

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brediwal, 5 mg, tabletki powlekane
Brediwal, 7,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Brediwal, 5 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 5 mg iwabradyny (*Ivabradinum*) w postaci iwabradyny szczawianu (5,961 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 70,965 mg laktozy bezwodnej

Brediwal, 7,5 mg

Jedna tabletka powlekana zawiera 7,5 mg iwabradyny (*Ivabradinum*) w postaci iwabradyny szczawianu (8,941 mg).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 106,449 mg laktozy bezwodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Brediwal, 5 mg

Żółta, okrągła (6 mm) tabletka powlekana z wytłoczonym napisem '5' na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Brediwal, 7,5 mg

Pomarańczowożółta, okrągła (6,5 mm), obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem '7,5' na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

Iwabradyna jest wskazana w objawowym leczeniu 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 przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych beta-adrenolitykiem w optymalnej dawce.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Iwabradyna jest wskazana w leczeniu przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia wg 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

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

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej

Zaleca się, aby decyzję o rozpoczęciu stosowania lub dostosowaniu dawkowania podejmowano po dokonaniu serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych.

Dawka początkowa iwabradyny u pacjentów w wieku poniżej 75 lat nie powinna być większa niż 5 mg dwa razy na dobę. Po trzech do czterech tygodniach leczenia, jeśli objawy utrzymują się, a dawka początkowa jest dobrze tolerowana i częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 uderzeń na minutę, dawkę można zwiększyć do kolejnej większej dawki u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę. Dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 7,5 mg dwa razy na dobę.

Jeśli objawy dławicy piersiowej nie ustąpią w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, iwabradynę należy odstawić. Dodatkowo przerwanie leczenia należy rozważyć, jeśli reakcja w odniesieniu do objawów jest tylko ograniczona lub brak klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu 3 miesięcy.

Jeśli w trakcie leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę (bpm) 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 (po pół tabletki 5 mg dwa razy na dobę). Po zmniejszeniu dawki należy kontrolować czynność serca (patrz punkt 4.4). Leczenie należy przerwać, jeżeli mimo zmniejszenia dawki częstość pracy serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

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

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli spoczynkowa częstość akcji serca utrzymuje się powyżej 60 uderzeń na minutę albo zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę (po pół tabletki 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub występują objawy związane z bradykardią, takie 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 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 kolejnej 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 kolejnej większej dawki.

Leczenie trzeba przerwać, 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 lub starszych należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. po pół tabletki 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie konieczności.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min zmiana dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 5.2).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. U tych pacjentów iwabradynę należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawkowania nie jest wymagana.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie iwabradyny u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest przeciwwskazane ze względu na brak badań w tej populacji i przewidywane znaczne zwiększenie narażenia układowego (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Dostępne dane zostały przedstawione w punktach 5.1 i 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę.
- Wstrząs kardiogeny.
- Świeży zawał mięśnia sercowego.
- Ciężkie niedociśnienie 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 leki 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 (umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 zmniejszających częstość pracy serca), patrz punkt 4.5.
- Ciąża, karmienie piersią i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Brak korzystnego wpływu na kliniczne punkty końcowe 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.

Pomiary częstości akcji serca

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie zmieniać się w czasie, przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną oraz u pacjentów leczonych iwabradyną, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, przy określaniu spoczynkowej częstości 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 zmniejsza się ona poniżej 50 uderzeń na minutę) lub po zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zakłócającymi czynność węzła zatokowego. U pacjentów leczonych iwabradyną ryzyko migotania przedsionków jest zwiększone (patrz punkt 4.8). Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów otrzymujących 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 wykonywanie badania EKG, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków i zalecić zwrócenie się do lekarza w razie ich wystąpienia.

Jeśli podczas leczenia wystąpi u pacjenta migotanie przedsionków, należy uważnie rozważyć korzyści i ryzyko dalszego leczenia iwabradyną.

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

Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia

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

Stosowanie u pacjentów z małą częstością akcji 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).

Jeśli podczas leczenia częstość pracy serca w spoczynku zmniejszy się długotrwale poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie tętnicze, dawkę należy stopniowo zmniejszać. W razie utrzymywania się częstości pracy serca poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymywania się objawów bradykardii, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.2).

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia

Jednoczesne stosowanie iwabradyny i antagonistów wapnia zmniejszających częstość pracy serca (takich jak werapamil lub diltiazem) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Nie są wymagane szczególnych środki bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Nie ustalono dodatkowej skuteczności iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny (patrz punkt 5.1).

Przewlekła niewydolność serca

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

Udar mózgu

Nie zaleca się stosowania iwabradyny bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, gdyż nie są

dostępne dane dotyczące jej podawania w takich sytuacjach.

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Nie ma dowodów na toksyczny wpływ długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę (patrz punkt 5.1). W razie nieoczekiwanego pogorszenia wzroku należy rozważyć przerwanie leczenia. U pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki należy zachować ostrożność.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z lekkim do umiarkowanego niedociśnieniem tętniczym, dlatego iwabradynę należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności. Stosowanie iwabradyny u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem tętniczym (<90/50 mmHg) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów otrzymujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiowersję farmakologiczną, istnieje ryzyko (narastającej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. 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 leczenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca.

Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co z kolei może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza typu *torsade de pointes*.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia

W badaniu skuteczności inhibitora If – iwabradyny w leczeniu niewydolności serca (ang. Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial, SHIFT) epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na wynik leczenia iwabradyną. Jeśli modyfikacje terapii są dokonywane u leczonych iwabradyną pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, należy kontrolować ciśnienie tętnicze w odpowiednich odstępach czasu (patrz punkt 4.8).

Substancje pomocnicze

Ponieważ tabletki zawierają 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 sercowo-naczyniowych (np. chinidyna, dyzopiramid, beprydyl, sotalol, ibutyliid, amiodaron).

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania iwabradyny i produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia lub innych układów, gdyż zmniejszenie częstości pracy serca może nasilać wydłużenie odstępu QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, konieczne jest ściśle monitorowanie czynności serca (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

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

Interakcje farmakokinetyczne

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu. Wykazano, że iwabradyna nie wpływa na metabolizm i stężenie w osoczu innych substratów CYP3A4 (słabych, umiarkowanych i silnych inhibitorów). Inhibitory CYP3A4 oraz induktory tego izoenzymu mogą wykazywać interakcje z iwabradyną i znacząco klinicznie wpływać na jej metabolizm i farmakokinetykę. Badania interakcji lekowych wykazały, że inhibitory CYP3A4 zwiększają stężenie iwabradyny w osoczu, a induktory je 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 leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) oraz nefazodon (patrz punkt 4.3). Silne inhibitory CYP3A4, ketokonazol (200 mg raz na dobę) i jozamycyna (1 g dwa razy na dobę), zwiększają średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4: swoiste badania interakcji u zdrowych ochotników i u pacjentów wykazały, że podawanie iwabradyny w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi częstość pracy serca diltiazemem lub werapamillem powodowało zwiększenie narażenia na iwabradynę (2-3-krotne zwiększenie wartości AUC) oraz dodatkowe zmniejszenie częstości pracy serca o 5 uderzeń na minutę. Jednoczesne stosowanie iwabradyny i tych produktów leczniczych 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 wymagające ostrożności

- Umiarkowane inhibitory CYP3A4: można rozważyć jednoczesne stosowanie iwabradyny z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. flukonazolem), rozpoczynając od dawki iwabradyny 2,5 mg dwa razy na dobę oraz jeśli częstość pracy serca w spoczynku wynosi powyżej 70 uderzeń na minutę, monitorując częstość pracy serca.
- Leki pobudzające CYP3A4: induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) mogą zmniejszać narażenie na iwabradynę i jej działanie. Podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych pobudzających CYP3A4 może być konieczne dostosowanie dawki iwabradyny. Wykazano zmniejszenie o połowę wartości AUC iwabradyny podczas jednoczesnego przyjmowania tego leku w dawce 10 mg dwa razy na

dobę i ziela dziurawca zwyczajnego. Należy ograniczyć stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego podczas leczenia iwabradyną.

Inne produkty lecznicze stosowane jednocześnie

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

W kluczowych badaniach III fazy stosowano rutynowo następujące produkty lecznicze w skojarzeniu z iwabradyną, bez dowodów na działania związane z bezpieczeństwem: 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 przeciwplatekcyjne produkty lecznicze.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko 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 reprodukcję - działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Możliwe ryzyko dla ludzi nie jest znane. Dlatego stosowanie iwabradyny w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Specyficzne badanie z udziałem zdrowych ochotników nie wykazało, aby iwabradyna zmieniała zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak po wprowadzeniu iwabradyny do obrotu zgłaszano przypadki zmniejszonej zdolności prowadzenia pojazdów na skutek objawów wzrokowych. Iwabradyna może powodować przemijające zaburzenia widzenia, głównie w postaci wrażenia widzenia silnego światła (patrz punkt 4.8). Działanie takie należy brać pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w sytuacji, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia światła, zwłaszcza podczas prowadzenia pojazdów w nocy. Iwabradyna nie wpływa na zdolność obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działanie iwabradyny oceniano w badaniach klinicznych z udziałem prawie 45 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione niżej działania niepożądane zgłaszano podczas badań klinicznych i uszeregowano według częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zwykle w pierwszym miesiącu leczenia
		Zawroty głowy o możliwym związku z bradykardią
	Niezbyt często*	Omdlenie o możliwym związku z bradykardią
Zaburzenia oka	Bardzo często	Wrażenie widzenia silnego światła
	Często	Niewyraźne widzenie
	Niezbyt często*	Podwójne widzenie
		Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia
		Blok przedsionkowo-komorowy 1° (wydłużenie odstępu PQ w EKG)
		Dodatkowe skurcze komorowe
		Migotanie przedsionków
	Niezbyt często	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe
	Bardzo rzadko	Blok przedsionkowo-komorowy 2°, blok przedsionkowo-komorowy 3° Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze
	Niezbyt często*	Niedociśnienie tętnicze o możliwym związku 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
		Pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często*	Oslabienie o możliwym związku z bradykardią
	Rzadko*	Uczucie zmęczenia o możliwym związku z bradykardią
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
		Wydłużenie odstępu QT w 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 wywołane są zazwyczaj przez nagłe zmiany natężenia światła. Mogą być one 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 występują na ogół w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, a później mogą się powtarzać. Na ogół zaburzenia widzenia oceniano jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków w trakcie leczenia (77,5%). Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb codziennych czynności albo przerwało leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia.

Bradykardię zgłaszano u 3,3% pacjentów, zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 do 3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów bradykardia była ciężka (≤ 40 uderzeń na minutę).

W badaniu SIGNIFY (ang. Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease) migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę, w porównaniu z 3,8% pacjentów w grupie placebo. W łącznej analizie wszystkich kontrolowanych badań klinicznych fazy II/III z podwójnie ślepą próbą, z czasem trwania co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, częstość migotania przedsionków wyniosła 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną i 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/faks: + 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).

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, takie jak izoprenalina. W razie konieczności można zastosować okresowo sztuczną elektrostymulację serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach serca; inne leki stosowane w chorobach serca

Kod ATC: C01EB17

Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca przez 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 wpływa na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowokomorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory.

Iwabradyna może mieć również wpływ na prąd I_h w siatkówce, bardzo przypominający 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 w rzadkich przypadkach mogą być odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie przejaśnienia w ograniczonym obszarze pola widzenia (patrz punkt 4.8).

Działania 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 dawkach do 20 mg dwa razy na dobę wskazuje na tendencję wystąpienia efektu *plateau*, co jest zgodne ze zmniejszonym ryzykiem ciężkiej bradykardii z częstością pracy serca poniżej 40 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.8).

Podczas podawania zwykle zalecanych dawek 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 wpływa na przewodnictwo wewnątrzsercowe, kurczliwość (nie ma ujemnego działania inotropowego) lub repolaryzację komór:

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne iwabradyny oceniano w pięciu randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą (trzy badania kontrolowane placebo, jedno badanie z grupą kontrolną przyjmującą atenolol i jedno z grupą kontrolną przyjmującą amlodypinę). W badaniach wzięło udział ogółem 4111 pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, z których 2617 otrzymywało iwabradynę.

Wykazano skuteczność iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy na dobę w odniesieniu do wpływu na wszystkie parametry testu wysiłkowego wykonywanego w ciągu 3–4 tygodni leczenia. Potwierdzono 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,

a po 3 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. Skuteczny wpływ iwabradyny w dawkach 5 lub 7,5 mg dwa razy na dobę 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) potwierdzono we wszystkich badaniach. Wiązał się on ze zmniejszeniem częstości napadów dławicy piersiowej o około 70%. Dawkowanie iwabradyny dwa razy na dobę dawało jednolitą skuteczność leku przez 24 godziny.

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

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu u 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), ale taką dodatkową skuteczność potwierdzono w czasie, kiedy stężenia iwabradyny były maksymalne (3-4 godziny po doustnym przyjęciu leku).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym z udziałem 1277 pacjentów, którzy otrzymywali amlodypinę w dawce 5 mg raz na dobę lub nifedypinę GITS w dawce 30 mg raz na dobę, po 6 tygodniach leczenia, w okresie najmniejszej aktywności leku (12 godzin po doustnym przyjęciu iwabradyny) iwabradyna wykazała statystycznie znaczącą dodatkową skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako zmniejszenie liczby napadów dławicy piersiowej o co najmniej 3 na tydzień i (lub) wydłużenie o co najmniej 60 s czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm podczas testu wysiłkowego na bieżni) (iloraz szans OR=1,3, 95% CI [1,0–1,7]; $p=0,012$). Iwabradyna nie wykazała dodatkowej skuteczności w zakresie drugorzędowych parametrów testu wysiłkowego w okresie najmniejszej aktywności 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 w trakcie 3- lub 4-miesięcznego leczenia w ramach badań klinicznych jej skuteczności. Nie dowiedziono tolerancji farmakologicznej (utrata skuteczności) rozwijającej się podczas leczenia ani zjawiska "z odbicia" po nagłym przerwaniu leczenia. Przeciwdławicowe i przeciwniedokrwienne działanie iwabradyny było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem częstości pracy serca oraz znamienym zmniejszeniem iloczynu częstości pracy serca i skurczowego ciśnienia tętniczego krwi 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 co najmniej jeden rok ($n=713$). Nie obserwowano wpływu na stężenie glukozy lub metabolizm lipidów.

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

Duże badanie z punktami końcowymi BEAUTIFUL przeprowadzono u 10 917 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i zaburzeniami czynności lewej komory (LVEF <40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię i spośród których 86,9% pacjentów otrzymywało beta-adrenolityki. 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 pierwotnego złożonego punktu końcowego w grupie otrzymującej iwabradynę w porównaniu z grupą placebo (ryzyko względne iwabradyna: placebo wynosiło 1,00, $p=0,945$).

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

Duże badanie kliniczne SIGNIFY przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez klinicznej niewydolności serca (LVEF >40%), u których stosowano optymalną dodatkową terapię. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zatwierdzone (dawka początkowa 7,5 mg dwa razy na dobę [5 mg dwa razy na dobę dla wieku $\geq$ 75 lat] i zwiększanie do 10 mg dwa razy na dobę). Głównym kryterium skuteczności był złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub zawał serca niezakończony zgonem. W badaniu nie wykazano różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego 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, statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS (n=12 049) (roczne częstości 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=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, kontrolowanym placebo badaniem z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 6505 dorosłych pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca (przez $\geq$ 4 tygodnie) od II do IV stopnia wg NYHA, ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $\leq$ 35%) oraz częstością akcji serca w spoczynku $\geq$ 70 uderzeń na minutę. U pacjentów stosowano standardowe leczenie, w tym beta-adrenolityki (89%), inhibitory ACE i (lub) antagonistów angiotensyny II (91%), leki moczopędne (83%) i antagonistów aldosteronu (60%). W grupie otrzymującej iwabradynę 67% pacjentów otrzymywało dawkę 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 uderzenia na minutę podczas 28 dni, 9,1 uderzenia na minutę podczas 12 miesięcy i 8,3 uderzenia 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 składowe i 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
Składowe:				
- 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 ze 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 ze wszystkich przyczyn	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 w odniesieniu do pierwotnego punktu końcowego obserwowano konsekwentnie niezależnie od płci, stopnia niewydolności w klasyfikacji NYHA, etiologii niedokrwiennej lub innej niż niedokrwienność niewydolności serca oraz występowania cukrzycy albo nadciśnienia 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 lek beta-adrenolityczny (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 NYHA, odnośnie ostatnio określonej wartości, u 887 (28%) pacjentów otrzymujących iwabradynę stopień poprawił się w porównaniu z 776 (24%) pacjentami otrzymującymi placebo ($p=0,001$).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo 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 działania toksycznego na siatkówkę.

Dzieci i młodzież

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą przeprowadzono u 116 pacjentów grupy pediatrycznej (17 pacjentów w wieku 6-12 miesięcy, 36 w wieku 1-3 lata oraz 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 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 wzrastanie, 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 uchyliła 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 stanowi główny czynny metabolit u ludzi.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

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

Pokarm opóźniał wchłanianie o około 1 godziny i zwiększał ekspozycję na lek w osoczu o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków w celu zmniejszenia międzyosobniczych różnic narażenia na lek (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Iwabradyna jest w około 70% związana z białkami osocza, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi blisko 100 l. Maksymalne stężenie 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 stacjonarnym wynosi 10 ng/ml (CV=38%).

Metabolizm

Iwabradyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i w jelicie w procesie oksydacji z udziałem wyłącznie cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa (S 18982); ekspozycja na ten związek stanowi około 40% ekspozycji na związek macierzysty. W metabolizmie tego czynnego metabolitu uczestniczy również CYP3A4. Iwabradyna ma małe powinowactwo do CYP3A4, nie hamuje ani nie pobudza jego aktywności w stopniu klinicznie istotnym, dlatego jest mało prawdopodobne, aby iwabradyna miała wpływ na metabolizm substratów CYP3A4 lub stężenia tych substancji w osoczu. Odwrotnie, silne inhibitory lub induktory CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Wydalanie

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

Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

Farmakokinetyka iwabradyny jest liniowa w zakresie dawek od 0,5 do 24 mg.

Szczególne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku: nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i C_{max}) między osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) lub w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) z populacją ogólną (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenia czynności nerek: wpływ zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny 15-60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982 (patrz punkt 4.2).
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (do 7 punktów w skali Childa-Pugha) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne dane są niewystarczające, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).
- Dzieci i młodzież: profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci 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 (PK/PD)

Analiza zależności PK/PD wykazała, że częstość rytmu serca zmniejsza się prawie liniowo wraz ze zwiększeniem stężeń iwabradyny i S 18982 w osoczu dla dawek do 15-20 mg dwa razy na dobę. Po zastosowaniu większych dawek zmniejszenie częstości pracy serca nie jest dłużej proporcjonalne do stężeń iwabradyny w osoczu, obserwuje się tendencję do wystąpienia *plateau*. Większa ekspozycja na iwabradynę, która może wystąpić po podawaniu w połączeniu 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). Zależność PK/PD iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat z przewlekłą niewydolnością serca i u dorosłych jest podobny.

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 reprodukcję nie wykazały wpływu iwabradyny na płodność szczurów płci męskiej lub żeńskiej. Podawanie iwabradyny ciężarnym samicom różnych gatunków zwierząt w okresie organogenezy (u których narażenie było podobne, jak po podaniu dawek terapeutycznych) spowodowało zwiększenie częstości 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 mc./dobę) przez jeden rok, stwierdzono przemijające zmiany w siatkówce, ale nie były one związane z uszkodzeniem 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 działania 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

Laktoza bezwodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Butylohydroksytoluen (E 321)
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Glicerol (E 422)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i PVC/PE/PVDC/Aluminium

2 lata

Pojemnik z HDPE

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika z HDPE: 6 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 tabletek powlekanych

Opakowania kalendarzowe: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 tabletek powlekanych

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 tabletek powlekanych

Opakowania kalendarzowe: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 tabletek powlekanych

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 100, 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Brediwal, 5 mg	Pozwolenie nr
Brediwal, 7,5 mg	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