

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inevica, 5 mg, tabletki powlekane
Inevica, 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Inevica, 5 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 53,65 mg laktozy jednowodnej

Inevica, 7,5 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 80,48 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Inevica, 5 mg: Biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z napisem „A274” po jednej stronie i rowkiem ułatwiającym podział tabletki po drugiej stronie; wymiary tabletki 8,2 x 4,1 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Inevica, 7,5 mg: Biała lub prawie biała, trójkątna, obustronnie wypukła tabletki powlekana, z napisem „A267” po jednej stronie; wymiary tabletki 7,5 x 7,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

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

- u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

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

Dawka początkowa iwabradyny nie powinna 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 nadal występują objawy, jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana i jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę, dawka może być zwiększona do następnej 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, leczenie iwabradyną należy przerwać.

Dodatkowo, należy rozważyć przerwanie leczenia w przypadku ograniczonej reakcji odnośnie objawów oraz kiedy nie uzyskano klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu trzech miesięcy.

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

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię miał doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie *tętnicze*. Jeśli częstość akcji serca wynosi od 50 do 60 uderzeń na minutę, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się trwale do poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, u pacjentów otrzymujących 7,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć do następnej mniejszej dawki. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku zwiększy się trwale do powyżej 60 uderzeń na minutę, u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę można zwiększyć do następnej większej dawki.

Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca pozostaje poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi zaburzeniami 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 i skuteczności stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dostępne dane są przedstawione w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń w zakresie dawkowania.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę
- Wstrząs kardiogeny
- Ostry zawał mięśnia sercowego
- Ciężkie niedociśnienie *tętnicze* (< 90/50 mmHg)
- Ciężka niewydolność wątroby
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-przedsionkowy
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca)
- Niestabilna dławica piersiowa
- Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, 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 obniżających częstość akcji serca (patrz punkt 4.5)
- Ciąża, laktacja i kobiety 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 wyników klinicznych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową
Iwabradyna jest wskazana tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) (patrz punkt 5.1).

Pomiar częstości akcji serca

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną oraz u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania,

określając spoczynkową częstość akcji serca należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, badanie EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych.

Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejszy się do poniżej 50 uderzeń na minutę lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci 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.

Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków może być większe u pacjentów leczonych iwabradyną (patrz punkt 4.8). Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwarytmiczne 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 zalecić im, aby zgłosili się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

Jeśli migotania przedsionków wystąpi w trakcie leczenia, należy ponownie uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku dalszego stosowania iwabradyny.

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

Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia

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

Stosowanie u pacjentów z niską częstością pracy serca

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

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

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia

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

Przewlekła niewydolność serca

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

Udar mózgu

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

Widzenie

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

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem *tętniczym* lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem *tętniczym* (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg) (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 pracy serca, spowodowane iwabradyną, może nasilić wydłużenie odcinka QT, co z kolei może wywołać poważne zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza typu *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 z pacjentami, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia tętniczego, 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).

Substancje pomocnicze

Ponieważ lek Inevica zawiera laktozę, pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób układu krążenia (np. chinidyna, dyzopiramid, berydydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron).
- Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT stosowane w leczeniu chorób innych układów (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol, meflochina, halofantryna, pentamidyna, cyzapryd, erytromycyna podawana dożylnie).

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

Jednoczesne stosowanie z ostrożnością

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

Interakcje farmakokinetyczne

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego cytochromu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu (słabe, umiarkowane lub silne inhibitory). Inhibitory i aktywatory CYP3A4 mogą wykazywać interakcje z iwabradyną oraz wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie. Badania interakcji między poszczególnymi lekami wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenia iwabradyny w osoczu, natomiast aktywatory zmniejszają te stężenia. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą być związane z ryzykiem nasilonej bradykardii (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon (patrz punkt 4.3). Silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol (200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększały średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu: swoiste badania nad interakcjami pomiędzy lekami, przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów, wykazały, że podawanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi częstość pracy serca, diltiazemem lub werapamillem powodowało zwiększenie narażenia na iwabradynę (zwiększenie AUC o 2 do 3 razy) oraz dodatkowe zmniejszenie częstości pracy serca o 5 uderzeń na minutę. Jednoczesne stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z tymi lekami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Sok grejpfrutowy: jednoczesne picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę. Z tego względu należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Jednoczesne stosowanie z ostrożnością

-
Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu: można rozważyć jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi inhibitorami CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu (np. flukonazolem), rozpoczynając od dawki iwabradyny 2,5 mg dwa razy na dobę oraz, o ile częstość pracy serca w spoczynku wynosi powyżej 70 uderzeń na minutę, monitorując częstość pracy serca.

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

Inne leki stosowane jednocześnie

Swoiste badania interakcji pomiędzy lekami nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych pomiędzy iwabradyną a wymienionymi produktami leczniczymi: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lanzoprazol), sildenafil, inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna), dihydropirydynowi antagoniści wapnia (amlodypina, lacydypina), digoksyna i

warfaryna. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie znamiennego wpływu iwabradyny na właściwości farmakokinetyczne symwastatyny, amlodypiny, lacydypiny, właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne digoksyny i warfaryny oraz na właściwości farmakodynamiczne kwasu acetylosalicylowego.

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iwabradyny u kobiet w ciąży.

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

Iwabradyna nie ma wpływu na zdolność obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ 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 układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia Zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią
	Niezbyt często*	Omdlenie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła)
	Często	Niewyraźne widzenie
	Niezbyt często*	Podwójne widzenie Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia
		Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG)
		Dodatkowe skurcze komorowe
		Migotanie przedsionków
	Niezbyt często	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe
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 tętnicze, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
		Zaparcia
		Biegunka
		Ból brzucha*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często*	Obrzęk naczynioruchowy
		Wysypka
	Rzadko*	Rumień
		Świąd
		Pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często*	Astenia, prawdopodobnie związana z bradykardią
		Zmęczenie, prawdopodobnie związane z bradykardią
	Rzadko*	Złe samopoczucie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
		Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG

* Częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych podczas badań klinicznych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia mogą być także opisywane jako aureola, dekompozycja obrazu (efekt stroboskopowy lub kalejdoskopowy), kolorowe jasne światła lub zwielokrotnione obrazy (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 opisywane zaburzenia widzenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia (77,5%) lub po jego zakończeniu.

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 do 3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów wystąpiła ciężka bradykardia, z częstością pracy serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, email: 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).

Postępowanie

Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo, w specjalistycznym oddziale. W razie wystąpienia

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwiennie iwabradyny wykazano w pięciu randomizowanych badaniach z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby (trzy badania z grupą kontrolną placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę). W badaniach wzięło udział ogółem 4 111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, spośród których 2 617 przyjmowało iwabradynę.

Wykazano, że iwabradyna w dawce 5 mg dwa razy na dobę była skuteczna pod względem wpływu na wszystkie parametry testu wysiłkowego, wykonywanego po 3 – 4 tygodniach leczenia. Potwierdzono także skuteczność leku w dawce 7,5 mg dwa razy na dobę. Dodatkową korzyść leku w dawce 5 mg dwa razy na dobę potwierdzono w szczególności w badaniu z grupą kontrolną przyjmującą atenolol. Po miesiącu podawania iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę wydłużenie ogólnego czasu trwania testu wysiłkowego w okresie minimalnego stężenia leku we krwi wynosiło w przybliżeniu 1 minutę. Natomiast po trzech miesiącach obowiązkowego, stopniowego zwiększenia dawki iwabradyny do 7,5 mg dwa razy na

dobę, stwierdzono dalsze wydłużenie czasu trwania testu wysiłkowego o prawie 25 sekund. W tym badaniu potwierdzono korzystne działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Podczas podawania iwabradyny w dawkach 5 mg lub 7,5 mg dwa razy na dobę we wszystkich badaniach stwierdzono skuteczny wpływ leku na wszystkie parametry testu wysiłkowego (całkowity czas trwania wysiłku, czas do wystąpienia ograniczających wysiłek objawów dławicy piersiowej, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm). Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania napadów dławicy piersiowej o około 70%. Podczas stosowania iwabradyny dwa razy na dobę uzyskiwano jednolitą skuteczność działania leku przez okres 24 godzin.

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

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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym w grupie 1 277 pacjentów, u których zastosowano amlodypinę w dawce 5 mg raz na dobę lub nifedypinę GITS w dawce 30 mg raz na dobę, po 6 tygodniach leczenia, w okresie najmniejszej aktywności leku (12 h po doustnym przyjęciu iwabradyny) iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie liczby napadów dławicy piersiowej o co najmniej 3 na tydzień i (lub) wydłużenie o co najmniej 60 s czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas testu wysiłkowego na bieżni) (iloraz szans OR= 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Iwabradyna nie wykazała dodatkowej skuteczności w zakresie wtórnych parametrów testu wysiłkowego w okresie najmniejszej aktywności leku, podczas gdy taka dodatkowa skuteczność została wykazana w okresie największej aktywności leku (3-4 h po doustnym przyjęciu iwabradyny).

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

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

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

Duże badanie z punktami końcowymi, BEAUTIFUL, zostało przeprowadzone 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. Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego 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 ostrego zawału mięśnia sercowego lub niewydolności serca (iwabradyna 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

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

Obserwowano niewielkie, lecz statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w uprzednio wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS (ang. Canadian Cardiovascular Society) (n=12 049) (roczna częstość występowania 3,4% wobec 2,9%, względne ryzyko iwabradyna /placebo 1,18, p=0,018). Nie obserwowano tego efektu w podgrupie całkowitej populacji pacjentów z dławicą piersiową klasy $\geq I$ wg CCS (n=14 286) (względne ryzyko iwabradyna /placebo 1,11, p=0,110).

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

Badanie SHIFT było dużym, wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem 6 505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez ≥ 4 tygodnie) od II do IV klasy według klasyfikacji NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq 35\%$) oraz częstością akcji serca w spoczynku ≥ 70 uderzeń na minutę.

U pacjentów stosowano standardowe leczenie, w tym beta-adrenolityki (89%), inhibitory ACE i (lub) antagonistów angiotensyny II (91%), leki moczopędne (83%) i antagonistów aldosteronu (60%).

W grupie otrzymującej iwabradynę, 67% pacjentów było leczonych dawką 7,5 mg dwa razy na dobę. Średni czas obserwacji wynosił 22,9 miesiąca. Leczenie iwabradyną było związane ze średnim zmniejszeniem częstości akcji serca o 15 uderzeń na minutę, w przypadku wartości początkowej 80 uderzeń na minutę. Różnica w częstości akcji serca między grupą otrzymującą iwabradynę i grupą otrzymującą placebo wynosiła 10,8 uderzeń na minutę podczas 28 dni, 9,1 uderzeń na minutę podczas 12 miesięcy i 8,3 uderzeń na minutę podczas 24 miesięcy.

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

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

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

	Iwabradyna (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 tętniczego w wywiadzie.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie u 116 pacjentów w wieku dziecięcym (17 pacjentów w wieku 6-12 miesięcy, 36 - w wieku 1-3 lata i 63 – w wieku 3-18 lat) z przewlekłą niewydolnością serca oraz kardiomiopatią rozstrzeniową, u których stosowano optymalną dodatkową terapię; 74 pacjentów otrzymało iwabradynę (stosunek 2:1).

Dawka początkowa wynosiła 0,02 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 6-12 miesięcy, 0,05 mg/kg mc. dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 1-3 lata i w wieku 3-18 lat z masą ciała < 40 kg oraz 2,5 mg dwa razy na dobę w podgrupie w wieku 3-18 lat z masą ciała ≥ 40 kg. Dawki były dostosowane do odpowiedzi terapeutycznej, dawki maksymalne wynosiły odpowiednio 0,2 mg/kg mc. dwa razy na dobę, 0,3 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 15 mg dwa razy na dobę. W badaniu tym iwabradynę podawano w postaci roztworu doustnego lub tabletki dwa razy na dobę. Brak różnic farmakokinetycznych między obiema

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 dla produktu referencyjnego zawierającego iwabradynę we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu dławicy piersiowej.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań dla produktu referencyjnego zawierającego iwabradynę u dzieci od wieku 0 do poniżej 6 miesięcy w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie i dostępność biologiczna

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

Pokarm opóźniał wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększał ekspozycję na lek w osoczu o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków, w celu zmniejszenia międzysobniczych 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.

Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

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

Szczególne populacje

- Osoby w podeszłym wieku: 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).
- - Niewydolność 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 umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (do 7 punktów w skali Childa- Pugh'a) 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).
 -
 - Dzieci i młodzież: profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do właściwości farmakokinetycznych opisanych u dorosłych, gdy stosowano schemat ustalania dawki w oparciu o wiek i masę ciała.

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U psów, którym podawano iwabradynę (w dawkach 2, 7 lub 24 mg/kg masy ciała na dobę) przez okres jednego roku, stwierdzono przemijające zmiany w siatkówce, ale nie były one związane z wystąpieniem uszkodzenia struktur oka. Dane te są zgodne z działaniem farmakodynamicznym iwabradyny, związanym z jej wpływem na prądy I_h aktywowane hiperpolaryzacją w siatkówce, które z kolei wykazują duże podobieństwo do prądu I_f pełniącego rolę stymulatora serca.

Inne badania nad działaniem leku po długotrwałym podawaniu albo nad działaniem rakotwórczym nie wykazały klinicznie istotnych zmian.

Ocena ryzyka dla środowiska (ERA)

Ocena ryzyka dla środowiska dotyczące 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

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Maltodekstryna
Skrobia kukurydziana
Laktoza jednowodna

Otoczka tabletki

Opadry II White 85F18422 zawierająca:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PE/warstwa ze środkiem pochłaniającym wilgoć/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku . Blistry i opakowania kalendarzowe zawierają : 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 i 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Inevica, 5 mg: 24118
Inevica, 7,5 mg: 24119

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.10.2017