

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes  
Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (*ivabradinum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 72 mg laktozes (bezūdens veidā)

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (*ivabradinum*) (hidrohlorīda veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra 7,5 mg apvalkotā tablete satur 108 mg laktozes (bezūdens veidā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes

Oranži-dzeltenas, iegarenas, aptuveni 8,50 mm garas, 4,50 mm platas apvalkotās tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs, kurām vienā pusē iegravēts „FK” un otrā pusē „2”.  
Tableti var sadalīt divās vienādās devās.

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes

Oranži-dzeltenas, trīsstūrveida, aptuveni 7,30 mm garas, 6,769 mm platas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē iegravēts „FK” un otrā pusē "1".

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana

Ivabradīns ir indicēts hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir normāls sīnusa ritms un sirdsdarbības frekvence ir  $\geq 70$  sitieni minūtē. Ivabradīns ir indicēts:

- pieaugušajiem, kuri nepanes bēta blokatorus vai kuriem tie kontraindicēti
- vai kombinācijā ar bēta blokatoriem pacientiem, kuru kontrole, lietojot bēta blokatoru optimālā devā, nav pietiekama.

Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana

Ivabradīns ir indicēts hroniskas sirds mazspējas ar sistolisku disfunkciju ārstēšanai (II – IV klase pēc NYHA klasifikācijas) pieaugušiem pacientiem ar sīnusa ritmu un sirdsdarbības frekvence  $\geq 75$  sitieniem minūtē, lietošanai kombinācijā ar standarta terapiju, ieskaitot bēta blokatoru terapiju, vai tad, ja bēta blokatoru lietošana ir kontraindicēta vai pacients to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

#### *Hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana*

Ieteicams, lai lēmums uzsākt ārstēšanu vai titrēšanu tiktu pieņemts, ja ir pieejami sērijveida sirdsdarbības frekvences mērījumi, veicot EKG vai ambulatoro 24 h monitorēšanu.

Ivabradīna sākuma deva pacientiem līdz 75 gadu vecumam nedrīkst pārsniegt 5 mg divas reizes dienā. Ja pēc trīs vai četrām terapijas nedēļām pacientiem, kuri lieto 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā, joprojām ir simptomātika un ja sirdsdarbības frekvences miera stāvoklī joprojām ir lielāks par 60 sitieniem minūtē, un ja sākuma deva ir labi panesama, devu var palielināt līdz nākamajai augstākajai devai. Uzturošā deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg divas reizes dienā.

Ja 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākšanas nav vērojama stenokardijas simptomu uzlabošanās, ārstēšana ar ivabradīnu jāpārtrauc.

Turklāt ārstēšanas pārtraukšana jāapsver arī tad, ja trīs mēnešu laikā ir tikai ierobežota simptomātiska atbildes reakcija un ja nav sasniegta klīniski nozīmīga sirdsdarbības frekvences samazināšanās miera stāvoklī.

Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī pazeminās zem 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādas bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju, sasniedzot mazāko devu 2,5 mg divas reizes dienā (vienu pusi no 5 mg tabletes divas reizes dienā). Pēc devas samazināšanas jāveic sirdsdarbības frekvences kontrolēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja, neraugoties uz devas samazināšanu, sirds ritms saglabājas zem 50 sitieniem minūtē vai bradikardijas simptomi neizzūd, terapija jāpārtrauc.

#### *Hroniskas sirds mazspējas ārstēšana*

Ārstēšana jāuzsāk tikai pacientam ar stabilu sirds mazspēju. Ieteicams, lai ārstējošam ārstam būtu pieredze hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā.

Parasti ieteicamā ivabradīna sākuma deva ir pa 5 mg divas reizes dienā. Pēc divām terapijas nedēļām devu var palielināt līdz 7,5 mg divas reizes dienā, ja miera stāvoklī sirdsdarbības frekvencepastāvīgi ir virs 60 sitieniem minūtē, vai devu var samazināt līdz 2,5 mg divas reizes dienā (puse 5 mg tabletes divas reizes dienā), ja miera stāvoklī sirdsdarbības frekvencepastāvīgi ir zem 50 sitieniem minūtē vai ja rodas ar bradikardiju saistīti simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai hipotensija. Ja sirdsdarbības frekvence ir no 50 līdz 60 sitieniem minūtē, jāturpina lietot 5 mg divas reizes dienā.

Ja ārstēšanas laikā sirdsdarbības frekvencepastāvīgi ir samazināts zem 50 sitieniem minūtē miera stāvoklī vai ja pacientam rodas ar bradikardiju saistīti simptomi, deva jāsamazina līdz nākamai mazākai devai pacientiem, kas saņem 7,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā. Ja sirdsdarbības frekvencepastāvīgi palielinās virs 60 sitieniem minūtē miera stāvoklī, devu var palielināt līdz nākamai augstākai devai pacientiem, kas saņem 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg divas reizes dienā.

Ārstēšana jāpārtrauc, ja sirdsdarbības frekvencejoprojām ir zem 50 sitieniem minūtē vai ja saglabājas bradikardijas simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecumā no 75 gadiem un vecākiem pacientiem, pirms devas paaugstināšanas būtu jāapsver zemāka sākuma deva (2,5 mg divas reizes dienā, t.i. viena puse no 5 mg tabletes divas reizes dienā), ja nepieciešams.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar nieru mazspēju un kreatinīna klīrensu virs 15 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par pacientiem ar kreatinīna klīrensu līdz 15 ml/min. Tādēļ šajā populācijā

ivabradīns jālieto piesardzīgi.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Jāievēro piesardzība pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot ivabradīnu. Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu aknu mazspēju, jo nav veikti pētījumi šajā populācijā un iespējama nozīmīga sistēmiskās iedarbības palielināšanās (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Ivabradīna drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati hroniskas sirds mazspējas ārstēšanā aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām sniegt nav iespējams. Nav pieejami dati par hroniskas stenokardijas simptomātisku ārstēšanu.

#### Lietošanas veids

Tabletes jālieto iekšķīgi divas reizes dienā, t.i., no rīta un vakarā maltīšu laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām
- Sirds ritms miera stāvoklī līdz 70 sitieniem minūtē pirms terapijas sākuma
- Kardiogēns šoks
- Akūts miokarda infarkts
- Smaga hipotensija (< 90/50 mmHg)
- Smaga aknu mazspēja
- Sinusa mezgla vājuma sindroms
- Sinuatriāla blokāde
- Nestabila vai akūta sirds mazspēja
- Atkarība no elektrokardiostimulatora (sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardiostimulators)
- Nestabila stenokardija
- 3. pakāpes AV-blokāde
- Kombinācija ar spēcīgiem citohroma P450 3A4 inhibitoriem, tādiem kā azola pretsēnīšu zāles (ketokonazols, itraconazols) makroļīdu antibiotikām (klaritromicīns, eritromicīns *per os*, josamicīns, telihromicīns), HIV proteāzes inhibitori (nelfinavīrs, ritonavīrs) un nefazodons (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu)
- Kombinācija ar verapamilu vai diltiazemu, kas ir vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori ar sirdsdarbības frekvenci samazinošām īpašībām (skatīt 4.5. apakšpunktu)
- Grūtniecība, bērna barošana ar krūti un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

-

#### Nelabvēlīga ietekme uz klīnisko iznākumu pacientiem ar simptomātisku hronisku stabilu stenokardiju

Ivabradīns ir indicēts tikai hroniskas stabila stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai, jo tam nav pierādīta labvēlīga ietekme uz kardiovaskulāro iznākumu, piemēram, miokarda infarkts vai kardiovaskulāra nāve (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Sirdsdarbības frekvences mērījumi

Ņemot vērā, ka laika gaitā ir iespējamās vērā ņemamas sirdsdarbības frekvences svārstības, atkārtota sirdsdarbības ātruma noteikšana, EKG vai ambulatorā 24 stundu monitorēšana būtu jāapsver, nosakot sirdsdarbības frekvences miera stāvoklī pirms ivabradīna ārstēšanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā ar ivabradīnu, kad tiek apsvērta devas titrēšana. Tas attiecas arī uz pacientiem ar lēnu sirdsdarbības frekvenci, it īpaši tad, ja sirdsdarbības frekvences palēninās zem 50 sitieniem minūtē, kā arī pēc devas samazināšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Sirds aritmijas

Ivabradīns nav efektīvs sirds aritmiju ārstēšanā vai profilaksē un, iespējams, zaudē savu efektivitāti, ja rodas tahiaritmija (piemēram, ventrikulāra vai supraventrikulāra tahikardija). Šo iemeslu dēļ ivabradīns nav ieteicams pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai cita veida sirds aritmiju, kas ietekmē sinusa mezgla funkciju.

Ar ivabradīnu ārstētiem pacientiem ir palielināts priekškambaru fibrilācijas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Priekškambaru fibrilācija biežāk rodas pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto amiodaronu vai spēcīgus I klases antiaritmiskos līdzekļus. Ar ivabradīnu ārstētajiem pacientiem rekomendē regulāri klīniski novērot priekškambaru fibrilācijas (pastāvīgas vai paroksizmas) pazīmes, kas ietver arī EKG, ja tas ir klīniski indicēts (piemēram, stenokardijas pasliktināšanās, sirdsklauves, neregulāra pulsa gadījumā).

Pacienti jāinformē par priekškambaru fibrilācijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka sazināties ar ārstu, ja tādi rodas.

Ja ārstēšanas laikā rodas priekškambaru fibrilācija, rūpīgi jāizvērtē turpmākas ivabradīna terapijas radītā ieguvuma un riska līdzsvars.

Pacientus ar hronisku sirds mazspēju un intraventrikulāras vadīšanas traucējumiem (kūlīša kreisā zara blokāde, kūlīša labā zara blokāde) un kambaru dissinchroniju ir rūpīgi jānovēro.

## Lietošana pacientiem ar 2. pakāpes AV-blokādi

Ivabradīns nav ieteicams pacientiem ar 2. pakāpes AV-blokādi.

## Lietošana pacientiem ar lēnu sirdsdarbību

Ja pirms terapijas pacientiem sirds ritms miera stāvoklī ir līdz 70 sitieniem minūtē, ivabradīnu nedrīkst ordinēt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ārstēšanas laikā sirds ritms miera stāvoklī pastāvīgi pazeminās zem 50 sitieniem minūtē vai pacients izjūt tādus bradikardijas simptomus kā reiboni, nogurumu vai hipotensiju, deva jātitrē uz leju vai, ja sirds ritms saglabājas zem 50 sitieniem minūtē vai bradikardijas simptomi neizzūd, terapija jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Kombinācija ar kalcija kanālu blokatoriem

Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar sirds ritmu samazinošiem kalcija kanālu blokatoriem kā verapamilu vai diltiazēmu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Kombinējot ivabradīnu ar nitrātiem un ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem, tādiem kā amlodipīns, nav ierosināti jautājumi par drošumu. Nav pierādīta papildus efektivitāte, ivabradīnu kombinējot ar dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Hroniska sirds mazspēja

Pirms apsvērt ārstēšanu ar ivabradīnu, sirds mazspējai jābūt stabilai. Pacientiem ar IV funkcionālās klases sirds mazspēju pēc NYHA funkcionālās klasifikācijas ivabradīns jālieto ar piesardzību, jo ir ierobežots datu daudzums par šo populāciju.

## Insults

Nav ieteicama ivabradīna lietošana uzreiz pēc insulta, jo nav pieejami dati par šādiem gadījumiem.

### Redzes funkcija

Ivabradīns ietekmē tīklenes funkciju. Nav pierādījumu par ilgstošas ivabradīna lietošanas toksicitāti uz tīkleni (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja parādās neparedzēti redzes funkcijas traucējumi, ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar pigmentozo retinītu.

## Pacientiem ar hipotensiju

Par pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu hipotensiju ir pieejama ierobežota informācija un tādēļ šādiem pacientiem ivabradīnu jālieto ar piesardzību. Ivabradīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagu hipotensiju (asinsspiediens <90/50 mmHg) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Priekškambaru fibrilācija – sirds aritmijas

Nav pierādījumu par (pārmērīgas) bradikardijas risku, ja farmakoloģiska kardioversija tiek veikta pacientiem, kas lieto ivabradīnu. Taču ierobežotas pieejamās informācijas dēļ nevajadzētu pielietot neakūtu DC (*direct-current*) -kardioversiju 24 stundas pēc pēdējās ivabradīna iekšķīgās lietošanas.

## Lietošana pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai ārstējoties ar QT intervālu pagarinošām zālēm

Pacientiem ar iedzimtu QT sindromu vai ārstējoties ar tādām QT intervālu pagarinošām zālēm kā antiaritmiski līdzekļi, jāizvairās, no ivabradīna lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja šāda kombinācija jāpielieto, nepieciešama rūpīga sirds darbības kontrole. Ivabradīna izraisīta sirdsdarbības palēnināšanās var veicināt QT pagarināšanos, kā rezultātā var rasties smagas aritmijas, īpaši *Torsades de pointes*.

## Pacienti ar hipertensiju, kuriem nepieciešamas asinsspiedienu samazinošās terapijas izmaiņas

Ja pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kas tiek ārstēti ar ivabradīnu, tiek veiktas izmaiņas terapijā, ar atbilstošiem intervāliem jākontrolē asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Palīgvielas

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Farmakodinamiskā mijiedarbība

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

#### QT intervālu pagarinošas zāles

- Kardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles (piemēram, hinidīns, dizopiramīds, bepridils, sotalols, ibutilīds, amiodarons);
- Nekardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles (pimozīds, ziprasidons, sertindols, meflokvīns, halofantrīns, pentamidīns, cisapriīds, eritromicīns intravenozai lietošanai).

Vienlaicīgi lietot kardiovaskulāras un nekardiovaskulāras QT intervālu pagarinošas zāles. ar ivabradīnu nav ieteicams, jo QT pagarināšanās var pastiprināties, samazinoties sirds ritmam. Ja šāda kombinācija jāpielieto, nepieciešama rūpīga sirdsdarbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana ar piesardzību*

#### Kālija līmeni pazeminoši diurētiskie līdzekļi (tiazīdu grupas un cilpas diurētiskie līdzekļi)

Hipokaliēmija var palielināt aritmijas risku. Ivabradīns var izraisīt bradikardiju, līdz ar to hipokaliēmija vienlaicīgi ar bradikardiju ir smagu aritmiju sākšanos predisponējošs faktors, īpaši pacientiem ar iedzimtu vai kādas vielas lietošanas izraisītu pagarināta QT intervāla sindromu.

### Farmakokinētiskā mijiedarbība

Ivabradīns tiek metabolizēts tikai ar CYP3A4, un tas ir ļoti vājš šī citohroma inhibitors. Ivabradīns

neietekmē citu (vājo, vidējo un spēcīgo inhibitoru) CYP3A4 substrātu plazmas koncentrāciju un metabolismu. CYP3A4 inhibitori un inducētāji ir disponēti uz mijiedarbību ar ivabradīnu un ietekmē tā metabolismu un farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā. Mijiedarbības pētījumos konstatēts, ka CYP3A4 inhibitori palielina ivabradīna plazmas koncentrāciju, bet inducētāji to samazina. Paaugstināta ivabradīna plazmas koncentrācija var būt saistīta ar palielinātu bradikardijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kontrindicēta vienlaicīga lietošana*

##### Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Šādu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru kā azola grupas pretsēnīšu zāles (ketokonazola, itrakonazola), makrolīdu antibiotiku (klaritromicīna, eritromicīna *per os*, josamicīna, telitromicīna) un HIV proteāzes inhibitoru (nelfinavīra, ritanovīra) un nefazodona vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Spēcīgais CYP3A4 inhibitors ketokonazols (200 mg vienu reizi dienā) un josamicīns (1 g divas reizes dienā) palielina ivabradīna vidējo plazmas līmeni 7 līdz 8 reizes.

##### Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Specifiski mijiedarbības pētījumi ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem ir pierādījuši, ka ivabradīna kombinācija ar diltiazemu vai verapamilu palielina ivabradīna iedarbību (2 līdz 3 kārtīgi palielinās AUC) un papildus samazina sirds ritmu par 5 sitieniem minūtē. Vienlaicīga ivabradīna lietošana ar šīm zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

Pēc lietošanas vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu ivabradīna iedarbība bija 2 reizes lielāka, tāpēc no greipfrūtu sulas lietošanas jāizvairās.

#### *Vienlaicīga lietošana ar piesardzību*

##### Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīgu ivabradīna lietošanu ar citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu) var apsvērt pie sākuma devas 2,5 mg divas reizes dienā un ja sirds darbības frekvence ir virs 70 sitieniem minūtē, kontrolējot sirds ritmu.

##### CYP3A4 inducētāji

CYP3A4 inducētāji (ieskaitot rifampicīnu, barbiturātus, fenitoīnu, *Hypericum perforatum* [divšķautņu asinszāle]) var samazināt ivabradīna iedarbību un efektivitāti. Vienlaicīgas CYP3A4 inducējošu zāļu lietošanas gadījumā var būt nepieciešama ivabradīna devas pielāgošana. Lietojot ivabradīnu 10 mg divas reizes dienā kombinācijā ar divšķautņu asinszāli, tika novērota ivabradīna AUC samazināšanās uz pusi. Ivabradīna terapijas laikā divšķautņu asinszāles lietošana jāierobežo.

#### *Vienlaicīga citu zāļu lietošana*

Specifiskos mijiedarbības pētījumos nav konstatēta klīniski nozīmīga farmakokinētiska vai farmakodinamiska mijiedarbība starp ivabradīnu un šādām zālēm: protonu sūkņa inhibitori (omeprazols, lansoprazols), sildenafilis, HMG CoA reduktāzes inhibitori (simvastatīns), dihidropiridīna tipa kalcija kanālu blokatori (amlodipīns, lacidipīns), digoksīns un varfarīns. Turklāt nav klīniski nozīmīgas ivabradīna ietekmes uz simvastatīna, amlodipīna, lacidipīna farmakokinētiku un digoksīna, varfarīna farmakokinētiku un farmakodinamiku, un uz aspirīna farmakodinamiku. Pivotalos III fāzes klīniskos pētījumos šādas zāles ierastā veidā kombinēja ar ivabradīnu bez pierādījumiem par drošuma problēmām: angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori, angiotensīna II antagonisti, bēta blokatori, diurētiskie līdzekļi aldosterona antagonisti, īslaicīgas un ilgstošas darbības nitrāti, HMG CoA reduktāzes inhibitori, fibrāti, protonu sūkņa inhibitori, iekšķīgi lietojamie pret diabēta līdzekļi, aspirīns un citi antitrombotiski līdzekļi.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.



#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Datu par ivabradīna lietošanu grūtniecēm nav vai arī to skaits ir ierobežots.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta toksiska ietekme uz reproduktīvo spēju. Šajos pētījumos ir pierādīta embriotoksiska un teratogēna iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ grūtniecības laikā ivabradīns ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Dzīvnieku pētījumi pierāda, ka ivabradīns izdalās ar pienu. Tādēļ ivabradīns ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm, kurām nepieciešama ārstēšana ar ivabradīnu, jāpārtrauc barošana ar krūti un jāizvēlas cits bērna barošanas veids.

##### Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti nav konstatēta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivabradīns neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju apkalpot mehānismus.

Ir veikts specifisks pētījums ar veselīgiem brīvprātīgiem ar mērķi noteikt iespējamo ivabradīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus, kurā pierādīts, ka ivabradīns neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus. Tomēr pēcreģistrācijas periodā ziņots par transportlīdzekļu vadīšanas spējas traucējumiem redzes simptomu dēļ. Ivabradīns var izraisīt pārejošus gaismas fenomenus, galvenokārt fotopsiju veidā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādu gaismas fenomenu rašanās jāņem vērā, ja transportlīdzekļa vai mehānismu vadīšana notiek situācijās, kad var strauji mainīties gaismas intensitāte, īpaši vadot transportlīdzekli naktī.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Kopsavilkums par zāļu drošumu

Visbiežākās nevēlamās ivabradīna blakusparādības ir gaismas fenomeni (fotopsijas) (14,5%) un bradikardija (3,3%). Tās ir atkarīgas no devas un saistītas ar zāļu farmakoloģisko efektu.

##### Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par sekojošām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīnisko pētījumu laikā un tās sakārtotas, lietojot sekojošu sastopamības biežumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Orgānu sistēmas grupa	Biežums	Vēlamais termiņš
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Eozinofīlija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Hiperurikēmija

Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes, parasti pirmā ārstēšanas mēneša laikā
	Retāk*	Reibonis, kas var būt saistīts ar bradikardiju Ģibonis, kas var būt saistīts ar bradikardiju
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Gaismas fenomeni (fotopsijas)
	Bieži	Neskaidra redze
	Retāk*	Diplopija Redzes pavājināšanās
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Bradikardija
		1. pakāpes AV blokāde (EKG pagarināts PQ intervāls)
	Retāk	Kambaru ekstrasistolēs Priekškambaru fibrilācija
		Sirdsklauves, supraventrikulāras ekstrasistolēs, EKG pagarināts QT intervāls
		2. pakāpes AV blokāde, 3. pakāpes AV blokāde Sinusa mezgla vājuma sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Nekontrolēts asinsspiediens
	Retāk*	Hipotensija, kas var būt saistīta ar bradikardiju
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Retāk	Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk	Slikta dūša
		Aizcietējums
		Caureja
		Sāpes vēderā*
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk*	Angioedēma
		Izsitumi
	Reti*	Eritēma
		Nieze Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Muskuļu spazmas
Nieru un urīnceļu slimības	Retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk*	Astēnija, iespējams, saistīta ar bradikardiju
		Nogurums, iespējams, saistīts ar bradikardiju
	Reti*	Savārgums, kas var būt saistīts ar bradikardiju

\* Blakusparādību biežums aprēķināts pēc spontāniem ziņojumiem no klīniskajiem pētījumiem

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

Gaismas fenomeni (fotopsijas): par tām ziņots 14,5% pacientu, un tās aprakstītas kā pārejoši gaismas uzplaisnījumi ierobežotā redzes lauka daļā. Tās parasti izraisa pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas. Fotopsijas var raksturot arī kā oreolu saskatīšanu, skata dekompozīciju (stroboskopisks vai kaleidoskopisks efekts), spilgtas, krāsainas gaismas vai multiplicētu skatu (tīklenes persistence). Fotopsijas galvenokārt rodas pirmo divu terapijas mēnešu laikā, pēc tam tās

var rasties atkārtoti. Fotopsijām parasti piemīt viegla vai vidēja intensitāte. Fotopsijas izzūd ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas, pie kam vairums (77,5%) izzūd terapijas laikā. Mazāk nekā 1% pacientu izmainīja savu ierasto darba kārtību vai pārtrauca ārstēšanu fotopsiju dēļ.

Par bradikardiju ziņots 3,3% pacientu, īpaši pirmo 2 – 3 ārstēšanas mēnešu laikā. 0,5% pacientu bija smaga bradikardija ar 40 vai mazāk sirds sitieniem minūtē.

SIGNIFY pētījumā priekškambaru fibrilācija tika novērota 5,3% pacientu ivabradīna grupā salīdzinājumā ar 3,8% placebo grupā. Apkopotā analizē par visiem dubultmaskētajiem un kontrolētajiem II/III fāzes pētījumiem, kuru ilgums bija vismaz 3 mēneši un kuros kopā piedalījušies vairāk nekā 40 000 pacientu, priekškambaru fibrilācijas sastopamība ar ivabradīnu ārstēto pacientu grupās bija 4,86%, bet kontroles grupās — 4,08%, kas atbilst riska attiecībai 1,26, 95% TI [1,15-1,39].

SHIFT pētījumā lielākam pacientu skaitam bija paaugstināta asinsspiediena epizodes ārstēšanas laikā ar ivabradīnu (7,1%), salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (6,1%). Pārsvārā šīs epizodes parādījās neilgi pēc asinsspiedienam samazinošas terapijas maiņas, tās bija pārejošas un neietekmēja ivabradīna terapeitisko efektu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

### Simptomi

Pārdozēšana var radīt smagu un ilgstošu bradikardiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Ārstēšana

Smaga bradikardija būtu jāārstē simptomātiski specializētos apstākļos. Bradikardijas ar vāju hemodinamisku toleranci gadījumā, jāapsver simptomātiska terapija, ieskaitot tādus intravenozus bēta stimulējošus līdzekļus kā izoprenalīnu. Ja nepieciešams, var pielietot īslaicīgu sirds elektrostimulāciju.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: sirds līdzekļi, citi sirds līdzekļi, ATĶ kods: C01EB17.

#### Darbības mehānisms

Ivabradīns ir ūrs sirds ritmu samazinošs līdzeklis, kas darbojas selektīvi un specifiski inhibējot sirds ritma vadīšanas sistēmas *If* impulsu, kas kontrolē spontānu diastolisku depolarizāciju sinusa mezglā un regulē sirds ritmu. Kardiālā iedarbība ir specifiska sinusa mezglam un tā neietekmē ne intraatriālo, atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku, ne miokarda kontraktilitāti vai ventrikulāro repolarizāciju.

Ivabradīns var iedarboties uz retinālo *I<sub>h</sub>* impulsu, kas ir ļoti līdzīgs *If* kardiālajam. Tas iedarbojas uz redzes sistēmas īslaicīgo izšķirtspēju, samazinot tīklenes atbildi uz spožas gaismas stimulu. Pie veicinošiem apstākļiem (piemēram, ātras gaismas intensitātes izmaiņas) notiek *I<sub>h</sub>* inhibīcija ar

ivabradīnu, kas rada gaismas fenomenus, kurus dažreiz izjūt pacienti. Gaismas fenomeni (fotopsijas) ir aprakstītas kā parejoši gaismas uzplaisnījumi ierobežotā redzes lauka rajonā. (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Farmakodinamiskā iedarbība

Cilvēkiem galvenā ivabradīna farmakodinamiskā iedarbība ir specifiska devas atkarīga sirds ritma samazināšana. Analizējot sirds ritma samazināšanos ar devām līdz 20 mg divas reizes dienā, novēroja tendenci uz plato efektu vienlaicīgi ar samazinātu smagas bradikardijas zem 40 sitieniem minūtē risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pie parastajām rekomendētajām devām sirdsdarbības ātrums samazinās apmēram par 10 sitieniem minūtē miera apstākļos un slodzes laikā. Tam seko sirds darba slodzes un miokarda skābekļa patēriņa samazināšanās. Ivabradīns neietekmē intrakardiālo vadīšanu, kontraktilitāti (nav negatīva inotropiskā efekta) vai ventrikulāro repolarizāciju:

- klīniskajos elektrofizioloģiskos pētījumos ivabradīns neuzrādīja ietekmi uz atrioventrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku vai koriģētu QT intervālu;
- pacientiem ar kreisā kambara disfunkciju (kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) starp 30 un 45%) ivabradīns neizraisa negatīvu ietekmi uz KKIF.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Ivabradīna antianginālo un anti-išēmisko efektivitāti pētīja piecos dubultaklos randomizētos pētījumos (trīs salīdzinot ar placebo, viens salīdzinot ar atenololu un viens salīdzinot ar amlodipīnu). Šajos pētījumos kopumā iekļāvās 4111 pacientu ar hronisku stabilu stenokardiju, no kuriem 2617 saņēma ivabradīnu.

Terapijas 3. līdz 4. nedēļā ivabradīns 5 mg divas reizes dienā uzrādīja efektivitāti uz visiem slodzes testa parametriem. Efektivitāte apstiprinājās ar devu 7,5 mg divas reizes dienā. Īpaši papildus ieguvums virs 5 mg divas reizes dienā tika novērots ar salīdzināmām zālēm kontrolētā pētījumā pret atenololu: kopējais minimālās slodzes ilgums pēc viena terapijas mēneša ar 5 mg divas reizes dienā palielinājās apmēram par 1 minūti un turpmāk uzlabojās gandrīz par 25 sekundēm pēc papildu 3-mēnešu perioda ar forsētu titrēšanu līdz 7,5 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīna anti-angināls un anti-išēmisks ieguvums tika pierādīts 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem. Krusteniskos pētījumos apstiprinājās efektivitāte ar 5 un 7,5 mg divas reizes dienā uz visiem slodzes testa parametriem (kopējais slodzes ilgums, laiks līdz ierobežojošai stenokardijai, laiks līdz stenokardijas sākumam un laiks līdz 1 mm ST segmenta depresijai) un izraisīja stenokardijas lēkmju biežuma samazināšanos apmēram par 70%. Ivabradīna dozēšanas režīms divas reizes dienā nodrošināja vienādu efektivitāti 24-stundu laikā.

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 899 pacientiem ivabradīns, ko lietoja kopā ar 50 mg atenolola vienu reizi dienā, demonstrēja papildus efektivitāti attiecībā uz visiem ETT parametriem zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā placebo kontrolētā pētījumā ar 725 pacientiem, papildu efektivitāte netika novērota, ivabradīnu lietojot kopā ar amlodipīna terapiju 10 mg vienu reizi dienā tā iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas lietošanas), taču papildu efektivitāti novēroja pie maksimālās iedarbības (3-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas).

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 1277 pacientiem visā 6 nedēļu ilgajā ārstēšanas periodā ivabradīnam tika konstatēta statistiski nozīmīga papildus efektivitāte, vērtējot atbildes reakciju uz ārstēšanu (kas bija definēta kā stenokardijas lēkmju skaita samazināšanās vismaz par 3 lēkmēm nedēļā un/vai laika līdz 1 mm ST segmenta depresijai pagarināšanās vismaz par 60 sekundēm fiziskās slodzes (tredmila) testa laikā) šo zāļu iedarbības beigās (12 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas), ja to lietoja papildus amlodipīnam devā 5 mg vienu reizi dienā vai nifedipīnam GITS devā 30 mg vienu reizi dienā (OR = 1,3; 95% TI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradīnam netika konstatēta papildus efektivitāte, vērtējot EET raksturlielumu sekundāros mērķa kritērijus zāļu iedarbības beigās, taču papildus efektivitāte bija konstatējama iedarbības maksimuma

laikā (3–4 stundas pēc iekšķīgas ivabradīna lietošanas).

Efektivitātes pētījumos ivabradīna iedarbība saglabājās 3 vai 4 mēnešu terapijas periodu laikā. Netika novērota ne farmakoloģiskās tolerances (efektivitātes zudums) attīstība, ne atsitiens efekts pēc pēkšņas terapijas atcelšanas. Ivabradīna anti-angināla un anti-išēmiska efektivitāte izpaudās ar devas atkarīgu sirds ritma samazināšanos un ar ievērojamu sirds ritma-spieđiena dubultreizinājuma (*rate pressure product*) samazinājumu (sirds ritms x sistoliskais asinsspiediens) miera stāvoklī un slodzes laikā. Tika novērota neliela ietekme uz asinsspiedienu un perifēro vazokonstrikciju, un tā nebija klīniski nozīmīga.

Ilgstošu sirdsdarbības frekvences samazināšanos novēroja pacientiem, kas ivabradīnu lietoja vismaz vienu gadu (n=713). Netika novērota ietekme uz glikozes vai lipīdu metabolismu.

Ivabradīna antiangināla un anti-išēmiska iedarbība saglabājās pacientiem ar diabētu (n = 457), drošuma profils bija salīdzināms ar vidējās populācijas rādītājiem.

Tika veikts plašs iznākuma pētījums BEAUTIFUL ar 10 917 pacientiem ar koronāro sirds slimību un kreisā kambara disfunkciju (KKIF < 40%) papildus optimālai fona terapijai (86,9% pacientu saņēma bēta blokatorus). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējā kardiovaskulāras nāves gadījumu un ar akūtu MI vai jaunu/saasinātu sirds mazspēju saistītas stacionēšanas sastopamība. Salīdzinot ar placebo grupu, ivabradīna grupā pētījuma rezultāti neuzrādīja primārā apvienotā rezultāta sastopamības atšķirību (relatīvā riska attiecība ivabradīnam pret placebo ir 1,00, p = 0,945).

*Post hoc* analizējot pacientu apakšgrupu ar simptomātisku stenokardiju randomizācijas laikā (n = 1507), netika konstatēti drošuma signāli attiecībā uz kardiovaskulāru nāvi vai stacionēšanu sakarā ar akūtu MI vai sirds mazspēju (12,0% ivabradīna grupā, salīdzinot ar 15,5% placebo grupā, p = 0,05).

Tika veikts plašs iznākuma pētījums SIGNIFY ar 19 102 pacientiem, kuriem bija koronārā artēriju slimība bez sirds mazspējas klīniskiem simptomiem (KKIF > 40%), uz optimālas terapijas fona. Tika izmantota terapijas shēma ar lielākām devām par apstiprinātajām (sākuma deva 7,5 mg divas reizes dienā (5 mg divas reizes dienā, ja vecums bija  $\geq 75$  gadi) un titrēšana līdz 10 mg divas reizes dienā). Galvenais efektivitātes kritērijs bija kopējais kardiovaskulāras nāves vai neletāla infarkta gadījumu skaits. Pētījumā netika konstatētas primārā kombinētā mērķa kritērija (PKMK) biežuma atšķirības, salīdzinot ivabradīna grupu ar placebo grupu (relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo: 1,08, p=0,197). Bradikardiju novēroja 17,9% pacientiem ivabradīna grupā (2,1% placebo grupā). Pētījuma laikā 7,1% pacientu lietoja verapamilu, diltiazemu vai spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus.

Iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā, kuriem pētījuma sākumā bija II vai augstākas pakāpes stenokardija pēc CCS klasifikācijas (n=12049), tika novērots neliels, bet statistiski nozīmīgs PKMK biežuma pieaugums (biežums gadā 3,4% salīdzinājumā ar 2,9%, relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo, 1,18, p=0,018), bet tāds netika novērots vispārējā stenokardijas pacientu populācijā ( $\geq$  I pakāpe pēc CCS klasifikācijas; n=14286; relatīvais risks, lietojot ivabradīnu/placebo 1,11, p=0,110).

Šos iegūtos datus nebija iespējams pilnībā izskaidrot ar devu, kas bija lielāka par apstiprināto.

SHIFT pētījums bija liels daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts klīnisko iznākumu pētījums, kas veikts 6505 pieaugušiem pacientiem ar stabilu hronisku II – IV klases HSM pēc NYHA klasifikācijas (4 nedēļas un ilgāk), ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju (KKIF  $\leq 35\%$ ) un sirdsdarbības ātrumu miera stāvoklī  $\geq 70$  sitieni minūtē.

Pacienti saņēma standarta terapiju, tai skaitā bēta-blokatorus (89%), AKE inhibitorus un/vai angiotensīna II antagonistus (91%), diurētiskos līdzekļus (83%) un aldosterona antagonistus (60%). Ivabradīna grupā 67% pacientu ārstēja ar 7,5 mg divas reizes dienā. Novērošanas ilguma mediāna bija 22,9 mēneši. Ārstēšana ar ivabradīnu bija saistīta ar sirdsdarbības ātruma samazināšanos par vidēji 15 sitieniem minūtē no sākotnējiem 80 sitieniem minūtē. Sirdsdarbības ātruma atšķirība starp ivabradīna un placebo grupām bija 10,8 sitieni minūtē pēc 28 dienām, 9,1 sitiens minūtē pēc 12 mēnešiem un 8,3 sitieni minūtē pēc 24 mēnešiem.

Pētījums parādīja klīniski un statistiski nozīmīgu relatīvā riska samazinājumu par 18% primārā kombinētā mērķa kritērija sastopamībā: kardiovaskulāra mirstība un hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (riska attiecība: 0,82; 95% TI [0,75;0,90] –  $p < 0,0001$ ), ko konstatēja jau 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Absolūtais riska samazinājums bija 4,2%. Primārā mērķa kritērija iznākumu galvenokārt noteica ar sirds mazspēju saistītie mērķa kritēriji, hospitalizācija sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (absolūtais risks samazināts par 4,7%) un nāve sirds mazspējas dēļ (absolūtais risks samazināts par 1,1%).

Ārstēšanas efektivitāte attiecībā uz primāro kombinēto mērķa kritēriju, tā komponentēm un sekundārajiem mērķa kritērijiem

	Ivabradīns (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Riska attiecība [95% TI]	p-vērtība
Primārais kombinētais mērķa kritērijs	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Kombinētā mērķa kritērija komponentes:				
- kardiovaskulāra nāve	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- hospitalizācija SM pasliktināšanās dēļ	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Citi sekundārie mērķa kritēriji:				
- nāve visu cēloņu dēļ	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- nāve SM dēļ	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- hospitalizācija jebkura iemesla dēļ	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- hospitalizācija kardiovaskulāra iemesla dēļ	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Primārā mērķa kritērija samazinājums tika novērots pastāvīgi neatkarīgi no dzimuma, NYHA klases, neatkarīgi no išēmiskas vai ne-išēmiskas sirds mazspējas etioloģijas un cukura diabēta vai hipertensijas anamnēzē.

Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības ātrumu  $\geq 75$  sitieni minūtē (n = 4150), novēroja lielāku primārā kombinētā mērķa kritērija samazinājumu par 24% (risku attiecība: 0,76, 95% TI [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) un citiem sekundārajiem galamērķiem, tostarp attiecībā uz jebkāda cēloņa nāvi (risku attiecība: 0,83, 95% TI [0,72; 0,96] –  $p = 0,0109$ ) un KV nāvi (risku attiecība: 0,83, 95% TI [0,71; 0,97] –  $p = 0,0166$ ). Šajā pacientu apakšgrupā ivabradīna drošuma profils atbilst tam, kāds ir novērots vispārējā populācijā.

Pacientu grupā, kas saņēma bēta blokatoru terapiju novēroja nozīmīgu ietekmi uz primāro kombinēto galamērķi (risku attiecība: 0,85, 95% TI [0,76; 0,94]). Pacientu apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti ar sirdsdarbības ātrumu  $\geq 75$  sitieni minūtē un kuri lietoja ieteicamo bēta blokatora mērķa devu, statistiski nozīmīgu ieguvumu primārā kombinētā mērķa kritērija (risku attiecība: 0,97, 95% TI [0,74; 1,28]) un citu sekundāro mērķa kritēriju ziņā nenovēroja, tostarp attiecībā uz hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (risku attiecība: 0,79, 95% TI [0,56; 1,10]) vai nāvi sirds mazspējas dēļ (risku attiecība: 0,69, 95% TI [0,31; 1,53]).

Tika novērota ievērojama NYHA klases uzlabošanās novērošanas beigās, 887 (28%) ivabradīnu saņēmušo pacientu bija uzlabošanās, salīdzinot ar 776 (24%) pacientiem, kas saņēma placebo ( $p=0,001$ ).

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 97 pacienti, pacientiem, kas 3 gadu garumā lietoja ivabradīnu hroniskas stabilas stenokardijas ārstēšanai, specifiskos oftalmoloģiskos izmeklējumos, kuru mērķis bija dokumentēt nūjiņu un vāļišu sistēmas un augšupejošā redzes signālceļa darbību (t.i., elektroretinogrammā un statiskā un kinētiskā redzes lauka, krāsu redzes un redzes asuma noteikšanā) apkopotie dati neliecināja ne par kādu toksisku iedarbību uz tīkleni.

## Pediatriskā populācija

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums ar 116 pediatriskiem pacientiem (17 no tiem bija 6–12 mēnešus veci, 36 – vecumā no 1–3 gadiem, bet 63 – vecumā no 3–18 gadiem) ar HSM un dilatācijas kardiomiopātiju (DKM), kurā zāles lietoja papildus optimālai fona terapijai. 74 pacienti saņēma ivabradīnu (attiecība 2:1).

6–12 mēnešu vecuma grupā sākumdeva bija 0,02 mg/kg divas reizes dienā, 1–3 gadu vecuma grupā un 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu <40 kg, deva bija 0,05 mg/kg divas reizes dienā, bet 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, deva bija 2,5 mg divas reizes dienā. Deva tika pielāgota atkarībā un terapeitiskās atbildes reakcijas, un maksimālās devas bija attiecīgi 0,2 mg/kg divas reizes dienā, 0,3 mg/kg divas reizes dienā un 15 mg divas reizes dienā. Šajā pētījumā ivabradīnu lietoja divas reizes dienā iekšķīgi lietojamās šķidrās zāļu formas vai tablešu veidā. Atklātā, randomizētā divu posmu krustotajā pētījumā ar 24 pieaugušiem un veselīgiem bērniem, bija pierādīts, ka starp abām šīm zāļu formām farmakokinētika neatšķiras.

Titrēšanas periodā, kura ilgums bija no 2 līdz 8 nedēļām, pulsa palēnināšanās par 20% bez bradikardijas tika panākta 69,9% pacientu ivabradīna grupā un 12,2% pacientu placebo grupā (izredžu attiecība (Odds Ratio: E = 17,24, 95% TI [5,91; 50,30]).

Vidējā ivabradīna deva, ar kuru varēja panākt pulsa palēnināšanos par 20%, 1–3 gadu vecuma grupā, 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu <40 kg, un 3–18 gadu vecuma grupā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg, bija attiecīgi  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg divas reizes dienā,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg divas reizes dienā un  $4,1 \pm 2,2$  mg divas reizes dienā M012 laikā vidējā KKIF palielinājās no 31,8% līdz 45,3% ivabradīna grupā un no 35,4% līdz 42,3% placebo grupā. NYHA klases uzlabošanas konstatēja 37,7% pacientu ivabradīna grupā un 25,0% pacientu placebo grupā. Šie uzlabojumi nebija statistiski nozīmīgi.

Drošuma profils viena gada laikā bija līdzīgs kā pieaugušiem pacientiem ar HSM.

Ivabradīna ilgtermiņa ietekme uz augšanu, pubertāti un vispārējo attīstību, kā arī bērnībā saņemtas ivabradīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte kardiovaskulārās saslimstības un mirstības samazinājuma aspektā nav pētīta.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ivabradīna apvalkotajām tablešu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās stenokardijas ārstēšanai.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ivabradīna apvalkotajām tablešu bērniem no 0 līdz 6 mēnešu vecumam hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Fizioloģiskos apstākļos ivabradīns ātri atbrīvojas no tablešu un ir ļoti labi ūdenī šķīstošs (>10 mg/ml). Ivabradīns ir S-enantiomers bez novērotas biokonversijas *in vivo*. Cilvēkiem kā galvenais aktīvais metabolīts noteikts ivabradīna N-desmetilētais atvasinājums.

### Uzsūkšanās un biopieejamība

Pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā ivabradīns ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas, sasniedzot maksimālo plazmas līmeni apmēram pēc 1 stundas. Apvalkoto tablešu absolūtā biopieejamība ir aptuveni 40% pateicoties pirmā loka efektam zarnās un aknās.

Pārtikas uzņemšana aizkavē uzsūkšanos apmēram par 1 stundu un paaugstina plazmas līmeni par 20 līdz 30%. Tabletes lietošana maltītes laikā ieteicama, lai samazinātu iedarbības individuālās atšķirības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

Pacientiem ivabradīns apmēram 70% saistās ar plazmas proteīniem un izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir tuvu 100 l. Maksimālā plazmas koncentrācija ir apmēram 22 ng/ml (CV=29%), lietojot hroniski rekomendētās devās 5 mg divas reizes dienā. Vidējā plazmas koncentrācija

līdzsvara stāvoklī ir 10 ng/ml (CV=38%).

### Biotransformācija

Ivabradīns plaši metabolizējas aknās un zarnās, oksidējoties tikai ar citohromu P4503A4 (CYP3A4). Galvenais aktīvais metabolīts ir N-desmetilētais atvasinājums (S 18982) un tā līmenis ir apmēram 40% no pamatsavienojuma. Šī aktīvā metabolīta vielmaiņā arī ir iesaistīts CYP3A4. Ivabradīnam ir zema CYP3A4 afinitāte, tas neuzrāda klīniski nozīmīgu CYP3A4 enzīma indukciju vai inhibīciju, un tādēļ maz ticams, ka tas izmainītu CYP3A4 substrāta metabolismu vai plazmas koncentrāciju. Pretēji tam, spēcīgie inhibitori un inducētāji var būtiski ietekmēt ivabradīna plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Eliminācija

Ivabradīna eliminācijas vidējais pusperiods ir 2 stundas (70-75% no AUC) plazmā un efektīvais pusperiods ir apmēram 11 stundas. Kopējais klīrenss ir aptuveni 400 ml/min un nieru klīrenss ir gandrīz 70 ml/min. Metabolītu ekskrecija vienlīdzīgā daudzumā novērota fēcēs un urīnā. Apmēram 4% no iekšķīgi lietotās devas izdalās urīnā neizmainītā veidā.

### Linearitāte/nelinearitāte

Ivabradīna farmakokinētika ir lineāra devu robežās 0,5 – 24 mg.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Nav novērotas farmakoloģiskas atšķirības (AUC un C<sub>max</sub>) starp vecākiem (≥65gadi) vai krietni vecākiem (≥75gadi) pacientiem un vidējo populāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss no 15 līdz 60 ml/min) ietekme uz ivabradīna farmakokinētikas ir neliela, tas saistīts ar zemo nieru klīrensa ieguldījumu (apmēram 20%) ivabradīna un tā galvenā metabolīta S 18982 kopējā eliminācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas līdz 7) nesaistītā ivabradīna AUC un galvenā aktīvā metabolīta līmenis bija līdz par 20% augstāks kā subjektiem ar normālu aknu darbību. Nav pietiekamu datu par pacientiem ar vidēja smaguma aknu darbības traucējumiem. Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Ivabradīna farmakokinētikas raksturlielumi pediātriskajiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem bija līdzīgi pieaugušajiem novērotajai farmakokinētikai, izmantojot uz vecumu un ķermeņa masu balstītu titrēšanas shēmu.

### Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

FK/FD attiecības analīze liecina, ka sirds ritms samazinās gandrīz lineāri, palielinot ivabradīna un S 18982 plazmas koncentrāciju ar devām līdz 15-20 mg divas reizes dienā. Pie turpmākām lielākām devām sirds ritma samazināšanās nav proporcionāla ivabradīna plazmas koncentrācijai un tam ir tendence sasniegt plato. Augsts ivabradīna līmenis, kas var rasties, ja ivabradīnu lieto kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var izsaukt pārmērīgu sirds ritma samazināšanos, lai gan šis risks mazinās ar mēreniem CYP3A4 inhibitoriem (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ivabradīna FK/FD attiecība pediātriskajiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju vecumā no 6 mēnešiem līdz 18 gadiem ir līdzīga pieaugušajiem konstatētajai FK/FD attiecībai.



### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Reproductīvās toksicitātes pētījumi neuzrādīja ivabradīna ietekmi uz žurku tēviņiem un mātītēm. Ja grūsnis dzīvnieks organoģenēzes laikā tika pakļauts iedarbībai, kas tuva terapeitiskām devām, novēroja lielāku embriju ar sirds defektiem biežumu žurkām un nelielu skaitu embriju ar ektoadaktīlīju trušiem.

Suņiem, lietojot vienu gadu ivabradīnu (devās 2, 7 vai 24 mg/kg/dienā), novēroja atgriezeniskas tīklenes funkciju izmaiņas. Šie efekti neizsauca nekādus okulāro struktūru bojājumus. Šie rezultāti saskan ar ivabradīna farmakoloģisko efektu, kas attiecas uz tā mijiedarbību ar hiperpolarizācijas-aktivētu *I<sub>h</sub>* impulsu tīklenē, kam piemīt plaša homologija ar sirds vadītājsistēmas *I<sub>f</sub>* impulsu.

Citi ilgtermiņa atkārtotu devu un karcinogenitātes pētījumi neuzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas.

#### Vides riska novērtējums (VRN)

Ivabradīna radītā vides riska novērtējums ir veikts saskaņā ar Eiropas vadlīnijām par VRN. Šī novērtējuma rezultāti apstiprina, ka ivabradīns nerada risku videi un to neapdraud.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### *Tabletes kodols*

Bezūdens laktoze

Magnija stearāts (E 470b)

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)

Hidratēts koloidālais silīcija dioksīds (E 551)

#### *Apvalks*

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E 171)

Makrogols (4000)

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ivabradīne Accord apvalkotās tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros iepakojumos pa 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 vai 112x1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 22. maijs 2017

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJI, KURI ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
Spānija

WESSLING Hungary Kft.,  
Anonymus u. 6., Budapest, 1045,  
Ungārija

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunināajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**III PIELIKUMS**  
**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes  
ivabradinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (hidrohlorīda veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete  
14x1 apvalkotās tabletes  
28x1 apvalkotās tabletes  
56x1 apvalkotās tabletes  
84x1 apvalkotās tabletes  
98x1 apvalkotās tabletes  
100x1 apvalkotās tabletes  
112x1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas  
instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**



Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/001 14x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/002 28x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/003 56x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/004 84x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/005 98x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/006 100x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/007 112x1 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ivabradine Accord 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes

ivabradinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes  
ivabradinum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (hidrohlorīda veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

14x1 apvalkotās tabletes

28x1 apvalkotās tabletes

56x1 apvalkotās tabletes

84x1 apvalkotās tabletes

98x1 apvalkotās tabletes

100x1 apvalkotās tabletes

112x1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/008 14x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/009 28x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/010 56x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/011 84x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/012 98x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/013 100x1 apvalkotās tabletes  
EU/1/17/1190/014 112x1 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ivabradine Accord 7,5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes  
ivabradinum

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Accord

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes Ivabradīns (*ivabradinum*)

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Ivabradine Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ivabradine Accord lietošanas
3. Kā lietot Ivabradine Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ivabradine Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Ivabradine Accord un kādam nolūkam to lieto**

Ivabradine Accord ir sirds līdzeklis, ko lieto, lai ārstētu:

- simptomātisku stabilu stenokardiju (kas izraisa sāpes krūtīs) pieaugušiem pacientiem, kuriem sirdsdarbības ātrums ir 70 sitieni minūtē vai vairāk. To lieto pieaugušiem pacientiem, kuri nepanes vai nevar lietot sirds zāles, ko sauc par bēta blokatoriem. To arī lieto kombinācijā ar bēta blokatoriem pieaugušiem pacientiem, kuru stāvoklis nav pilnībā kontrolēts ar bēta blokatoru;
- hronisku sirds mazspēju pieaugušiem pacientiem, kuru sirdsdarbības ātrums ir 75 vai vairāk sitieni minūtē. To lieto kombinācijā ar standarta ārstēšanu, ieskaitot bēta blokatoru terapiju, vai tad, ja bēta blokatoru lietošana ir kontrindicēta, vai pacients to nepanes.

#### Par stabilu stenokardiju (parasti sauktu par „stenokardiju”)

Stabila stenokardija ir sirds slimība, kas sākas, kad sirds nesaņem skābekli pietiekamā daudzumā. Visbiežākais stenokardijas simptoms ir sāpes krūtīs vai diskomforts.

#### Par hronisku sirds mazspēju

Hroniska sirds mazspēja ir sirds slimība, kad Jūsu sirds nespēj apgādāt Jūsu organismu ar pietiekamu daudzumu asiņu. Biežākie sirds mazspējas simptomi ir elpas trūkums, vājums, nogurums un potīšu pietūkums.

#### Kā Ivabradine Accord darbojas?

Ivabradīna sirdsdarbības ātrumu pazeminošā darbība palīdz:

- kontrolēt un samazināt stenokardijas lēkmju skaitu, samazinot sirds vajadzību pēc skābekļa, uzlabot sirdsdarbību un dzīvībai svarīgu prognozi pacientiem ar hronisku sirds mazspēju.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Ivabradine Accord lietošanas

### Nelietojiet Ivabradine Accord šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ivabradīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pirms terapijas Jūsu sirds ritms miera stāvoklī ir pārāk lēns (zem 70 sitieniem minūtē);
- ja Jums ir kardiogēns šoks (sirds stāvoklis, ko ārstē stacionārā);
- ja Jums ir sirds ritma traucējumi (sinusa mezgla vājuma sindroms, sinoatriāla blokāde, 3. pakāpes AV blokāde);
- 
- ja Jums ir sirds lēkme;
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens;
- ja Jums ir nestabila stenokardija (smaga forma, kad sāpes krūtīs parādās ļoti bieži kā miera stāvoklī, tā pie slodzes);
- ja Jums nesen ir pasliktinājies sirds mazspēja;
- ja Jūsu sirds ritmu nodrošina tikai elektrokardiostimulators;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs vienlaicīgi lietojat zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (tādas kā ketokonazols, itrakonazols), makrolīdu antibiotikas (tādas kā josamicīns, klaritromicīns, telihromicīns vai eritromicīns lietots iekšķīgi) vai zāles HIV infekciju ārstēšanai (tādas kā nefinavīrs, ritonavīrs), vai nefazodonu (zāles depresijas ārstēšanai), vai diltiazemu vai verapamilu (lieto augsta asinsspiediena vai stenokardijas ārstēšanai);
- ja Jūs esat sieviete, kurai var būt bērni, un neizmantojat drošu kontracepcijas metodi;
- ja Jūs esat grūtniece vai cenšaties panākt grūtniecības iestāšanos;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ivabradine Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir sirds ritma traucējumi (piemēram, neregulāra sirdsdarbība, sirdsklauves, stiprākas sāpes krūtīs) vai ilgstoša priekškambaru mirdzēšana (neregulāras sirdsdarbības veids) vai izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko dēvē par „pagarināta QT sindromu”;
- ja Jums ir tādi simptomi kā nogurums, reibonis vai elpas trūkums (tas var norādīt, ka Jūsu sirds darbojas pārāk lēni),
- ja Jums ir priekškambaru fibrilācijas simptomi (neparasti ātrs pulss miera stāvoklī (virs 110 sitieniem minūtē) vai neregulārs pulss bez redzama iemesla, kā dēļ to ir grūti izmērīt),
- ja Jums ir bijis insults (smadzeņu trieka),
- ja Jums ir viegli līdz vidēji pazemināts asinsspiediens,
- ja Jums ir nekontrolēts asinsspiediens, īpaši pēc asinsspiedienu samazinošās terapijas izmaiņām;
- ja Jums ir smaga sirds mazspēja vai sirds mazspēja ar izmaiņām EKG, ko dēvē par „Hisa kūlīša kājiņas blokādi”;
- ja Jums ir hroniska acs tīklenes slimība,
- ja Jums ir vidēji smagi aknu darbības traucējumi,
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

Ja kāds augšminētais punkts attiecas uz Jums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu pirms vai Ivabradine Accord lietošanas laikā.

### Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, jaunākiem par 18 gadiem. Šajā vecuma grupā pieejamie dati nav pietiekami.

### Citas zāles un Ivabradine Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Pārliedzieties, vai esat pastāstījis ārstam, ja Jūs lietojat jebkuru no turpmāk minētajām zālēm, jo var būt nepieciešama Ivabradine Accord devas pielāgošana vai kontrole:

- flukonazols (pretsēnīšu līdzeklis)
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis)
- barbiturāti (miega traucējumu vai epilepsijas ārstēšanai)
- fenitoīns (epilepsijas ārstēšanai)
- *Hypericum perforatum* jeb divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai)
- QT intervālu pagarinājošas zāles sirds ritma traucējumu vai citu stāvokļu ārstēšanai:
  - hinidīns, dizopiramīds, ibutilīds, sotalols, amiodarons (sirds ritma traucējumu ārstēšanai)
  - bepridils (stenokardijas ārstēšanai)
  - specifiskas zāles trauksmes, šizofrēnijas vai citu psihožu ārstēšanai (tādi kā pimozīds, ziprasidons, sertindols)
  - pretmalārijas līdzekļi (tādi kā meflokvīns vai halofantrīns)
  - eritromicīns intravenozi (antibiotisks līdzeklis)
  - pentamidīns (pretparazītu līdzeklis)
  - cisaprīds (pret gastro-ezofagālo refluksu)
- dažu veidu diurētiskie līdzekļi, kas var izraisīt kālija līmeņa pazemināšanos asinīs, piemēram, furosemīds, hidrohlortiazīds, indapamīds (lieto tūskas, paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

### **Ivabradine Accord kopā ar uzturu un dzērienu**

Izvairieties no greipfrūtu sulas lietošanas uzturā Ivabradine Accord lietošanas laikā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Ivabradine Accord, ja Jūsesat grūtniece vai plānojat grūtniecību (skatīt „Nelietojiet Ivabradine Accord šādos gadījumos”).

Ja Jūs esat grūtniece un esat lietojusi Ivabradine Accord, konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet Ivabradine Accord, ja Jums ir iespējama grūtniecība, izņemot gadījumā, ja izmantojat drošu kontracepcijas metodi (skatīt „Nelietojiet Ivabradine Accord šādos gadījumos”).

Nelietojiet Ivabradine Accord, ja Jūs barojat bērnu ar krūti (skatīt „Nelietojiet Ivabradine Accord šādos gadījumos”). Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat bērna barošanu ar krūti, konsultējieties ar ārstu, jo Ivabradine Accord lietošanas gadījumā barošana ar krūti jāpārtrauc.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ivabradine Accord var izsaukt pārejošus ar apgaismojumu saistītus redzes traucējumus (īslaicīgs gaismas uzplaisnījums redzes laukā, skatīt „Iespējamās blakusparādības”). Ja tas atgadās ar Jums, tad uzmanieties, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, īpaši brīžos, kad iespējamās pēkšņas gaismas intensitātes izmaiņas, sevišķi vadot transportlīdzekli naktī.

### **Ivabradine Accord satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Ivabradine Accord**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ivabradine Accord jālieto ēdienreīžu laikā.

Ivabradine Accord 5 mg tableti var sadalīt vienādās devās.

Ja Jums tiek ārstēta stabila stenokardija

Sākuma deva nedrīkst pārsniegt vienu Ivabradine Accord 5 mg tableti divas reizes dienā. Ja Jums joprojām ir stenokardijas simptomi un deva 5 mg divas reizes dienā ir labi panesama, devu var palielināt. Uzturošā deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg divas reizes dienā. Ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu. Parastā deva ir viena tablete no rīta un viena tablete vakarā. Dažos gadījumos (piemēram, ja esat 75 gadus vecsvai vecāks) ārsts Jums var parakstīt pusi devas, t.i., pusi no 5 mg Ivabradine Accord tabletes (atbilst 2,5 mg ivabradīna) no rīta un pusi no 5 mg tabletes vakarā.

#### Ja Jums tiek ārstēta hroniska sirds mazspēja

Parasti ieteicamā deva ir viena tablete Ivabradine Accord 5 mg divas reizes dienā, nepieciešamības gadījumā palielinot līdz vienai tabletei Ivabradine Accord 7,5 mg divas reizes dienā. Ārsts noteiks Jums piemērotu dozēšanas režīmu. Parastā deva ir viena tablete no rīta un viena tablete vakarā. Dažos gadījumos (piemēram, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks), ārsts, devu var samazināt uz pusi, t.i, vienu pusi no Ivabradine Accord 5 mg tabletes (atbilstoši 2,5 mg ivabradīna) no rīta un vienu pusi no 5 mg tabletes vakarā.

#### **Ja esat lietojis Ivabradine Accord vairāk nekā noteikts**

Liela Ivabradine Accord deva var Jums izraisīt elpas trūkumu vai nogurumu pārmērīgas sirds ritma samazināšanās dēļ. Ja tā noticis, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Ivabradine Accord**

Ja esat aizmirsis lietot Ivabradine Accord devu, nākamo devu lietojiet parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Uz tablešu blistera iespiests kalendārs palīdzēs Jums atcerēties, kad lietojāt iepriekšējo Ivabradine Accord tableti.

#### **Ja pārtraucat lietot Ivabradine Accord**

Tā kā stenokardijas vai hroniskas sirds mazspējas ārstēšana parasti ilgst dzīves garumā, Jums jāapspriežas ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Ja Jums šķiet, ka Ivabradine Accord iedarbība ir pārāk spēcīga vai pārāk vāja, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Šo zāļu biežākās blakusparādības ir atkarīgas no devas un saistītas ar to darbības mehānismu:

#### **Ļoti bieži** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

Ar gaismu saistīti redzes traucējumi (īslaicīgi gaismas uzplaisnījumi, ko visbiežāk izraisa pēkšņas gaismas intensitātes pārmaiņas). Tos var raksturot arī kā oreolu, krāsainu žilbināšanu, attēla sadalīšanos vai vairāku attēlu redzēšanu. Tie parasti rodas dažu pirmo terapijas mēnešu laikā, pēc tam tie var rasties atkārtoti un izzust ārstēšanas laikā vai pēc tās.

#### **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Sirdsdarbības pārmaiņas (simptoms ir sirdsdarbības palēnināšanās). Tās īpaši rodas pirmajos 2 – 3 mēnešos pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Ziņots arī par citām blakusparādībām:

#### **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Neregulāra strauja sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija), izmainīta sirdspukstu sajūta (bradikardija, ventrikulāras ekstrasistoles, AV 1. pakāpes blokāde (EKG pagarināts PQ intervāls)), nekontrolēts asinsspiediens, galvassāpes, reibonis un neskaidra redze (miglaina redze).

#### **Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Sirdsklauves un papildu sirdspuksti, slikta dūša, aizcietējums, caureja, sāpes vēderā, griešanās sajūta (vertigo), apgrūtināta elpošana (elpas trūkums), muskuļu spazmas, augsts urīnskābes līmenis asinīs, pārmērīgs eozinofilo leukocītu (balto asins šūnu paveids) skaits un palielināts kreatinīna (muskuļu sadalīšanās produkta) līmenis asinīs, ādas izsitumi, angioedēma (piemēram, sejas, mēles

vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana vai rīšana), zems asinsspiediens, samaņas zudums, noguruma sajūta, vājuma sajūta, izmaiņas sirds EKG pierakstā, redzes dubultošanās, redzes pavājināšanās.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Nātrene, nieze, ādas apsārtums, slikta pašsajūta.

**Ļoti reti** (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem)

Neregulāra sirdsdarbība (AV 2. pakāpes blokāde, AV 3. pakāpes blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms).

.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Ivabradine Accord**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz”/”EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Ivabradine Accord satur**

- Aktīvā viela ir ivabradīns (hidrohlorīda veidā).

#### **Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes:**

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ivabradīna (hidrohlorīda veidā).

#### **Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes:**

Katra apvalkotā tablete satur 7,5 mg ivabradīna (hidrohlorīda veidā).

- Citas sastāvdaļas ir:

*Tabletes kodols:* bezūdens laktoze, magnija stearāts (E 470 b), preželatinizēta ciete (kukurūzas), hidratēts koloidālais silīcija dioksīds (E 551).

*Tabletes apvalks:* polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E 171),

makrogols 4000, talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

### **Ivabradine Accord ārējais izskats un iepakojums**

Ivabradine Accord 5 mg apvalkotās tabletes ir oranži-dzeltenas, iegarenas, apvalkotas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs, vienā pusē iegravēts „FK” un otrā pusē "2".

Ivabradine Accord 7,5 mg apvalkotās tabletes ir oranži-dzeltenas, trīsstūrveida, apvalkotas tabletes, kurām vienā pusē iegravēts „FK” un otrā pusē "1".

Tabletes ir pieejamas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros iepakojumos pa 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 vai 112x1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

#### Ražotājs:

Laboratori Fundacio Dau  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca  
08040 Barcelona  
Spānija

vai

WESSLING Hungary Kft.,  
Anonymus u. 6., Budapest, 1045,  
Ungārija

vai

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkākainformācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>