

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane  
Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane:  
Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodorku).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane:  
Jedna tabletka powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane:  
Podłużne, białe tabletki z linią ułatwiającą podział po obu stronach, o wymiarach  $4,8 \pm 0,3$  mm x  $8,8 \pm 0,4$  mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane:  
Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki o średnicy  $7,1 \pm 0,4$  mm.

## 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 klasy od II do IV według klasyfikacji 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

Dla różnych dawek dostępne są tabletki powlekane zawierające 5 mg i 7,5 mg iwabradyny.

### 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, badaniu EKG lub 24-godzinnym monitorowaniu 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, a dawka początkowa jest dobrze tolerowana oraz częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 uderzeń na minutę, dawkę można zwiększyć 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, leczenie iwabradyną należy przerwać.

Dodatkowo, należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku ograniczonej reakcja odnośnie objawów oraz kiedy nie uzyskano klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu trzech miesięcy. Jeżeli w czasie leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się do poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę 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 rozpoczynać tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca.

Zaleca się, aby lekarz prowadzący leczenie 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 podeszłym wieku*

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min (patrz punkt 5.2). Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów iwabradynę należy stosować z ostrożnością.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia ogólnoustrojowego (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i jedną tabletkę 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
- Ostry zawał mięśnia sercowego
- Ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca regulowana 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, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, 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 powodujących zmniejszenie częstości akcji serca (patrz punkt 4.5)
- Ciąża, laktacja oraz leczenie kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)

### 4.3 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Specjalne ostrzeżenia

*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).

#### *Pomiar 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, badanie EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejszy się do 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 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 leczenia wystąpi migotanie przedsionków, należy ponownie uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku kontynuacji 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 60 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 zmniejszyć. 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 klasy 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 przypadkach.

#### *Widzenie*

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Brak jest dowodów toksycznego wpływu długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę (patrz punkt 5.1). Należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia widzenia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

#### Środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Pacjenci z niedociśnieniem*

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, dlatego 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 (nasilonej) 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*

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

## 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 sercowo-naczyniowych (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron).
- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu innych chorób niż choroby serowo-naczyniowe (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie).

Należy unikać podawania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych oraz w chorobach innych niż sercowo-naczyniowe jednocześnie 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. Iwabradyna może powodować bradykardię, a jednoczesne wystąpienie hipokaliemii i bradykardii jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich arytmii, zwłaszcza u pacjentów z zespołem długiego odstępu QT, zarówno wrodzonym jak i wywołanym przez leki.

### Interakcje farmakokinetyczne

#### Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

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 (słabe, umiarkowane lub silne inhibitory tego izoenzymu). 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 między poszczególnymi lekami 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*

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, takie jak ketokonazol (w dawce 200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (w dawce 1 g dwa razy na dobę) zwiększały średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

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 razy) 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 pomiędzy lekami nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych pomiędzy iwabradyną a wymienionymi poniżej produktami leczniczymi: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, 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 długodziałające azotany, inhibitory reduktazy HMG-CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, doustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne przeciwplatekcyjne 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 rozmnażanie się. 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 szczurów (patrz punkt 5.3).

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

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

Iwabradyna nie ma wpływu na zdolność obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne dotyczące działania iwabradyny z udziałem prawie 45 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny to zaburzenia widzenia i bradykardia. Zależą one od dawki i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	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 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 Zaburzenia widzenia
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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
	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
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 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
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

\* Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych podczas badań 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 opisywane zaburzenia widzenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu (w 77,5% przypadków w czasie leczenia). 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 wystąpiła 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 ślepią próbą, trwających co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, częstość wystąpienia migotania przedsionków wynosiła 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].

#### 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).

### Postępowanie

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 przedsionkowokomorowym 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 zaburzeniami czynności lewej komory [frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, ang. left ventricular ejection fraction) 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 4 111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, spośród których 2 617 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 starszych. Podczas podawania iwabradyny w dawkach 5 mg 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 leku 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 w grupie 1 277 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 h 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 leku, podczas gdy taka dodatkowa skuteczność została wykazana w okresie największej aktywności leku (3-4 h po doustnym przyjęciu iwabradyny).

Skuteczność iwabradyny utrzymywała się w pełni przez okres stosowania leku, trwający 3 lub 4 miesiące w ramach badań klinicznych dotyczących jej skuteczności. Nie stwierdzono cech tolerancji farmakologicznej (utrata 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 zamiennym 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 optymalne dodatkowe leczenie, 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 ostrego zawału serca lub hospitalizacji z powodu wystąpienia albo nasilenia niewydolności serca. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (ryzyko względne iwabradyna wobec 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 z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu ostrego zawału serca lub niewydolności serca (12,0% iwabradyna w porównaniu do 15,5% placebo; p=0,05).

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca (LVEF> 40%), u których stosowano optymalne dodatkowe leczenie. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone [początkowa dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę dla pacjentów w wieku  $\geq$  75 lat), zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę]. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego 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, lecz statystycznie istotne zwiększenie czystości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w uprzednio wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS (ang. Canadian Cardiovascular Society) (n=12 049) (roczna częstość występowania 3,4% wobec 2,9%, względne ryzyko iwabradyna /placebo 1,18, p=0,018). Nie obserwowano tego efektu w podgrupie całkowitej populacji pacjentów z dławicą piersiową klasy  $\geq$  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 6 505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez  $\geq 4$  tygodnie) od II do IV klasy 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 po 28 dniach, 9,1 uderzeń na minutę po 12 miesiącach i 8,3 uderzeń na minutę po 24 miesiącach.

Badanie wykazało klinicznie i statystycznie znaczące względne zmniejszenie ryzyka częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego o 18%, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,82, 95% CI [0,75; 0,90] –  $p < 0,0001$ ), mającego miejsce w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 4,2%. Na pierwszorzędowy punkt końcowy mają wpływ głównie punkty końcowe związane z niewydolnością serca, hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 4,7%) oraz zgon z powodu niewydolności serca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,1%).

Wpływ leczenia na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, jego komponenty oraz drugorzędowe punkty końcowe

	Iwabradyna (N = 3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Współczynnik ryzyka [95% CI]	Wartość p
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	< 0.0001
Komponenty:				
- Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- Hospitalizacja z powodu nasilenia niewydolności serca	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	< 0.0001
Inne drugorzędowe punkty końcowe:				
- Zgon z wszystkich przyczyn	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- Zgon z powodu niewydolności serca	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58; 0.94]	0.014
- Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1,231 (37.98)	1,356 (41.54)	0.89 [0.82; 0.96]	0.003
- Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	977 (30.15)	1,122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

Zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego obserwowano konsekwentnie niezależnie od płci, klasy 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 zmniejszenie częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego o 24%

(współczynnik ryzyka: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) oraz innych drugorzędowych 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 bezpieczeństwa dla populacji ogólnej.

Znaczący wpływ na pierwszorzędowy 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, nie obserwowano statystycznie istotnych korzyści odnośnie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) i innych drugorzędowych 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 niewydolności serca według klasyfikacji NYHA, odnośnie ostatnio określonej klasy, u 887 (28%) pacjentów otrzymujących iwabradynę 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 (tj. elektretinogram, 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 chorobowości i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla iwabradyny we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu dławicy piersiowej. Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla iwabradyny 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, czynny metabolit u ludzi.

### Wchłanianie i dostępność biologiczna

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%).

### Metabolizm

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 niezmięnionej.

### Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

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

### Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby w wieku podeszłym*

Nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i  $C_{max}$ ) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym ( $\geq 65$  lat) lub bardzo podeszłym ( $\geq 75$  lat), w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Wpływ zaburzeń czynności 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).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (do 7 punktów w skali Childa-Pugha) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne dane są zbyt ograniczone, aby wyciągać wnioski dotyczące stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 i farmakodynamicznymi

Analiza związku między właściwościami farmakokinetycznymi i 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 i 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  $I_h$  aktywowane hiperpolaryzacją w siatkówce, które z kolei wykazują duże podobieństwo do prądu  $I_f$  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:

Mannitol

Krospowidon

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol

Glicerol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry z OPA/Aluminium/PVC-Aluminium pakowane w pudełka tekturowe.

Wielkości opakowań:

Ivabradine Zentiva 5 mg: 14, 28, 56, 84, 98, 100 lub 112 tabletek powlekanych

Ivabradine Zentiva 7,5 mg: 14, 28, 56, 84, 98, 100 lub 112 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

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

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane:

EU/1/16/1144/001  
EU/1/16/1144/002  
EU/1/16/1144/003  
EU/1/16/1144/004  
EU/1/16/1144/005  
EU/1/16/1144/006  
EU/1/16/1144/007

Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane:

EU/1/16/1144/008  
EU/1/16/1144/009  
EU/1/16/1144/010  
EU/1/16/1144/011  
EU/1/16/1144/012  
EU/1/16/1144/013  
EU/1/16/1144/014

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2016

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

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

S.C. Zentiva S.A  
50 Theodor Pallady Blvd,  
District 3,  
032266 Bucharest  
Rumunia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania produktu musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane  
Ivabradinum

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1144/001  
EU/1/16/1144/002  
EU/1/16/1144/003  
EU/1/16/1144/004  
EU/1/16/1144/005  
EU/1/16/1144/006  
EU/1/16/1144/007

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp – Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ivabradine zentiva 5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB PASKACH**

**Blister**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletki powlekane  
Ivabradinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<logo Zentiva>

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Pon. [słońce] → Pon. [księżyc]  
Wt. [słońce] → Wt. [księżyc]  
Śr. [słońce] → Śr. [księżyc]  
Czw. [słońce] → Czw. [księżyc]  
Pt. [słońce] → Pt. [księżyc]  
Sob. [słońce] → Sob. [księżyc]  
Niedz. [słońce] → Niedz. [księżyc]

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko tekturowe**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane  
Ivabradinum

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
98 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych  
112 tabletek powlekanych

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1144/008  
EU/1/16/1144/009  
EU/1/16/1144/010  
EU/1/16/1144/011  
EU/1/16/1144/012  
EU/1/16/1144/013  
EU/1/16/1144/014

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp – Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ivabradine zentiva 7,5 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB PASKACH**

**Blister**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletki powlekane  
Ivabradinum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<logo Zentiva>

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

Pon.[słońce] → Pon. [księżyc]  
Wt. [słońce] → Wt. [księżyc]  
Śr. [słońce] → Śr. [księżyc]  
Czw. [słońce] → Czw. [księżyc]  
Pt. [słońce] → Pt. [księżyc]  
Sob. [słońce] → Sob. [księżyc]  
Niedz. [słońce] → Niedz. [księżyc]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Ivabradinum

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ivabradine Zentiva i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku
3. Jak stosować lek Ivabradine Zentiva
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ivabradine Zentiva
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Ivabradine Zentiva i w jakim celu się go stosuje

Ivabradine Zentiva (iwabradyna) jest lekiem nasercowym stosowanym w leczeniu:

- objawowej stabilnej dławicy piersiowej (która powoduje ból w klatce piersiowej) u dorosłych pacjentów, u których częstość akcji serca wynosi 70 lub więcej uderzeń na minutę. Jest stosowany u dorosłych, którzy nie tolerują lub nie mogą przyjmować leków stosowanych w chorobach serca zwanych beta-adrenolitykami. Jest także stosowany w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u dorosłych, których stan nie jest w pełni kontrolowany za pomocą beta-adrenolityku;
- przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, u których częstość akcji serca wynosi 75 lub więcej uderzeń na minutę. Jest stosowany w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy beta-adrenolityki są przeciwwskazane albo nie są tolerowane.

##### O stabilnej dławicy piersiowej (zazwyczaj określanej jako „dławica”)

Stabilna dławica piersiowa jest to choroba serca, która występuje wówczas, gdy mięsień sercowy nie otrzymuje wystarczającej ilości tlenu. Choroba ta zwykle pojawia się u osób w wieku pomiędzy 40 a 50 lat. Najczęstszym objawem dławicy piersiowej jest ból lub dyskomfort w klatce piersiowej. Dławica piersiowa występuje częściej podczas przyspieszonej pracy serca, na przykład po wysiłku, pod wpływem emocji, w zimnym otoczeniu lub po posiłku. U osób z dławicą piersiową przyspieszenie pracy serca wywołuje ból w klatce piersiowej.

##### O przewlekłej niewydolności serca

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą serca, która pojawia się, kiedy serce nie może przepompować wystarczającej ilości krwi do reszty organizmu. Najczęstsze objawy niewydolności serca to duszność, zmęczenie, obrzęk kostek.

### Jak działa lek Ivabradine Zentiva

Lek Ivabradine Zentiva działa głównie poprzez zmniejszenie częstości pracy serca o kilka uderzeń na minutę. Prowadzi to do zmniejszenia zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, szczególnie w sytuacjach, gdy bardziej prawdopodobne jest wystąpienie napadu bólu dławicowego. W ten sposób lek Ivabradine Zentiva pomaga kontrolować i zmniejszać liczbę napadów bólu dławicowego. Ponadto, ponieważ zwiększona częstość akcji serca niekorzystnie wpływa na czynność serca i rokowanie odnośnie przeżycia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, swoiste działanie iwabradyny zmniejszające częstość akcji serca pomaga poprawić czynność serca oraz rokowanie odnośnie przeżycia u tych pacjentów.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Ivabradine Zentiva**

### **Kiedy nie stosować leku Ivabradine Zentiva:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na iwabradynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia częstość akcji serca w spoczynku jest za mała (poniżej 70 uderzeń na minutę);
- u pacjentów ze wstrząsem kardiogennym (choroba serca leczona w szpitalu);
- u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca;
- u pacjentów ze świeżym zawałem serca;
- u pacjentów z bardzo dużym obniżeniem ciśnienia krwi;
- u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową (ciężka postać z bardzo często pojawiającymi się bólami klatki piersiowej związanymi lub nie związanymi z wysiłkiem);
- u pacjentów z niewydolnością serca, która ostatnio się nasiliła;
- jeśli czynność serca jest powodowana wyłącznie przez rozrusznik serca;
- u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby;
- u pacjentów aktualnie przyjmujących leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki z grupy makrolidów (np. jozamycyna, klarytromycyna, telitromycyna lub erytromycyna podawana doustnie), leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (takie jak nelfinawir, rytonawir) lub nefazodon (lek stosowany w leczeniu depresji) lub diltiazem, werapamil (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub dławicy piersiowej);
- jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje odpowiednich metod zapobiegania ciąży;
- u kobiet w ciąży lub próbujących zajść w ciążę;
- u kobiet karmiących piersią.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ivabradine Zentiva należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma zaburzenia rytmu serca (takie jak nieregularne bicie serca, kołatanie serca, nasilenie bólu w klatce piersiowej) lub utrwalone migotanie przedsionków (rodzaj nieregularnego bicia serca), lub występuje u niego nieprawidłowość w zapisie elektrokardiogramu (EKG), zwana zespołem długiego odstępu QT;
- jeśli pacjent ma objawy takie jak: uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub duszność (co może oznaczać za małą częstość pracy serca);
- jeśli u pacjenta występują objawy migotania przedsionków (wyjątkowo wysokie tętno w spoczynku (powyżej 110 uderzeń na minutę) lub tętno nieregularne, bez widocznej przyczyny, trudne do zmierzenia);
- jeśli u pacjenta wystąpił ostatnio udar (udar mózgu);
- jeśli pacjent ma lekkie lub umiarkowane nasilone obniżenie ciśnienia krwi;
- jeśli ciśnienie krwi u pacjenta nie jest odpowiednio kontrolowane, zwłaszcza po zmianie leczenia przeciwnadciśnieniowego;
- jeśli pacjent ma ciężką niewydolność serca lub niewydolność serca z wystąpieniem nieprawidłowości w zapisie EKG, zwaną blokiem odnogi pęczka Hisa;

- jeśli u pacjenta występuje przewlekła choroba siatkówki oka;
- jeśli u pacjenta występują umiarkowanie ciężkie choroby wątroby;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie choroby nerek.

W przypadku wystąpienia którejkolwiek z wymienionych powyżej sytuacji, należy natychmiast poinformować lekarza przed zastosowaniem lub podczas stosowania leku Ivabradine Zentiva.

### **Dzieci**

Lek Ivabradine Zentiva nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Ivabradine Zentiva a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu któregokolwiek z wymienionych poniżej leków, ponieważ może być konieczne skorygowanie dawki leku Ivabradine Zentiva albo ścisły nadzór nad jego stosowaniem:

- diltiazem, werapamil (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub dławicy piersiowej)
- flukonazol (lek przeciwgrzybiczy);
- ryfampicyna (antybiotyk);
- barbiturany (stosowane w przypadku trudności z zasypianiem lub w padaczce);
- fenytoina (stosowana w padaczce);
- preparaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji);
- leki wydłużające odstępn QT stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub innych chorób, takie jak:
  - chinidyna, dyzopiramid, ibutylid, sotalol, amiodaron (leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca);
  - beprydyl (lek stosowany w leczeniu dławicy piersiowej);
  - niektóre rodzaje leków stosowanych w leczeniu lęku, schizofrenii lub innych psychoz (takie jak pimozyd, zyprazydon, sertyndol);
  - leki przeciwmalaryczne (takie jak meflochina lub halofantryna);
  - erytromycyna stosowana dożylnie (antybiotyk);
  - pentamidyna (lek przeciw pasożytom);
  - cyzapryd (lek przeciw refluksowi żołądkowo-przełykowemu);
- niektóre rodzaje leków moczopędnych, które mogą zmniejszać stężenie potasu we krwi, takie jak furosemid, hydrochlorotiazyd, indapamid (stosowane w leczeniu obrzęku, wysokiego ciśnienia krwi).

### **Stosowanie leku Ivabradine Zentiva z jedzeniem i pićm**

Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia lekiem Ivabradine Zentiva.

### **Ciążai karmienie piersią**

Nie należy przyjmować leku Ivabradine Zentiva w okresie ciąży lub gdy pacjentka planuje mieć dziecko (patrz „Kiedy nie stosować leku Ivabradine Zentiva”).

Należy zgłosić się do lekarza w razie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania leku Ivabradine Zentiva. Pacjentka w wieku rozrodczym nie powinna przyjmować leku Ivabradine Zentiva, chyba że stosuje odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz „Kiedy nie stosować leku Ivabradine Zentiva”).

Nie należy przyjmować leku Ivabradine Zentiva w okresie karmienia piersią (patrz „Kiedy nie stosować leku Ivabradine Zentiva”). Pacjentka powinna zwrócić się do lekarza, jeśli karmi lub zamierza karmić piersią, ponieważ karmienie piersią należy przerwać, jeśli pacjentka przyjmuje lek Ivabradine Zentiva.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Ivabradine Zentiva może powodować przemijające zaburzenia widzenia (chwilowe wrażenia widzenia silnego światła w polu widzenia, patrz „Możliwe działania niepożądane”). W razie ich wystąpienia należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, zwłaszcza w sytuacjach, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia oświetlenia, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów nocą.

### **3. Jak stosować lek Ivabradine Zentiva**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Ivabradine Zentiva należy przyjmować podczas posiłków.

#### Leczenie pacjentów ze stabilną dławicą piersiową

Dawka początkowa nie powinna być większa niż jedna tabletkę leku Ivabradine Zentiva 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli pacjent wciąż ma objawy dławicy piersiowej i dobrze toleruje dawkę 5 mg dwa razy na dobę, dawka może zostać zwiększona. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 7,5 mg dwa razy na dobę. Lekarz przepisze odpowiednią dawkę dla pacjenta. Zwykle stosowana dawka to jedna tabletkę rano i jedna tabletkę wieczorem. W niektórych przypadkach (np. jeśli pacjent jest w podeszłym wieku) lekarz może przepisać połowę dawki, tj. połowę tabletki 5 mg leku Ivabradine Zentiva 5 mg (co odpowiada 2,5 mg iwabradyny) rano i połowę tabletki 5 mg wieczorem.

#### Leczenie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletkę leku Ivabradine Zentiva 5 mg dwa razy na dobę, w razie konieczności dawkę zwiększa się do jednej tabletki leku Ivabradine Zentiva 7,5 mg dwa razy na dobę. Lekarz ustali odpowiednią dawkę dla danego pacjenta. Zwykle stosowana dawka to jedna tabletkę rano i jedna tabletkę wieczorem. W niektórych przypadkach (np. jeśli pacjent jest w podeszłym wieku) lekarz może zalecić połowę dawki, tj. połowę tabletki 5 mg leku Ivabradine Zentiva 5 mg (co odpowiada 2,5 mg iwabradyny) rano i połowę tabletki 5 mg wieczorem.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ivabradine Zentiva**

Po przyjęciu dużej dawki leku Ivabradine Zentiva może wystąpić duszność lub uczucie zmęczenia, ponieważ dochodzi do nadmiernego zwolnienia czynności serca. W takim przypadku należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

### **Pominięcie przyjęcia leku Ivabradine Zentiva**

W razie pominięcia dawki leku Ivabradine Zentiva, następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kalendarz nadrukowany na blistrze zawierającym tabletkę pomoże w pamiętaniu o tym, kiedy ostatnio przyjęto tabletkę leku Ivabradine Zentiva.

### **Przerwanie stosowania leku Ivabradine Zentiva**

Ponieważ leczenie dławicy piersiowej lub przewlekłej niewydolności serca jest zazwyczaj długotrwałe, przed przerwaniem stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Ivabradine Zentiva jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęstsze działania niepożądane tego leku zależą od dawki i są związane ze sposobem działania leku:

##### **Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- Zaburzenia widzenia (chwilowe wrażenia widzenia silnego światła, najczęściej spowodowane przez nagłe zmiany natężenia światła). Zaburzenia te są także opisywane jako aureola, kolorowe błyski, rozdzielony obraz lub zwielokrotnione obrazy. Zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia, po których mogą wystąpić powtórnie i ustąpić podczas leczenia lub po jego zakończeniu.

##### **Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- Zmiana czynności serca (objawy zmniejszenia częstości pracy serca). Objawy występują szczególnie w ciągu pierwszych 2 do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zgłaszano także inne działania niepożądane:

##### **Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):**

- Nieregularne, szybkie skurcze serca, niezwykle odczuwanie bicia serca, niekontrolowane ciśnienie krwi, bóle głowy, zawroty głowy i niewyraźne widzenie (zamazane widzenie).

##### **Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):**

- Kołatanie serca i dodatkowe uderzenia serca, mdłości (nudności), zaparcia, biegunka, ból brzucha, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), trudności w oddychaniu (duszność), kurcze mięśni, zmiany w parametrach laboratoryjnych: duże stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększenie liczby eozynofili we krwi (rodzaj krwinek białych) i zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (produkt rozkładu mięśni), wysypka, obrzęk naczynioruchowy (jak opuchnięta twarz, opuchnięty język lub gardło, trudności w oddychaniu lub przetykaniu), niskie ciśnienie krwi, omdlenie, uczucie zmęczenia, uczucie osłabienia, nieprawidłowy zapis czynności serca w badaniu EKG, podwójne widzenie, osłabione widzenie.

##### **Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów):**

- Pokrzywka, swędzenie, zaczerwienienie skóry, złe samopoczucie.

##### **Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów):**

- Nieregularne bicie serca.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Ivabradine Zentiva

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku. Termin ważności (EXP) oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Ivabradine Zentiva

- Substancją czynną leku jest iwabradyna (w postaci chlorowodorku). Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodorku) lub 7,5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodorku).
- Pozostałe składniki wchodzące w skład rdzenia tabletki: mannitol, krospowidon, magnezu stearynian oraz składniki wchodzące w skład otoczki tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek, makrogol, glicerol.

### Jak wygląda lek Ivabradine Zentiva i co zawiera opakowanie

Ivabradine Zentiva 5 mg: podłużne, białe tabletki z linią ułatwiającą podział po obu stronach, o wymiarach  $4,8 \pm 0,3$  mm x  $8,8 \pm 0,4$  mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki o średnicy  $7,1 \pm 0,4$  mm.

Tabletki są dostępne w opakowaniach po 14, 28, 56, 84, 98, 100 lub 112 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

#### Wytwórca

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Republika Czeska

lub

S.C. Zentiva S.A  
50 Theodor Pallady Blvd,  
District 3,  
032266 Bucharest  
Rumunia

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.