

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IVAB, 5 mg, tabletki powlekane
IVAB, 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (co odpowiada 5,390 mg iwabradyny w postaci chlorowodoru).

Jedna tabletki powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (co odpowiada 8,085 mg iwabradyny w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Ivab, 5 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane, koloru łososiowego, podłużna, z linią podziału po obu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie. Wymiary tabletki wynoszą 8,6 mm x 4,5 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Ivab, 7,5 mg, tabletki powlekane

Tabletki powlekane, koloru łososiowego, trójkątna, z wytłoczonym oznakowaniem „7.5” po jednej stronie. Wymiary tabletki wynoszą 7,6 mm x 7,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u osób dorosłych z chorobą niedokrwinną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym oraz z częstością akcji serca ≥ 70 skurczów na minutę.

Iwabradyna jest wskazana:

- u osób dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli podczas stosowania optymalnej dawki beta-adrenolityku.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Iwabradyna jest wskazana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca klasy II do IV według skali NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 skurczów 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, badania EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych.

Dawka początkowa iwabradyny nie powinna być większa niż 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, dawka początkowa jest dobrze tolerowana i gdy częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 skurczów na minutę, dawka może być zwiększona do kolejnej większej dawki u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę. Dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 7,5 mg dwa razy na dobę.

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

Dodatkowo, należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli w ciągu trzech miesięcy nie uzyskano znaczącego złagodzenia objawów oraz jeśli nie stwierdzono klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku.

Jeżeli w czasie leczenia długotrwale zmniejsza się częstość pracy serca w spoczynku, poniżej 50 skurczów na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę należy stopniowo zmniejszyć nawet do dawki 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się poniżej 50 skurczów na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Leczenie należy rozpoczynać tylko w przypadku stabilnej niewydolności serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 skurczów 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 skurczów 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 skurczów 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 skurczów na minutę lub u pacjenta wystąpią 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 skurczów 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 skurczów 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 powyżej 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 zwiększać w razie potrzeby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

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

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dzieci i młodzieży 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 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 60 skurczów na minutę.
- Wstrząs kardiogeny.
- Świeży zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-przedsionkowy.
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca.
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca).
- Niestabilna dławica piersiowa.
- Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia.
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, 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 zmniejszania częstości akcji serca (patrz punkt 4.5).
- Ciąża, laktacja oraz leczenie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

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-naczyniowo punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) (patrz punkt 5.1).

Mierzenie częstości akcji serca

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

Zaburzenia rytmu serca

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia

Nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

Stosowanie u pacjentów z małą częstością pracy serca

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

Jeżeli podczas leczenia częstość pracy serca w spoczynku zmniejszy się długotrwale poniżej 50 skurczów na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkę należy stopniowo zmniejszać. Jeżeli częstość pracy serca utrzymuje się nadal poniżej 50 skurczów 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 lub 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 klasy IV według skali NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

Udar mózgu

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

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki (patrz punkt 5.1). Nie ma dowodów toksycznego wpływu długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę (patrz pkt 5.1). Należy rozważyć odstawienie leku w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. 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 łagodnym do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze < 90/50 mm Hg) (patrz punkt 4.3).

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

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

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

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

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

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia

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 terapii, 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 układu sercowo-naczyniowego (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutylid, amiodaron).
- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu innych chorób (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podana dożylnie).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT,

stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego lub innych chorób 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, podczas którego należy zachować ostrożność

Leki moczopędne zwiększające wydalanie potasu (tiazydowe leki moczopędne i pętlowe leki moczopędne): hipokaliemia może zwiększać ryzyko arytmii. Ponieważ iwabradyna może powodować bradykardię, jednoczesne wystąpienie hipokaliemii i bradykardii jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia ciężkich arytmii, zwłaszcza u pacjentów z zespołem długiego odstępu QT, wrodzonym lub wywołanym przez leki.

Interakcje farmakokinetyczne

Izoenzym CYP3A4 cytochromu P450

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm i stężenie w osoczu innych substratów CYP3A4 (inhibitorów o niewielkim, umiarkowanym lub silnym działaniu). Inhibitory oraz induktory CYP3A4 mogą wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji między lekami wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie iwabradyny w osoczu, natomiast induktory zmniejszają. Zwiększone stężenie iwabradyny w osoczu może 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, ketokonazol (w dawce 200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększają średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4: 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 skurczów 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, podczas którego należy zachować ostrożność

- Inne inhibitory CYP3A4 o umiarkowanym działaniu: można rozważyć jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi inhibitorami CYP3A4 o umiarkowanym 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 60 skurczów 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 osłabiać 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 długo działające azotany, inhibitory reduktazy HMG-CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, doustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne leki przeciwplatekcyjne.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne nad działaniem iwabradyny z udziałem prawie 45 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w postaci tabeli

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Działanie niepożądane
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
Zaburzenia oka	Niezbyt często*	Omdlenie, prawdopodobnie związane z bradykardią
	Bardzo często	Zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła)
	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często*	Podwójne widzenie
		Osłabione widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia
		Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG)
		Dodatkowe skurcze komorowe
		Migotanie przedsionków
	Niezbyt często	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe
Bardzo rzadko	Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia	
	Zespół chorego węzła zatokowego	
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze
	Niezbyt często*	Niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
		Zaparcie
		Biegunka
		Ból brzucha*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często*	Obrzęk naczynioruchowy
		Wysypka
	Rzadko*	Rumień
		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Pokrzywka
		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 w badaniach klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Leczenie

Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo, w specjalistycznym oddziale. W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, należy rozważyć zastosowanie leczenia objawowego, w tym dożylnie podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta-adrenergiczne, 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 If 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 przewodzenia w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

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

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

repolaryzację komór:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

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

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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, przeprowadzonym u 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 godzin po doustnym przyjęciu iwabradyny) iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność odnośnie reakcji 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 godziny po doustnym przyjęciu iwabradyny).

Skuteczność iwabradyny utrzymywała się w pełni przez okresy stosowania leku, trwające 3 lub

4 miesiące w ramach prób klinicznych nad jej skutecznością. Nie stwierdzono cech tolerancji farmakologicznej (utruty skuteczności) rozwijającej się podczas leczenia, ani zjawiska "z odbicia" po nagłym przerwaniu leczenia. Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem częstości pracy serca oraz znamionym zmniejszeniem iloczynu częstości pracy serca i skurczowego ciśnienia tętniczego w spoczynku oraz podczas wysiłku. Wpływ na ciśnienie tętnicze 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 stężenie 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 10917 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF<40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię, spośród których 86,9% pacjentów otrzymywało beta-adrenolityki, zostało przeprowadzone duże badanie z punktami końcowymi BEAUTIFUL. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub hospitalizacji z powodu wystąpienia albo nasilenia niewydolności serca. Badanie nie wykazało różnicy w częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (ryzyko względne iwabradyna:placebo wynosiło 1,00, p=0,945).

W randomizowanej (n=1507) podgrupie post-hoc pacjentów z objawową dławicą piersiową nie rozpoznano oznak dotyczących bezpieczeństwa odnośnie zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu świeżego zawału serca lub niewydolności serca (iwabradyna 12,0% *versus* placebo 15,5%, p=0,05).

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19102 pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca (LVEF>40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone [początkowa dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę dla wieku ≥ 75 lat), zwiększana do 10 mg dwa razy na dobę]. Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w grupie iwabradyny w porównaniu do grupy placebo (względne ryzyko iwabradyna/placebo: 1,08, p=0,197). Bradykardię odnotowano u 17,9% pacjentów w grupie iwabradyny (2,1 % w grupie placebo). Werpamil, diltiazem lub silne inhibitory CYP3A4 otrzymywało 7,1 % pacjentów w trakcie badania.

Obserwowano niewielkie statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS (n=12049) (roczne częstości występowania 3,4 % wobec 2,9 %, względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,18, p=0,018), ale nie w podgrupie całkowitej populacji z dławicą piersiową klasy $\geq I$ wg CCS (n=14286) (względne ryzyko iwabradyna/placebo 1,11, p=0,110).

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

Badanie SHIFT było dużym, wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 6505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez ≥ 4 tygodnie) od II do IV klasy według skali NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq 35\%$) oraz częstością akcji serca w spoczynku ≥ 70 skurczów 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 wynosił 22,9 miesiąca. Leczenie iwabradyną było związane ze średnim zmniejszeniem częstości akcji serca o 15 skurczów na minutę, w przypadku wartości początkowej 80 skurczów na minutę. Różnica w częstości akcji serca między grupą otrzymującą iwabradynę

i grupą otrzymującą placebo wynosiła 10,8 skurczów na minutę podczas 28 dni, 9,1 skurczów na minutę podczas 12 miesięcy i 8,3 skurczów na minutę podczas 24 miesięcy.

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

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

	Iwabradyna (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Współczynnik ryzyka [95% CI]	Wartość p
Pierwotny 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 wtórne punkty końcowe:				
- Zgon z wszystkich przyczyn	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Zgon z powodu niewydolności serca	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

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

W podgrupie pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 skurczów na minutę ($n=4150$) obserwowano większą redukcję w pierwotnym złożonym punkcie końcowym o 24% (współczynnik ryzyka: 0,76, 95% CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) oraz dla innych wtórnych punktów końcowych, w tym zgonu z wszystkich przyczyn (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,72; 0,96] – $p=0,0109$) i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka: 0,83, 95% CI [0,71; 0,97] – $p=0,0166$). Profil bezpieczeństwa iwabradyny w tej podgrupie pacjentów jest zgodny z profilem dla populacji ogólnej.

Znaczący wpływ na pierwotny złożony punkt końcowy obserwowano w całej grupie pacjentów otrzymujących beta-adrenolityk (współczynnik ryzyka: 0,85, 95% CI [0,76; 0,94]). W podgrupie

pacjentów z częstością akcji serca ≥ 75 skurczów na minutę i otrzymujących zaleconą docelową dawkę beta-adrenolityku, obserwowano statystycznie nieistotną korzyść odnośnie pierwotnego złożonego punktu końcowego (współczynnik ryzyka: 0,97, 95% CI [0,74; 1,28]) i innych wtórnych punktów końcowych, w tym hospitalizacji z powodu nasilenia niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,79, 95% CI [0,56; 1,10]) lub zgonu z powodu niewydolności serca (współczynnik ryzyka: 0,69, 95% CI [0,31; 1,53]).

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

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, podwójne 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 ≥ 40 kg. Dawki były dostosowane do uzyskanej reakcji, 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 ≥ 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 iwabradyny we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu dławicy piersiowej.

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek przedstawienia wyników badań 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 metabolit u ludzi.

Wchłanianie

Iwabradyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bezwzględna dostępność biologiczna tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie.

Pokarm opóźnia wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększa narazenie 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).

Eliminacja

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 wydalane w podobnym stopniu z kałem i w moczu. Około 4% dawki doustnej jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

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

Szczególne populacje

- Osoby w wieku podeszłym: nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥65 lat) lub bardzo podeszłym (≥75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2).
 - Zaburzenie czynności nerek: wpływ niewydolności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982 (patrz punkt 4.2).
 - Zaburzenie czynności wątroby: u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child Pugh do 7) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne są ograniczone dane, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).
- Dzieci i młodzież: profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do właściwości farmakokinetycznych opisanych u dorosłych, gdy stosowano schemat ustalania dawki w oparciu o wiek i masę ciała.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do związku między właściwościami farmakokinetycznymi a właściwościami farmakodynamicznymi opisanymi u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K 30

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki *Opadry 200 Orange 200F530022*:

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), Typ A
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żółcień pomarańczowa (E 110)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

56 tabletek powlekanych w blistrze Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Tel.: 24 357 44 44
Faks: 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ivab, 5 mg, tabletki powlekane, Pozwolenie nr
Ivab, 7,5 mg, tabletki powlekane, Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO