávce a souvisí s farmakologickým účinkem léčivého přípravku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií byly hlášeny následující nežádoucí účinky a jsou řazeny podle následující frekvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eosinofilie
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hyperurikémie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy, obecně během prvního měsíce léčby
		Závrať, možná v souvislosti s bradykardií
	Méně časté*	Synkopa, možná v souvislosti s bradykardií
Poruchy oka	Velmi časté	Světelné jevy (fosfény)
	Časté	Rozmazané vidění
	Méně časté*	Diplopie Postižení zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie
		AV blokáda 1. stupně (prodloužený PQ interval na EKG)
		Komorové extrasystoly

		Fibrilace síní
	Méně časté	Palpitace, supraventrikulární extrasystoly
	Velmi vzácné	AV blokáda 2. stupně, AV blokáda 3. stupně Sick sinus syndrom
Cévní poruchy	Časté	Nekontrolovaný krevní tlak
	Méně časté*	Hypotenze, možná v souvislosti s bradykardií
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Dušnost
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea
		Zácpa
		Průjem
		Bolest břicha*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté*	Angioedém
		Vyrážka
	Vzácné*	Erytém
		Svědění
		Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Zvýšená hladina kreatininu v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté*	Astenie, možná v souvislosti s bradykardií
		Únava, možná v souvislosti s bradykardií
	Vzácné*	Malátnost, možná v souvislosti s bradykardií
Vyšetření	Méně časté	Prodloužený QT interval na EKG

*Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Popis vybraných nežádoucích účinků

Světelné jevy (fosfény) byly hlášeny u 14,5 % pacientů, popsány jako přechodné zvýšení jasu na omezené ploše zrakového pole. Obvykle jsou spouštěny náhlou změnou intenzity světla. Fosfény mohou také být popsány jako halo, rozložení obrazu (stroboskopické nebo kaleidoskopické efekty), barevné záblesky nebo mnohočetný obraz (retinální perzistence). Fosfény se obvykle objevují během prvních dvou měsíců léčby, poté se mohou vyskytnout opakovaně. Fosfény byly obecně hlášeny jako mírně až středně intenzivní. Všechny fosfény vymizely během léčby nebo po jejím ukončení, většina z nich (77,5 %) vymizela během léčby. Méně než 1 % pacientů změnilo své každodenní návyky nebo přerušilo léčbu v důsledku výskytu fosfénů.

Bradykardie byla hlášena u 3,3 % pacientů zejména během prvních 2 až 3 měsíců od zahájení léčby. 0,5 % pacientů mělo těžkou bradykardii nižší nebo rovno 40 tepů za minutu.

Ve studii SIGNIFY byla pozorována fibrilace síní u 5,3 % pacientů užívajících ivabradin v porovnání s 3,8 % ve skupině užívající placebo. V souhrnné analýze všech dvojitě zaslepených, kontrolovaných klinických studií fáze II/III v délce trvání nejméně 3 měsíců, které zahrnuly více než 40 000 pacientů, byl výskyt fibrilace síní 4,86 % u pacientů léčených ivabradinem v porovnání s 4,08 % v kontrolní skupině, což odpovídá poměru rizik 1,26, 95% CI [1,15–1,39].

Ve studii SHIFT zaznamenalo více pacientů epizody zvýšeného krevního tlaku během léčby ivabradinem (7,1 %) v porovnání s pacienty léčenými placebem (6,1 %). Tyto epizody se nejčastěji vyskytovaly krátce po změně léčby krevního tlaku, byly přechodné a neovlivnily účinek léčby ivabradinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování může vést k závažné a dlouhotrvající bradykardii (viz bod 4.8).

Léčba

Závažná bradykardie má být léčena symptomaticky ve specializovaném zařízení. V případě bradykardie se špatnou hemodynamickou tolerancí může být zvážena symptomatická léčba včetně intravenózního podání beta-stimulačních léčivých přípravků jako např. isoprenalinu. V případě nutnosti může být zavedena dočasná kardiostimulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, jiná kardiaka, ATC kód: C01EB17.

Mechanismus účinku

Ivabradin je látkou výhradně snižující srdeční frekvenci, která působí prostřednictvím selektivní a specifické inhibice kardiálního pacemakerového I_f proudu, který kontroluje spontánní diastolickou depolarizaci v sinusovém uzlu a reguluje srdeční frekvenci. Účinky na srdce jsou specifické na sinusový uzel bez účinku na intraatriální, atrioventrikulární nebo intraventrikulární časy vedení nebo na myokardiální kontraktilitu nebo ventrikulární repolarizaci.

Ivabradin může ovlivňovat také retinální I_h proud, který je velmi podobný kardiálnímu I_f proudu. Podílí se na přechodné změně rozlišení zrakového systému zkrácením retinální odpovědi na jasné světelné stimuly. V situacích, které působí jako spouštěče (např. rychlé změny intenzity světla), způsobuje částečná inhibice I_h ivabradinem světelné jevy, které pacient může příležitostně zaznamenat. Světelné jevy (fosfény) jsou popsány jako přechodné zvýšení jasu na omezené ploše zrakového pole (viz bod 4.8).

Farmakodynamické účinky

Hlavní farmakodynamickou vlastností ivabradinu u člověka je specifické snížení srdeční frekvence závislé na dávce. Analýza snížení srdeční frekvence s dávkami až 20 mg dvakrát denně ukazuje tendenci k plató efektu, což odpovídá snížení rizika těžké bradykardie pod 40 tepů za minutu (viz bod 4.8).

V obvyklých doporučených dávkách dochází ke snížení srdeční frekvence o přibližně 10 tepů za minutu v klidu a během fyzické zátěže. To vede ke snížení srdeční zátěže a spotřeby kyslíku myokardem. Ivabradin neovlivňuje intrakardiální vedení, kontraktilitu (nemá negativní inotropní účinek) nebo ventrikulární repolarizaci:

- v klinických elektrofyzilogických studiích ivabradin neovlivňoval dobu atrioventrikulárního nebo intraventrikulárního vedení nebo korigované QT intervaly;
- u pacientů s dysfunkcí levé komory (ejekční frakce levé komory (LVEF) mezi 30 až 45 %) ivabradin neměl žádný nepříznivý vliv na LVEF.

Klinická účinnost a bezpečnost

Antianginózní a antiischemická účinnost ivabradinu byla studována v pěti dvojitě slepých

randomizovaných studiích (tři versus placebo, jedna versus atenolol a jedna versus amlodipin). Tyto studie zahrnuly celkem 4 111 pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, z nichž 2 617 pacientů užívalo ivabradin.

Ivabradin v dávkách 5 mg dvakrát denně byl účinný na parametry zátěžového testu po 3 až 4 týdnech léčby. Účinnost byla potvrzena v dávce 7,5 mg dvakrát denně. Dodatečný přínos dávek nad 5 mg dvakrát denně byl potvrzen zejména v referenční kontrolované studii ve srovnání s atenolem: celková doba zátěže v době nejnižšího účinku se zvýšila asi o 1 minutu po jednom měsíci léčby v dávkách 5 mg dvakrát denně a dále se zlepšila téměř o 25 vteřin po dalším 3měsíčním období povinné titrace dávek na 7,5 mg dvakrát denně. V této studii byl antianginózní a antiischemický přínos ivabradinu potvrzen u pacientů ve věku 65 let a starších. Účinnost dávek 5 a 7,5 mg dvakrát denně byla shodná ve studiích na parametrech zátěžového testu (celková doba zátěže, doba do limitní anginy pectoris, doba do objevení se anginy pectoris a doba do objevení se 1mm deprese ST úseku) a byla spojena se snížením počtu záchvatů anginy pectoris přibližně o 70 %. Dávkovací režim ivabradinu dvakrát denně poskytl rovnoměrnou účinnost po celých 24 hodin.

V randomizované, placebem kontrolované studii u 889 pacientů prokázal ivabradin přidaný k atenololu 50 mg jednou denně aditivní účinnost ve všech parametrech zátěžového testu hodnoceného v době nejnižšího účinku (12 hodin po perorálním podání).

V randomizované, placebem kontrolované studii na 725 pacientech ivabradin přidaný k amlodipinu 10 mg jednou denně neprokázal účinnost navíc v době nejnižšího účinku léku (12 hodin po perorálním podání), nicméně aditivní účinnost byla prokázána v době maximálního účinku léku (3–4 hodiny po perorálním podání).

V randomizované, placebem kontrolované studii u 1 277 pacientů prokázal ivabradin přidaný k amlodipinu 5 mg jednou denně nebo nifedipinu GITS 30 mg jednou denně v době nejnižšího účinku léku (12 hodin po perorálním podání ivabradinu) během 6týdenní léčby statisticky signifikantní aditivní účinnost (OR = 1,3, 95% CI (1,0–1,7); p = 0,012) na odpověď na léčbu (definovanou jako pokles o nejméně 3 záchvaty anginy pectoris za týden a/nebo prodloužení doby do objevení se 1mm deprese ST úseku nejméně o 60 sekund během zátěžového testu). Ivabradin neprokázal aditivní účinnost na sekundární cílové parametry zátěžového testu v době nejnižšího účinku léku, nicméně aditivní účinnost byla prokázána v době maximálního účinku léku (3–4 hodiny po perorálním podání ivabradinu).

Účinnost ivabradinu byla ve studiích účinnosti plně zachována během 3 až 4 měsíců léčby. Neprojevila se farmakologická tolerance (ztráta účinnosti) rozvíjející se během léčby ani rebound fenomén po náhlém přerušení léčby. Antianginózní a antiischemické účinky ivabradinu byly spojeny se snížením srdeční frekvence v závislosti na dávce a se statisticky významným snížením dvojproduktu (srdeční frekvence x systolický krevní tlak) v klidu a během zátěže. Účinky na krevní tlak a periferní cévní rezistenci byly minimální a nebyly klinicky významné.

Trvalé snížení srdeční frekvence bylo prokázáno u pacientů léčených ivabradinem nejméně jeden rok (n = 713). Nebyl pozorován vliv na metabolismus glukózy nebo lipidů.

Antianginózní a antiischemická účinnost ivabradinu byla zachována i u diabetických pacientů (n = 457) s podobným profilem bezpečnosti jako u celkové populace.

Rozsáhlé studie BEAUTIFUL se zúčastnilo 10 917 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a poruchou funkce levé komory (LVEF<40 %): ivabradin nebo placebo byly přidávány k optimální standardní terapii, kdy 86,9 % pacientů užívalo beta-blokátory. Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, hospitalizaci z důvodu akutního infarktu myokardu nebo hospitalizaci z důvodu nového nebo zhoršeného srdečního selhání. Studie neprokázala rozdíl v poměru primárního sledovaného ukazatele u skupiny užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin : placebo 1,00, p = 0,945).

V následné analýze podskupiny pacientů se symptomatickou anginou pectoris při randomizaci (n = 1 507) nebyl identifikován žádný bezpečnostní signál týkající se úmrtí z kardiovaskulárních příčin,

hospitalizace z důvodu akutního infarktu myokardu nebo srdečního selhání (ivabradin 12,0 % versus placebo 15,5 %, $p = 0,05$).

Rozsáhlé studie SIGNIFY se zúčastnilo 19 102 pacientů s ischemickou chorobou srdeční a bez klinického srdečního selhání ($LVEF > 40 \%$), ivabradin nebo placebo byly přidávány k optimální standardní terapii. Bylo použito terapeutické schéma s vyšším dávkováním, než je schválené dávkování (úvodní dávka 7,5 mg 2× denně (5 mg 2× denně u pacientů ve věku ≥ 75 let) a titrace až na 10 mg 2× denně). Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo nefatální infarkt myokardu. Studie neprokázala rozdíl v ovlivnění primárního sledovaného ukazatele ve skupině užívající ivabradin ve srovnání se skupinou užívající placebo (relativní riziko ivabradin/placebo 1,08, $p = 0,197$). Bradykardie byla hlášena u 17,9 % pacientů ve skupině užívající ivabradin (2,1 % ve skupině užívající placebo). Verapamil, diltiazem nebo silné inhibitory CYP 3A4 užívalo během studie 7,1 % pacientů.

V předem specifikované podskupině pacientů s anginou pectoris stupně II nebo vyššího podle CCS na začátku studie ($n = 12\,049$) bylo pozorováno malé, statisticky signifikantní zvýšení primárního kombinovaného ukazatele (roční incidence 3,4 % versus 2,9 %, relativní riziko ivabradin/placebo 1,18, $p = 0,018$), nikoli však v podskupině celkové populace s anginou pectoris stupeň $\geq I$ podle CCS ($n = 14\,286$), (relativní riziko ivabradin/placebo 1,11, $p = 0,110$).

Tato zjištění nebyla plně vysvětlena tím, že ve studii bylo použito vyšší než schválené dávkování.

Studie SHIFT byla rozsáhlá multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie provedená u 6 505 dospělých pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním (≥ 4 týdny) třídy NYHA II až IV, se sníženou ejekční frakcí levé komory ($LVEF \leq 35\%$) a klidovou srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min.

Pacienti dostávali standardní léčbu včetně beta-blokátorů (89 %), inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotenzinu II (91 %), diuretik (83 %) a antagonistů aldosteronu (60 %). Ve skupině léčené ivabradinem užívalo 67 % pacientů dávku 7,5 mg dvakrát denně. Průměrná délka sledování činila 22,9 měsíců. Léčba ivabradinem byla spojena s průměrným snížením srdeční frekvence o 15 tepů/min ze vstupní hodnoty 80 tepů/min. Rozdíl srdeční frekvence mezi ivabradinovou a placebovou větví byl 10,8 tepů/min po 28 dnech, 9,1 tepů/min po 12 měsících a 8,3 tepů/min po 24 měsících.

Studie prokázala klinicky a statisticky signifikantní snížení relativního rizika o 18 % u primárního složeného cílového parametru účinnosti kardiovaskulární mortality a hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání (poměr rizika: 0,82, 95% CI [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), které bylo patrné za 3 měsíce po zahájení léčby. Snížení absolutního rizika bylo 4,2 %. Výsledky primárního cílového parametru účinnosti se odvíjí zejména od cílových parametrů účinnosti srdečního selhání, hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání (absolutního riziko sníženo o 4,7 %), a úmrtí následkem srdečního selhání (absolutního riziko sníženo o 1,1 %).

Účinek léčby na primární složený cílový parametr účinnosti, jeho složky a sekundární cílové parametry účinnosti:

	Ivabradin (n = 3 241) n (%)	Placebo (n = 3 264) n (%)	Poměr rizika [95% CI]	Hodnota a p
Primární složený cílový parametr účinnosti	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Složky složeného cílového parametru účinnosti:				
- KV úmrtí	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Další sekundární cílové parametry účinnosti:				
- Mortalita ze všech příčin	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,00]	0,092

- Úmrtí z důvodu srdečního selhání	113 (3,49) 1231 (37,98)	151 (4,63) 1356 (41,54)	1,02] 0,74 [0,58;0,94]	0,014 0,003
- Hospitalizace z jakékoli příčiny	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,89 [0,82;0,96]	0,0002
- Hospitalizace z KV příčiny			0,85 [0,78; 0,92]	

Snížení primárního cílového parametru účinnosti bylo pozorováno stejnoměrně bez ohledu na pohlaví, třídu NYHA, ischemickou nebo neischemickou etiologii srdečního selhání a anamnézu diabetu či hypertenze.

V podskupině pacientů se srdeční frekvencí ≥ 75 tepů/min ($n = 4\,150$) bylo pozorováno větší snížení primárního složeného cílového parametru účinnosti o 24 % (poměr rizika: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) a pro ostatní sekundární cílové parametry účinnosti včetně mortality ze všech příčin (poměr rizika: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) a KV úmrtí (poměr rizika: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$). V této podskupině pacientů profil bezpečnosti ivabradinu odpovídá profilu v celkové populaci.

Signifikanční účinek na primární složený cílový parametr účinnosti byl pozorován v celé skupině pacientů užívající beta-blokátory (poměr rizika: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). V podskupině pacientů se srdeční frekvencí ≥ 75 tepů/min a léčených cílovou dávkou beta-blokátorů nebyl pozorován statisticky významný účinek na primární složený cílový parametr účinnosti (poměr rizika: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) a další sekundární cílové parametry včetně hospitalizace z důvodu zhoršeného srdečního selhání (poměr rizika: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) nebo úmrtí na srdeční selhání (poměr rizika: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]).

Došlo k signifikantnímu zlepšení třídy NYHA u poslední zaznamenané hodnoty, u 887 (28 %) pacientů léčených ivabradinem došlo ke zlepšení v porovnání se 776 (24 %) pacienty užívajícími placebo ($p = 0,001$).

Údaje shromážděné v průběhu specifických oftalmologických vyšetření v rámci randomizované, placebem kontrolované studie u 97 pacientů, zaměřené na zdokumentování funkce systémů čípků a tyčinek a hlavní zrakové cesty (tj. elektroretinogram, statické a kinetické zorné pole, barevné vidění, zraková ostrost), u pacientů léčených ivabradinem pro chronickou stabilní anginu pectoris v průběhu 3 let, neprokázaly žádnou retinální toxicitu.

Pediatrická populace

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 116 pediatrických pacientů (17 ve věku 6–12 měsíců, 36 ve věku 1–3 roky a 63 ve věku 3–18 let) s chronickým srdečním selháním a dilatační kardiomyopatií při optimální standardní terapii. 74 pacientů obdrželo ivabradin (poměr 2:1).

Počáteční dávka byla 0,02 mg/kg dvakrát denně u věkové kategorie 6–12 měsíců; 0,05 mg/kg dvakrát denně u věkové kategorie 1–3 roky a 3–18 let < 40 kg; a 2,5 mg dvakrát denně u věkové kategorie 3–18 let a ≥ 40 kg. Dávka byla přizpůsobena terapeutické odpovědi s maximální dávkou 0,2 mg/kg dvakrát denně; 0,3 mg/kg dvakrát denně a 15 mg dvakrát denně. V této studii byl ivabradin podáván jako perorální tekutý přípravek nebo tableta dvakrát denně. Absence farmakokinetického rozdílu mezi 2 lékovými formami byla prokázána v otevřené randomizované dvoufázové studii s překříženým designem u 24 dospělých zdravých dobrovolníků.

20% poklesu srdeční frekvence bez bradykardie bylo dosaženo u 69,9 % pacientů užívajících ivabradin versus 12,2 % v placebové skupině během titrační periody od 2 do 8 týdnů (OR: E = 17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).

Průměrné dávky ivabradinu dovolující dosáhnout 20% HRR byly $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dvakrát denně, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dvakrát denně a $4,1 \pm 2,2$ mg dvakrát denně ve věkových kategoriích 1–3 roky, 3–18 let a < 40 kg a 3–18 let a ≥ 40 kg.

Průměrná LVEF se zvýšila z 31,8 % na 45,3 % v M012 v ivabradinové skupině versus zvýšení z 35,4 % na 42,3 % v placebové skupině. Zde bylo zlepšení třídy NYHA u 37,7 % pacientů užívajících ivabradin versus 25,0 % v placebové skupině. Toto zlepšení nebylo statisticky významné.

Bezpečnostní profil byl v průběhu jednoho roku podobný bezpečnostnímu profilu popsanému u dospělých pacientů s chronickým srdečním selháním.

Dlouhodobé účinky ivabradinu na růst, pubertu a celkový vývoj stejně tak jako dlouhodobá účinnost léčby ivabradinem v dětství na redukci kardiovaskulární morbidity a mortality nebyly studovány.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ivabradin u všech podskupin pediatrické populace v léčbě anginy pectoris.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ivabradin u dětí ve věku 0 až 6 měsíců v léčbě chronického srdečního selhání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Za fyziologických podmínek se ivabradin rychle uvolňuje z tablet a je ve vodě vysoce rozpustný (>10 mg/ml). Ivabradin je S-enantiomer, *in vivo* nebyla prokázána biokonverze. Jako hlavní aktivní metabolit u člověka byl identifikován N-demethyl derivát ivabradinu.

Absorpce a biologická dostupnost

Ivabradin je po perorálním podání rychle a téměř kompletně absorbován, maximálních plazmatických hladin dosahuje přibližně za 1 hodinu po podání nalačno. Absolutní biologická dostupnost potahovaných tablet je asi 40 %, z důvodu efektu prvního průchodu střevem a játry.

Jídlo zpomalilo absorpci přibližně o 1 hodinu a zvýšilo expozici v plazmě o 20 až 30 %. Užívání tablet během jídla je doporučováno proto, aby se snížila intra-individuální variabilita v expozici (viz bod 4.2).

Distribuce

Ivabradin je přibližně ze 70 % vázán na plazmatické bílkoviny a distribuční objem v ustáleném stavu u pacientů činí téměř 100 l. Maximální plazmatické koncentrace po chronickém podávání v doporučené dávce 5 mg dvakrát denně jsou 22 ng/ml (CV = 29 %). Průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformace

Ivabradin je rozsáhle metabolizován v játrech a ve střevě oxidací pouze prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Hlavním aktivním metabolitem je N-demethyl derivát (S 18982), s expozicí přibližně 40 % mateřské látky. Metabolismu tohoto aktivního metabolitu se také účastní CYP3A4. Ivabradin má nízkou afinitu vůči CYP3A4, nevykazuje klinicky relevantní indukci nebo inhibici CYP3A4 a proto je nepravděpodobné, že by modifikoval metabolismus nebo plazmatické koncentrace substrátů CYP3A4. Na druhou stranu silné inhibitory a induktory mohou výrazně ovlivnit plazmatické koncentrace ivabradinu (viz bod 4.5).

Eliminace

Ivabradin je eliminován s hlavním poločasem 2 hodiny (70–75 % AUC) v plazmě a efektivním poločasem 11 hodin. Celková clearance je přibližně 400 ml/min a renální clearance je přibližně 70 ml/min. K exkreci metabolitů dochází v podobné míře stolicí a močí. Přibližně 4 % perorální dávky jsou vyloučena močí v nezměněné podobě.

Linearita/nelinearita

Kinetika ivabradinu je lineární v rozmezí perorálních dávek 0,5–24 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly (AUC a C_{max}) mezi staršími pacienty (≥ 65 let) nebo velmi starými pacienty (≥ 75 let) a celkovou populací (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu od 15 až do 60 ml/min) na farmakokinetiku ivabradinu je minimální, což souvisí s nízkým podílem renální clearance (přibližně 20 %) na celkové eliminaci ivabradinu a jeho hlavního metabolitu S 18982 (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre až 7) byly nevázaná AUC ivabradinu a hlavního aktivního metabolitu přibližně o 20 % vyšší, než u jedinců s normální funkcí jater. Pro vyvození závěrů u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou údaje nedostatečné. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou údaje dostupné (viz body 4.2 a 4.3).

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ivabradinu u pediatrických pacientů s chronickým srdečním selháním ve věku 6 měsíců až méně než 18 let je podobný farmakokinetice popsané u dospělých, když je použito titrační schéma založené na věku a tělesné hmotnosti.

Farmakokinetické/farmakodynamické (FK/FD) vztahy

Analýza FK/FD vztahů ukázala, že se srdeční frekvence snižuje téměř lineárně se zvyšujícími se plazmatickými koncentracemi ivabradinu a S 18982 až do dávek 15–20 mg dvakrát denně. Ve vyšších dávkách již není snížení srdeční frekvence proporcionální k plazmatickým koncentracím ivabradinu a má tendenci dosažení plató. K vysoké expozici ivabradinu může dojít, pokud je ivabradin podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP3A4, což může vést k výraznému snížení srdeční frekvence, ačkoli toto riziko je nižší u středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz body 4.3, 4.4 a 4.5). FK/FD vztahy ivabradinu u pediatrických pacientů s chronickým srdečním selháním ve věku 6 měsíců až méně než 18 let jsou podobné FK/FD vztahům popsaným u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity neodhalily žádný účinek ivabradinu na fertilitu samců a samic potkanů. Pokud byl březím samicím podáván během organogeneze v dávkách blízkých dávkám terapeutickým, objevila se vyšší incidence počtu plodů se srdečními vadami u potkanů a malý počet plodů s ektrodaktylií u králíků.

U psů, kteří dostávali ivabradin (v dávkách 2, 7 nebo 24 mg/kg/den) po dobu jednoho roku byly pozorovány reverzibilní změny v retinální funkci, které ale nesouvisely s žádným poškozením očních struktur. Tyto údaje odpovídají farmakologickému účinku ivabradinu ve vztahu k jeho interakci s hyperpolarizací aktivovaným I_h proudem v retině, který je značně podobný kardiálnímu pacemakerovému I_f proudu.

Další dlouhodobé studie opakovaných dávek a kancerogenity neodhalily žádné klinicky relevantní změny.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Posouzení rizika ivabradinu pro životní prostředí bylo provedeno v souladu s Evropskými doporučeními.

Výsledky tohoto hodnocení neodhalily žádná rizika ivabradinu pro životní prostředí, ivabradin životní prostředí neohrožuje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Maltodextrin

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)
Hypromelosa 2910/3

Potahová vrstva
Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Propylenglykol
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al fólie): 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 112 a 180 potahovaných tablet, v krabičce.
Perforovaný jednodávkový blistr (OPA/Al/PVC/Al fólie): 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1, 112 × 1 a 180 × 1 potahovaná tableta, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bixebra 5 mg: 41/396/16-C
Bixebra 7,5 mg: 41/397/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 9. 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 7. 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).