

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivabradine Accord 5 mg tabletki powlekane

Ivabradine Accord 7,5 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Ivabradine Accord 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 72 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

#### Ivabradine Accord 7,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru).

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana 7,5 mg zawiera 108 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

#### Ivabradine Accord 5 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane barwy łososiowej, podłużne, o długości około 8,50 mm i szerokości około 4,50 mm, z rowkiem ułatwiającym podział tabletki po obu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „FK” po jednej stronie i „2” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

#### Ivabradine Accord 7,5 mg tabletki powlekane

Tabletki powlekane barwy łososiowej, trójkątne, o długości około 7,30 mm i szerokości około 7,80 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „FK” po jednej stronie i „1” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

Iwabradyna jest wskazana w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym oraz z częstością akcji serca  $\geq 70$  uderzeń na minutę. Iwabradyna jest wskazana:

- u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych

za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku.  
Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Iwabradyna jest wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA), z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta- adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane (patrz punkt 5.1).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej*

Zaleca się, aby decyzja o rozpoczęciu leczenia lub dostosowaniu dawkowania została podjęta po dokonaniu serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych.

Dawka początkowa iwabradyny nie powinna przekraczać 5 mg dwa razy na dobę u pacjentów w wieku poniżej 75 lat. Po trzech do czterech tygodniach leczenia, jeśli u pacjenta wciąż występują objawy, jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana i gdy częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 uderzeń na minutę, dawka może być zwiększona do kolejnej większej dawki u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 7,5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia nie ma poprawy odnośnie objawów dławicy piersiowej, terapię iwabradyną należy przerwać.

Dodatkowo, należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli reakcja odnośnie objawów jest tylko ograniczona oraz kiedy nie ma klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu trzech miesięcy.

Jeżeli w czasie leczenia zmniejsza się częstość akcji serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć do najmniejszej dawki 2,5 mg dwa razy na dobę (dwa razy na dobę po pół tabletki 5 mg). Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca (patrz punkt 4.4). Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub jeśli pomimo zmniejszenia dawki utrzymują się objawy bradykardii.

#### *Leczenie przewlekłej niewydolności serca*

Leczenie należy rozpocząć tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie. Jeśli częstość akcji serca wynosi od 50 do 60 uderzeń na minutę, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się trwale do poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, u pacjentów otrzymujących 7,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku zwiększy się trwale do powyżej 60 uderzeń na minutę, u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę można zwiększyć. Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca pozostaje poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii (patrz punkt 4.4).

### Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w wieku podeszłym*

U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej leku (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. dwa razy po pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie potrzeby.

### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i kliresem kreatyniny powyżej 15 ml/min (patrz punkt 5.2).

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z kliresem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów, iwabradynę należy stosować ze szczególną ostrożnością.

### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniem czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego (patrz punkty 4.3 i 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Obecnie dostępne dane dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Brak dostępnych danych dotyczących objawowego leczenia przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.

### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i wieczorem, podczas posiłków (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę
- Wstrząs kardiogeny
- Świeży zawał mięśnia sercowego
- Ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg)
- Ciężka niewydolność wątroby
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca)
- Niestabilna dławica piersiowa
- Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamicyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkty 4.5 i 5.2)
- Jednoczesne stosowanie z werapamilem lub diltiazemem, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 o właściwościach zmniejszania częstości akcji serca (patrz punkt 4.5)
- Cięża, laktacja oraz leczenie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Brak korzyści odnośnie klinicznych punktów końcowych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową*

Iwabradyna jest wskazana tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe, np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1).

##### *Mierzenie częstości akcji serca*

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną oraz u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, określając spoczynkową częstość akcji serca należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę, lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2).

##### *Zaburzenia rytmu serca*

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zakłócającymi czynność węzła zatokowego.

U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków (patrz punkt 4.8). Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwaritmiczne klasy I. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych iwabradyną w celu obserwacji wystąpienia migotania przedsionków (utrwalonego lub napadowego), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrzenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Jeśli podczas terapii wystąpi migotanie przedsionków, należy ostrożnie ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowanego leczenia iwabradyną.

Dokładnej kontroli powinni podlegać pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór.

##### *Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia*

Iwabradyna nie jest zalecana u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

##### *Stosowanie u pacjentów z małą częstością pracy serca*

Nie należy rozpoczynać leczenia iwabradyną u pacjentów z częstością pracy serca w spoczynku wynoszącą przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.3).

Jeżeli podczas leczenia częstość pracy serca w spoczynku zmniejszy się długotrwale poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę należy stopniowo zmniejszać. Jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się nadal poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii, należy przerwać stosowanie leku (patrz punkt 4.2).

##### *Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia*

Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów wapnia, zmniejszającymi częstość pracy serca, takimi jak werapamil lub diltiazem, jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona (patrz punkt 5.1).

### *Przewlekła niewydolność serca*

Niewydolność serca musi być ustabilizowana przed rozważeniem leczenia iwabradyną. Iwabradynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia według klasyfikacji NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

### *Udar mózgu*

Nie zaleca się stosowania iwabradyny bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania leku w takich sytuacjach.

### *Widzenie*

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Nie ma dowodów toksycznego wpływu długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę (patrz punkt 5.1). Należy rozważyć odstawienie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

### *Pacjenci z niedociśnieniem*

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mm Hg) (patrz punkt 4.3).

### *Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca*

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów przyjmujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiowersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki iwabradyny.

### *Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstęp QT*

Należy unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.5). Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca.

Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, zwłaszcza *torsade de pointes*.

### *Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia*

Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

### *Substancje pomocnicze*

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakodynamiczne

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

#### Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób układu krążenia (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron).

- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób innych układów (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podana dożylnie).

Powinno się unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia lub innych układów z iwabradyną, ponieważ zmniejszenie częstości pracy serca może nasilać wydłużenie odstępu QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne stosowanie z ostrożnością*

##### Leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (tiazydowe leki moczopędne i pętlowe leki moczopędne)

Hipokaliemia może zwiększać ryzyko arytmii. Ponieważ iwabradyna może powodować bradykardię, jednoczesne wystąpienie hipokaliemii i bradykardii jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich arytmii, zwłaszcza u pacjentów z zespołem długiego odstępu QT, wrodzonym lub wywołanym przez substancje.

##### Interakcje farmakokinetyczne

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu (w tym substancji o lekkim, umiarkowanie silnym lub silnym działaniu hamującym na ten izoenzym). Inhibitory CYP3A4 oraz substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym mogą wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenia iwabradyny w osoczu, natomiast substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym zmniejszają te stężenia. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą być związane z ryzykiem nasilonej bradykardii (patrz punkt 4.4).

#### *Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane*

##### Silne inhibitory CYP3A4

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie iwabradyny z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkt 4.3). Silne inhibitory CYP3A4, ketokonazol (w dawce 200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększają średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 krotnie.

##### Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu

Swoiste badania nad interakcjami pomiędzy lekami, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, wykazały, że podawanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi częstość pracy serca diltiazemem lub werapamilem powodowało zwiększenie narażenia na iwabradynę (zwiększenie AUC o 2 do 3 krotnie) oraz dodatkowe zmniejszenie częstości pracy serca o 5 uderzeń na minutę. Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z tymi lekami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

##### Sok grejpfrutowy

Jednoczesne picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę. Z tego względu należy unikać picia soku grejpfrutowego.

#### *Jednoczesne stosowanie ze szczególną ostrożnością*

##### Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu

Można rozważyć jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi inhibitorami CYP3A4 o

umiarkowanie silnym działaniu (np. flukonazolem), rozpoczynając od dawki iwabradyny 2,5 mg dwa razy na dobę oraz o ile częstość pracy serca w spoczynku wynosi powyżej 70 uderzeń na minutę, monitorując częstość pracy serca.

#### Leki pobudzające CYP3A4

Leki pobudzające CYP3A4 (w tym ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, *Hypericum perforatum* [preparaty dziurawca zwyczajnego]) mogą zmniejszać narażenie na iwabradynę i jej działanie. Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych pobudzających CYP3A4 może być konieczne dostosowanie dawki iwabradyny. Stwierdzono zmniejszenie AUC iwabradyny o połowę podczas jednoczesnego przyjmowania tego leku w dawce 10 mg dwa razy na dobę i preparatu dziurawca zwyczajnego. Należy ograniczyć stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego podczas leczenia iwabradyną.

#### *Inne leki stosowane jednocześnie*

Swoiste badania interakcji nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych pomiędzy iwabradyną a wymienionymi poniżej produktami leczniczymi: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol), syldenafil, inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna), antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (amlodypina, lacydypina), digoksyna i warfaryna. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie znamiennego wpływu iwabradyny na właściwości farmakokinetyczne symwastatyny, amlodypiny, lacydypiny, właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne digoksyny i warfaryny, oraz na właściwości farmakodynamiczne kwasu acetylosalicylowego.

W kluczowych badaniach III fazy stosowano rutynowo następujące produkty lecznicze w skojarzeniu z iwabradyną, bez obaw dotyczących bezpieczeństwa: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, beta-adrenolityki, leki moczopędne, antagoniści aldosteronu, krótko- i długo działające azotany, inhibitory reduktazy HMG-CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, doustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne przeciwpłytkowe produkty lecznicze.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować podczas leczenia odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iwabradyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozrodczość. Badania te wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego powodu stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane w ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazują, że iwabradyna przenika do mleka. Dlatego stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety wymagające leczenia iwabradyną powinny przestać karmić piersią i wybrać inny sposób karmienia dziecka.

#### Płodność

Badania na szczurach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iwabradyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Specyficzne badanie oceniające możliwy wpływ iwabradyny na zdolność prowadzenia pojazdów przeprowadzone u zdrowych ochotników, nie wykazało jakichkolwiek zmian w zdolności prowadzenia pojazdów. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach zaburzonej zdolności prowadzenia pojazdów ze względu na objawy wzrokowe. Iwabradyna może powodować przemijające zaburzenia widzenia, głównie w postaci wrażenia widzenia silnego światła (patrz punkt 4.8). Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich zaburzeń widzenia podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, w sytuacjach, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych w nocy.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny to: zaburzenia widzenia (14,5%) i bradykardia (3,3%). Zależą one od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

##### Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości wstępowania działania niepożądane podane są w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

| Klasyfikacja układowo-narządowa     | Częstość        | Preferowane określenie  |
|-------------------------------------|-----------------|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | Niezbyt często  | Eozynofilia   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Niezbyt często  | Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi   |
| Zaburzenia układu nerwowego         | Często          | Ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia<br>Zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią |
|                                     | Niezbyt często* | Omdlenie, prawdopodobnie związane z bradykardią   |
| Zaburzenia oka                      | Bardzo często   | Zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła)   |
|                                     | Często          | Niewyraźne widzenie   |
|                                     | Niezbyt często* | Podwójne widzenie<br>Osłabione widzenie   |
| Zaburzenia ucha i błędnika          | Niezbyt często  | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego  |
| Zaburzenia serca                    | Często          | Bradykardia   |
|                                     |                 | Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG)                                |
|                                     |                 | Dodatkowe skurcze komorowe  |



|  |                 |   |
|--|-----------------|---|
|  |                 | Migotanie przedsionków  |
|  | Niezbyt często  | Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe  |
|  | Bardzo rzadko   | Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia |
|  |                 | Zespół chorego węzła zatokowego   |
| Zaburzenia naczyniowe  | Często          | Niekontrolowane ciśnienie tętnicze  |
|  | Niezbyt często* | Niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią, wydłużenie odstępu QT w              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Niezbyt często  | Duszność  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Niezbyt często  | Nudności  |
|  |                 | Zaparcia  |
|  |                 | Biegunka  |
|  |                 | Ból brzucha*  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często* | Obrzęk naczynioruchowy  |
|  |                 | Wysypka   |
|  | Rzadko*         | Rumień  |
|  |                 | Świąd   |
|  |                 | Pokrzywka   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Niezbyt często  | Kurcze mięśni   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | Niezbyt często  | Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Niezbyt często* | Astenia, prawdopodobnie związana z bradykardią  |
|  |                 | Zmęczenie, prawdopodobnie związane z bradykardią  |
|  | Rzadko*         | Złe samopoczucie, prawdopodobnie związane z bradykardią                                     |

\* Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia mogą być także opisywane jako aureola, dekompozycja obrazu (efekt stroboskopowy lub kalejdoskopowy), kolorowe jasne światła lub zwielokrotnione obrazy (przetrwale wrażenie wzrokowe na siatkówce, ang. *retinal persistency*). Zaburzenia widzenia na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Na ogół opisywano zaburzenia widzenia jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków w czasie leczenia (77,5%). Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwało leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia.

Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2–3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością pracy serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej.

W badaniu SIGNIFY migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę, w porównaniu do 3,8% pacjentów w grupie placebo. W sumarycznej analizie wszystkich kontrolowanych badań klinicznych fazy II/III z podwójnie ślełą próbą, z czasem trwania co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, wskaźnik zapadalności na migotanie przedsionków wyniósł 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu do 4,08% w grupie kontrolnej, czemu odpowiada współczynnik ryzyka: 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

W badaniu SHIFT epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na efekt leczenia iwabradyną.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii (patrz punkt 4.8).

### Leczenie

Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo, w specjalistycznym oddziale. W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego, w tym dożylnie podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta, na przykład izoprenaliny. W razie konieczności należy zastosować okresowo sztuczną elektrostymulację serca.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe, inne leki nasercowe, kod ATC: C01EB17.

#### Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd  $I_f$  rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Iwabradyna może mieć wpływ na prąd  $I_h$  w siatkówce, który bardzo przypomina prąd  $I_f$  w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. W pewnych okolicznościach (np. przy nagłych zmianach natężenia światła), częściowe zahamowanie prądu  $I_h$  przez iwabradynę stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, które mogą być w rzadkich przypadkach odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie przejaśnienia w ograniczonym obszarze pola widzenia (patrz punkt 4.8).

#### Działanie farmakodynamiczne

Główne działanie farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości pracy serca. Analiza zmniejszenia częstości pracy serca podczas podawania iwabradyny w dawce do 20 mg dwa razy na dobę wykazuje tendencję wystąpienia efektu plateau. Jest to zgodne ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej bradykardii z częstością pracy serca poniżej 40 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania leku w zazwyczaj zalecanych dawkach stwierdzono zmniejszenie częstości pracy serca o około 10 uderzeń na minutę w spoczynku i podczas wysiłku. Prowadzi to do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Iwabradyna nie ma wpływu na przewodnictwo wewnątrzsercowe, kurczliwość (nie ma ujemnego działania inotropowego) lub repolaryzację komórek:

- w badaniach z zakresu elektrofizjologii klinicznej stwierdzono, że iwabradyna nie ma wpływu na czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, wewnątrzkomorowego lub skorygowany odstęp QT;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory od 30% do 45%) iwabradyna nie miała niekorzystnego wpływu na ten parametr.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny wykazano w pięciu randomizowanych badaniach z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (trzy badania z grupą kontrolną placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę). W badaniach wzięło udział ogółem 4111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, spośród których 2617 przyjmowało iwabradynę.

Wykazano, że iwabradyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę była skuteczna pod względem wpływu na wszystkie parametry testu wysiłkowego, wykonywanego po 3–4 tygodniach leczenia. Potwierdzono także skuteczność leku w dawce 7,5 mg dwa razy na dobę. Dodatkową korzyść leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę potwierdzono w szczególności w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą atenolol. Po miesiącu podawania iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę wydłużenie ogólnego czasu trwania testu wysiłkowego w okresie minimalnego stężenia leku we krwi wynosiło w przybliżeniu 1 minutę. Natomiast po trzech miesiącach obowiązkowego, stopniowego zwiększenia dawki iwabradyny do 7,5 mg dwa razy na dobę, stwierdzono dalsze wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego o prawie 25 sekund. W tym badaniu potwierdzono korzystne działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny u pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej. Podczas podawania iwabradyny w dawkach 5 lub 7,5 mg dwa razy na dobę we wszystkich badaniach stwierdzono skuteczny wpływ leku na wszystkie parametry testu wysiłkowego (całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia ograniczających wysiłek objawów dławicy piersiowej, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm). Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania napadów dławicy piersiowej o około 70%. Podczas stosowania iwabradyny dwa razy na dobę uzyskiwano jednolitą skuteczność działania leku przez okres 24 godzin.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym z udziałem 889 pacjentów leczonych atenololem w dawce 50 mg raz na dobę, iwabradyna wykazała dodatkową skuteczność w stosunku do wszystkich parametrów ETT (testu wysiłkowego na bieżni), kiedy aktywność substancji czynnej była najmniejsza (12 godzin po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym w grupie 725 pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 10 mg raz na dobę, nie wykazano dodatkowej skuteczności iwabradyny w czasie, kiedy jej stężenia były minimalne (12 godzin po doustnym przyjęciu leku), natomiast taką dodatkową skuteczność potwierdzono w czasie, kiedy stężenia iwabradyny były maksymalne (3-4 godziny po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 1277 pacjentów, u których zastosowano amlodypinę w dawce 5 mg raz na dobę lub nifedypinę GITS w dawce 30 mg raz na dobę, po 6 tygodniach leczenia, w okresie najmniejszej aktywności leku (12 godzin po

doustnym przyjęciu iwabradyny) iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie liczby napadów dławicy piersiowej o co najmniej 3 na tydzień i (lub) wydłużenie o co najmniej 60 s czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas testu wysiłkowego na bieżni) (iloraz szans OR= 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Iwabradyna nie wykazała dodatkowej skuteczności w zakresie drugorzędowych parametrów testu wysiłkowego w okresie najmniejszej aktywności substancji czynnej, podczas gdy taka dodatkowa skuteczność została wykazana w okresie największej aktywności leku (3-4 godziny po doustnym przyjęciu iwabradyny).

Skuteczność iwabradyny utrzymywała się w pełni przez okresy stosowania leku, trwające 3 lub 4 miesiące w ramach prób klinicznych nad jej skutecznością. Nie stwierdzono cech tolerancji farmakologicznej (utrąty skuteczności) rozwijającej się podczas leczenia, ani zjawiska "z odbicia" po nagłym przerwaniu leczenia. Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem częstości pracy serca oraz znamionym zmniejszeniem iloczynu częstości pracy serca i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w spoczynku oraz podczas wysiłku. Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i obwodowe opory naczyniowe był nieznaczny i klinicznie nieistotny.

Utrzymujące się zmniejszenie częstości pracy serca wykazano u pacjentów leczonych iwabradyną przez okres przynajmniej jednego roku (n=713). Nie obserwowano wpływu na stężenia glukozy czy metabolizm lipidów.

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny występowało także u pacjentów z cukrzycą (n=457), a profil bezpieczeństwa w porównaniu z ogólną populacją był podobny.

U 10 917 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF<40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię, spośród których 86,9% pacjentów otrzymywało beta-adrenolityki, zostało przeprowadzone duże badanie z punktami końcowymi BEAUTIFUL. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub hospitalizacji z powodu wystąpienia albo nasilenia niewydolności serca. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (ryzyko względne iwabradyna: placebo wynosiło 1,00, p=0,945).

W randomizowanej (n=1 507) podgrupie post-hoc pacjentów z objawową dławicą piersiową nie rozpoznano oznak dotyczących bezpieczeństwa odnośnie zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub niewydolności serca (iwabradyna 12,0% *versus* placebo 15,5%, p=0,05).

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca (LVEF> 40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone [początkowa dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę dla wieku ≥ 75 lat) i zwiększanie do 10 mg dwa razy na dobę]. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w grupie iwabradyny w porównaniu do grupy placebo (względne ryzyko iwabradyna/placebo: 1,08, p=0,197). Bradykardię odnotowano u 17,9% pacjentów w grupie iwabradyny (2,1% w grupie placebo). Werapamil, diltiazem lub silne inhibitory CYP3A4 otrzymywało 7,1% pacjentów w trakcie badania.

Obserwowano niewielkie statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS (n=12 049) (roczne częstości występowania 3,4% wobec 2,9%, względne ryzyko iwabradyna /placebo 1,18, p=0,018), ale nie w podgrupie całkowitej populacji z dławicą piersiową klasy ≥ I wg CCS (n=14 286) (względne ryzyko iwabradyna /placebo 1,11, p=0,110). Stosowane w

badaniu dawkowanie większe niż zatwierdzone nie wyjaśnia w pełni tych ustaleń.

Badanie SHIFT było dużym, wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 6505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez  $\geq 4$  tygodnie) od II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF  $\leq 35\%$ ) oraz częstością akcji serca w spoczynku  $\geq 70$  uderzeń na minutę.

U pacjentów stosowano standardowe leczenie, w tym beta-adrenolityki (89%), inhibitory ACE i (lub) antagonistów angiotensyny II (91%), leki moczopędne (83%) i antagonistów aldosteronu (60%). W grupie otrzymującej iwabradynę 67% pacjentów było leczonych dawką 7,5 mg dwa razy na dobę. Średni czas obserwacji wyniósł 22,9 miesiąca. Leczenie iwabradyną było związane ze średnim zmniejszeniem częstości akcji serca o 15 uderzeń na minutę, w przypadku wartości początkowej 80 uderzeń na minutę. Różnica w częstości akcji serca między grupą otrzymującą iwabradynę i grupą otrzymującą placebo wynosiła 10,8 uderzeń na minutę podczas 28 dni, 9,1 uderzeń na minutę podczas 12 miesięcy i 8,3 uderzeń na minutę podczas 24 miesięcy.

Badanie wykazało klinicznie i statystycznie znaczące względne zmniejszenie ryzyka o 18% odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego, na który składa się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,82, 95% CI [0,75; 0,90] –  $p < 0,0001$ ), mające miejsce w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 4,2%. Na pierwotny punkt końcowy mają wpływ głównie punkty końcowe związane z niewydolnością serca, hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 4,7%) oraz zgony z powodu niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,1%).

#### **Wpływ leczenia na pierwotny złożony punkt końcowy, jego komponenty oraz wtórne punkty końcowe**

|  | Iwabradyna<br>(N=3 241)<br>n (%) | Placebo<br>(N=3 264)<br>n (%) | Współczynnik<br>ryzyka [95% CI] | Wartość p |
|--|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Pierwotny złożony punkt<br>końcowy                         | 793 (24,47)                      | 937 (28,71)                   | 0,82 [0,75; 0,90]               | <0,0001   |
| Komponenty:  |                                  |                               |                                 |           |
| - Zgon z przyczyn sercowo-<br>naczyniowych                 | 449 (13,85)                      | 491 (15,04)                   | 0,91 [0,80; 1,03]               | 0,128     |
| - Hospitalizacja z powodu<br>nasilenia niewydolności serca | 514 (15,86)                      | 672 (20,59)                   | 0,74 [0,66; 0,83]               | <0,0001   |
| Inne wtórne punkty końcowe:                                |                                  |                               |                                 |           |
| - Zgon z wszystkich przyczyn                               | 503 (15,52)                      | 552 (16,91)                   | 0,90 [0,80; 1,02]               | 0,092     |
| - Zgon z powodu niewydolności<br>serca                     | 113 (3,49)                       | 151 (4,63)                    | 0,74 [0,58; 0,94]               | 0,014     |
| - Hospitalizacja z jakiegokolwiek<br>przyczyny             | 1 231 (37,98)                    | 1 356 (41,54)                 | 0,89 [0,82; 0,96]               | 0,003     |
| - Hospitalizacja z przyczyn<br>sercowo-naczyniowych        | 977 (30,15)                      | 1 122 (34,38)                 | 0,85 [0,78; 0,92]               | 0,0002    |

Redukcję odnośnie pierwotnego punktu końcowego obserwowano konsekwentnie niezależnie od płci, stopnia niewydolności według NYHA, etiologii niedokrwiennej lub nie-niedokrwiennej niewydolności serca oraz występowania cukrzycy albo nadciśnienia w wywiadzie.

W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń na minutę (n=4 150) obserwowano większą redukcję w pierwotnym złożonym punkcie końcowym o 24% (współczynnik ryzyka: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) oraz dla innych wtórnych punktów końcowych, w tym zgonu z wszystkich przyczyn (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96] –  $p = 0,0109$ ) i zgonu z

przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97] – p=0,0166). Profil bezpieczeństwa iwabradyny w tej podgrupie pacjentów jest zgodny z profilem dla populacji ogólnej.

Znaczący wpływ na pierwotny złożony punkt końcowy obserwowano w całej grupie pacjentów otrzymujących beta-adrenolityk (współczynnik ryzyka: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca  $\geq 75$  uderzeń na minutę i otrzymujących zaleconą docelową dawkę beta-adrenolityku, obserwowano statystycznie nieistotną korzyść odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) i innych wtórnych punktów końcowych, w tym hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) lub zgonu z powodu niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]).

Obserwowano znaczącą poprawę stopnia niewydolności według NYHA, odnośnie ostatnio określonej wartości, u 887 (28%) pacjentów otrzymujących iwabradynę stopień poprawił się w porównaniu do 776 (24%) pacjentów otrzymujących placebo (p=0,001).

W kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu z udziałem 97 pacjentów, dane zebrane podczas szczegółowych badań oftalmologicznych mających na celu dokumentowanie czynności systemu czopków i pręcików oraz wstępującej drogi wzrokowej (elektroretinogram, statyczna i kinetyczna ocena pola widzenia, widzenie barwne, ostrość widzenia) u pacjentów leczonych iwabradyną przez 3 lata z powodu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, nie wykazały jakiegokolwiek retinotoksyczności.

### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u 116 pacjentów w wieku dziecięcym (17 pacjentów w wieku 6-12 miesięcy, 36 w wieku 1-3 lata i 63 w wieku 3-18 lat) z przewlekłą niewydolnością serca oraz kardiomiopatią rozstrzeniową, u których stosowano optymalną dodatkową terapię; 74 pacjentów otrzymało iwabradynę (stosunek 2:1). Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 6-12 miesięcy, 0,05 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 1-3 lata i w wieku 3-18 lat z masą ciała < 40 kg oraz 2,5 mg dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 3-18 lat z masą ciała  $\geq 40$  kg. Dawki były dostosowane do odpowiedzi terapeutycznej, dawki maksymalne wynosiły odpowiednio 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 0,3 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 15 mg dwa razy na dobę. W badaniu tym iwabradynę podawano w postaci roztworu doustnego lub tabletki dwa razy na dobę. Brak różnic farmakokinetycznych między tymi postaciami wykazano w otwartym, randomizowanym badaniu w schemacie krzyżowym z dwoma okresami oceny u 24 zdrowych ochotników.

Zmniejszenie częstości akcji serca o 20%, bez bradykardii, osiągnięto u 69,9% pacjentów w grupie iwabradyny wobec 12,2% w grupie placebo w okresie dostosowywania dawki, trwającym od 2 do 8 tygodni (iloraz szans: E = 17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Średnie dawki iwabradyny pozwalające na zmniejszenie częstości akcji serca o 20% wyniosły  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg mc. dwa razy na dobę,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg mc. dwa razy na dobę i  $4,1 \pm 2,2$  mg dwa razy na dobę, odpowiednio w podgrupach w wieku 1-3 lata, 3-18 lat z masą ciała < 40 kg i 3-18 lat z masą ciała  $\geq 40$  kg.

Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) po 12 miesiącach zwiększyła się z 31,8% do 45,3% w grupie iwabradyny wobec zwiększenia z 35,4% do 42,3% w grupie placebo. Poprawa w zakresie klasy NYHA wystąpiła u 37,7% pacjentów w grupie iwabradyny wobec 25% w grupie placebo. Poprawy te nie były znamienne statystycznie.

Profil bezpieczeństwa w okresie roku był podobny do opisanego u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Nie badano długotrwałego wpływu iwabradyny na wzrost, okres dojrzewania i rozwój ogólny ani

długookresowej skuteczności terapii iwabradyną w okresie dzieciństwa odnośnie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego iwabradynę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dławicy piersiowej.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego iwabradynę u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W warunkach fizjologicznych iwabradyna jest szybko uwalniana z tabletek i jest dobrze rozpuszczalna w wodzie (>10 mg/ml). Iwabradyna jest enancjomerem S. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono biokonwersji. Pochodna *N*-demetylowa iwabradyny została zidentyfikowana jako główny metabolit u ludzi.

### Wchłanianie

Iwabradyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bezwzględna dostępność biologiczna tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Pokarm opóźniał wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększał ekspozycję na lek w osoczu o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków, w celu zmniejszenia międzypersonalnych różnic narażenia na lek (patrz punkt 4.2).

### Dystrybucja

Iwabradyna jest w około 70% związana z białkami osocza a objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u pacjentów około 100 litrów. Maksymalne stężenie leku w osoczu po długotrwałym podawaniu w zalecanej dawce 5 mg dwa razy na dobę wynosi 22 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 29%). Średnie stężenie leku w osoczu w stanie równowagi stacjonarnej wynosi 10 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 38%).

### Biotransformacja

Iwabradyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie poprzez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Głównym czynnym metabolitem jest pochodna *N*-demetylowa (S 18982). Ekspozycja na tę substancję odpowiada około 40% ekspozycji na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje ona klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego na CYP3A4, dlatego też jest mało prawdopodobne, aby iwabradyna miała wpływ na metabolizm substratów CYP3A4 lub stężenia tych substancji w osoczu. Odwrotnie, substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

### Wydalenie

Iwabradyna jest wydalana z głównym okresem półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym 2 godziny (70% – 75% AUC). Efektywny okres półtrwania wynosi 11 godzin. Całkowity klirens wynosi około 400 ml/min a klirens nerkowy około 70 ml/min. Metabolity są wydalone w podobnym stopniu z kałem i w moczu. Około 4% dawki doustnej jest wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

### Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

Farmakokinetyka iwabradyny jest liniowa w przypadku podawania doustnego w dawkach od 0,5 do 24 mg.

### Szczególne populacje

#### *Osoby w wieku podeszłym*

Nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C<sub>max</sub>) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥65 lat) lub bardzo podeszłym (≥75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Wpływ niewydolności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982 (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child Pugh do 7) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne są ograniczone dane, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do właściwości farmakokinetycznych opisanych u dorosłych, gdy stosowano schemat ustalania dawki w oparciu o wiek i masę ciała.

### Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi

Analiza związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi wykazała, że częstość rytmu serca zmniejsza się prawie liniowo wraz ze zwiększaniem się stężeń iwabradyny oraz S 18982 w osoczu, dla dawek do 15–20 mg dwa razy na dobę. Po większych dawkach, zmniejszenie częstości pracy serca nie jest dłużej proporcjonalne do stężeń iwabradyny w osoczu, obserwuje się tendencję do wystąpienia *plateau*. Większe narażenie na iwabradynę podczas jej podawania w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do nadmiernego spowolnienia częstości pracy serca, chociaż ryzyko to jest mniejsze po jednoczesnym podawaniu iwabradyny i inhibitorów CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5). Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi opisanymi u dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania nad toksycznym wpływem na rozrodczość nie wykazały wpływu iwabradyny na płodność u szczurów płci męskiej lub żeńskiej. Podając iwabradynę ciężarnym samicom różnych gatunków zwierząt w okresie organogenezy, u których narażenie było podobne jak po podaniu dawek terapeutycznych, wykazano zwiększenie częstości występowania wad serca u płodów szczurów oraz małą liczbę płodów z wrodzonym brakiem jednego lub więcej palców u królików.

U psów, którym podawano iwabradynę (w dawkach 2, 7 lub 24 mg/kg masy ciała na dobę) przez okres jednego roku, stwierdzono przemijające zmiany w siatkówce, ale nie były one związane z wystąpieniem uszkodzenia struktur oka. Dane te są zgodne z działaniem farmakodynamicznym



iwabradyny, związanym z jej wpływem na prądy I<sub>h</sub> aktywowane hiperpolaryzacją w siatkówce, które z kolei wykazują duże podobieństwo do prądu I<sub>f</sub> pełniącego rolę stymulatora serca. Inne badania nad działaniem leku po długotrwałym podawaniu albo nad działaniem rakotwórczym nie wykazały klinicznie istotnych zmian.

#### Ocena ryzyka dla środowiska

Ocena ryzyka dla środowiska dotyczącego iwabradyny została przeprowadzona zgodnie z europejskimi wytycznymi.

Wyniki tej oceny wskazują na brak ryzyka dla środowiska ze strony iwabradyny oraz na brak zagrożenia dla środowiska.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

laktoza bezwodna  
magnezu stearynian (E470b)  
skrobia żelowana (kukurydziana)  
krzemionka koloidalna uwodniona (E551).

#### Otoczka tabletki

alkohol poliwinylowy (E1203)  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 4000  
talk (E553b)  
żelaza tlenek żółty (E 172)  
żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister perforowany  
z podwójnej folii aluminiowej podzielonym na dawki pojedyncze w opakowaniach po 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 lub 112x1 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Hiszpania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Ivabradine Accord 5 mg tabletki powlekane

EU/1/17/1190/001  
EU/1/17/1190/002  
EU/1/17/1190/003  
EU/1/17/1190/004  
EU/1/17/1190/005  
EU/1/17/1190/006  
EU/1/17/1190/007

### Ivabradine Accord 7,5 mg tabletki powlekane

EU/1/17/1190/008  
EU/1/17/1190/009  
EU/1/17/1190/010  
EU/1/17/1190/011  
EU/1/17/1190/012  
EU/1/17/1190/013  
EU/1/17/1190/014

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2017 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**02.2022**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>