

# Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

---

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Iwabradyna Synthon przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### Stabilna dławica piersiowa

Iwabradyna jest stosowana w leczeniu objawów przewlekłej stabilnej dławicy (zwanej również dławicą piersiową; bólu w klatce piersiowej, bólu szczęk i pleców, wywołanego wysiłkiem fizycznym), u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca (choroba serca wywołana niedrożnością naczyń krwionośnych doprowadzających krew do mięśnia sercowego), którzy mają prawidłowy rytm serca (2). U chorych na dławicę występuje ryzyko zawału serca i nagłego zgonu. Jednak rokowania w przypadku stabilnej dławicy są dość dobre w przypadku osób o prawidłowej funkcji serca jako pompy. Współczynnik umieralności w przypadku osób cierpiących na dławicę, przy braku innych czynników ryzyka, wynosi około 1,4% rocznie. Współczynnik jest wyższy w przypadku osób, u których występują takie czynniki ryzyka jak nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe wyniki elektrokardiograficzne lub zawał serca w przeszłości, szczególnie u osób chorych na cukrzycę (3).

#### Niewydolność serca

Iwabradyna jest również stosowana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (gdzie serce nie może pompować wystarczającej ilości krwi do pozostałych części ciała)(2). Niewydolność serca może wystąpić w każdym wieku, nawet u małych dzieci (szczególnie u tych z wrodzoną wadą serca). Jednak o wiele częściej występuje u osób starszych, ponieważ o wiele częściej są one narażone na dolegliwości sercowe, które uszkadzają mięsień serca lub zastawki. Również zmiany w sercu związane z wiekiem powodują zwykle mniejszą wydolność pracy serca. Na świecie dolegliwość ta dotyczy około 23 mln osób (4). Niewydolność serca może prowadzić do nagłego i niespodziewanego zgonu, bez pogorszenia objawów (4).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

#### Stabilna dławica piersiowa

Iwabradynę badano w pięciu badaniach głównych, obejmujących ponad 4000 dorosłych pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Lek porównywano z placebo (nieaktywny lek) w grupie 360 pacjentów, atenololem (beta-adrenolityk) w grupie 939 pacjentów oraz amlodypiną (kolejny lek stosowany w leczeniu dławicy) w grupie 1195 pacjentów. Porównywano go również z placebo jako uzupełnienie atenololu w grupie 889 pacjentów oraz jako uzupełnienie amlodypiny w grupie 728 pacjentów. Każde badanie trwało od trzech do czterech miesięcy. Główną miarą skuteczności był test wysiłkowy wykonywany na rowerku lub na bieżni, mierzony na początku i na końcu każdego badania(2). Iwabradyna była bardziej skuteczna niż placebo w zakresie poprawy wydolności wysiłkowej i była tak skuteczna jak atenolol i amlodypina. Iwabradyna była również bardziej skuteczna niż placebo, przy zastosowaniu jej jako uzupełnienia atenololu. Jednak dodanie iwabradyny do amlodypiny nie wiązało się z żadną dodatkową korzyścią(2).

W kolejnym badaniu porównywano iwabradynę do placebo w grupie 19 102 pacjentów z chorobą wieńcową i bez klinicznej niewydolności serca. Główną miarą skuteczności było zmniejszenie ryzyka

# Plan zarządzania ryzykiem

## Iwabradyna (w postaci chlorowodorku)

### tabletki powlekane

zgonu z powodu chorób serca oraz zawału serca nieprowadzącego do zgonu(2). W badaniu tym u określonej podgrupy pacjentów z objawową dławicą piersiową występowało niskie, ale znaczące zwiększenie połączonego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca nieprowadzącego do zgonu z iwabradyną w porównaniu do placebo (wskaźniki zachorowalności: 3,4% w porównaniu do 2,9% rocznie). Jednak należy pamiętać, że pacjenci uczestniczący w tym badaniu otrzymali wyższą dawkę niż zalecana (do 10 mg dwa razy dziennie) (2).

#### Niewydolność serca

Iwabradynę porównano również z placebo w jednym badaniu głównym, obejmującym 6 558 pacjentów z długotrwałą umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca. Iwabradyna była skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu zgonu wskutek choroby serca lub naczyń krwionośnych lub hospitalizacji z powodu pogarszającej się niewydolności serca: 24,5% (793 spośród 3241) pacjentów leczonych iwabradyną zmarło lub było hospitalizowanych po raz pierwszy z powodu pogarszającej się niewydolności serca w porównaniu z 28,7% (937 spośród 3264) pacjentów, którym podawano placebo (2).

#### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie istnieją żadne odpowiednie dane dotyczące stosowania iwabradyny u dzieci i młodzieży, kobiet w ciąży ani karmiących piersią, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami pracy wątroby, nerek lub serca ani u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, z zaburzeniami częstotliwości akcji serca zwanymi „zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego”.

#### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

##### **Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zmniejszenie częstotliwości rytmu serca (bradykardia)	U jednego lub mniej niż u jednego na 10 pacjentów zażywających iwabradynę może wystąpić bradykardia. Zdarza się to szczególnie w ciągu pierwszych dwóch do trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Objawy bradykardii mogą obejmować zawroty głowy, zmęczenie lub zadyszkę. Stosowanie iwabradyny razem z innymi lekami, np. niektórymi tzw. „inhibitorami CYP3A4” może zwiększyć ryzyko wystąpienia bradykardii. Leki te obejmują leki stosowane w leczeniu zakażeń	Iwabradyny nie należy stosować u pacjentów o zbyt niskim tętnie spoczynkowym przed leczeniem (poniżej 70 uderzeń na minutę). Iwabradyny nie należy stosować razem z lekami, które są inhibitorami CYP3A4. Również, jeżeli iwabradyna jest zażywana z innymi lekami, lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki iwabradyny. Jeżeli bradykardia wystąpi podczas zażywania iwabradyny, lekarz może podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki iwabradyny lub o przerwaniu leczenia.

## Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	grzybiczych (np. ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe (np. jozamycyna, klarytromycyna, telytromycyna lub erytromycynę podawana doustnie), leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV (np. nelfinawir, rytonawir) lub nefazodon (lek stosowany w leczeniu depresji) lub diltiazem, werapamil (stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej).	
Zaburzenia widzenia/nieostre (rozmyte) widzenie	Iwabradyna może powodować różne zaburzenia widzenia (przemijające wrażenia widzenia silnego światła, najczęściej spowodowane nagłymi zmianami w natężeniu światła). Zjawiska te mogą występować u ponad jednej na 10 osób zażywających iwabradynę. U jednego lub mniej niż u jednego na 10 pacjentów zażywających iwabradynę może również wystąpić nieostre (rozmyte) widzenie, a także u jednego lub mniej niż u jednego na 100 pacjentów może wystąpić podwójne lub osłabione widzenie. Nie jest aktualnie znany wpływ długiego (powyżej jednego roku) leczenia iwabradyną na czynność siatkówki.	Należy zachować ostrożność przy stosowaniu iwabradyny u pacjentów chorujących na przewlekłą chorobę siatkówki (retinopatia barwnikowa). Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia widzenia, należy zachować ostrożność przy prowadzeniu pojazdów mechanicznych lub obsłudze urządzeń mechanicznych w czasie, gdy mogą wystąpić nagłe zmiany natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych w nocy. W przypadku wystąpienia niespodziewanego pogorszenia wzroku lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu leczenia iwabradyną.
Nieregularne tętno (blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia)	U jednego lub mniej niż u jednego na 10 pacjentów zażywających iwabradynę może wystąpić blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (nieprawidłowe tętno). U jednego lub mniej niż u jednego na 10 000 pacjentów zażywających iwabradynę może wystąpić blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia.	Iwabradyna nie jest zalecana u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia. Nie stosować iwabradyny u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia (czynność serca jest powodowana wyłącznie przez rozrusznik serca).

## Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (wzrost ciśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym)	U jednego lub mniej niż u jednego na 10 pacjentów zażywających iwabradynę może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego. Wzrost nadciśnienia tętniczego wystąpił szczególnie u pacjentów już przyjmujących inne leki obniżające ciśnienie tętnicze.	Przed rozpoczęciem leczenia iwabradyną pacjent powinien poinformować lekarza/farmaceutę o występowaniu niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, szczególnie po zmianie leków na nadciśnienie.
Nieregularny nagły skurcz mięśnia sercowego (migotanie przedsionków)	U jednego lub mniej niż u jednego na 10 pacjentów zażywających iwabradynę może wystąpić migotanie przedsionków. Migotanie przedsionków występowało częściej u pacjentów przyjmujących również amiodaron lub inne leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca.	Iwabradyna nie powinna być stosowana u pacjentów cierpiących na zaburzenia rytmu serca. Zaleca się, aby lekarz regularnie sprawdzał możliwość wystąpienia migotania przedsionków u pacjentów leczonych iwabradyną; konieczne może okazać się wykonanie EKG. Lekarz powinien zapoznać pacjentów z oznakami i objawami migotania przedsionków; pacjent powinien skontaktować się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Jeżeli migotanie przedsionków wystąpi podczas leczenia iwabradyną, lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.
Nieprawidłowość w obrazie elektrokardiograficznym odzwierciedlająca zmianę elektrycznej czynności mięśnia sercowego (wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG)	Wiadomo, że iwabradyna obniża częstotliwość bicia serca; może to prowadzić do pogorszenia zaburzeń rytmu serca u pacjentów, u których występuje nieprawidłowość w obrazie EKG zwana „zespołem długiego QT” lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT. Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT obejmują: chinidyna, dyzopiramid, ibutyliid, sotalol, amiodaron (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); bepridil (stosowane w leczeniu dławicy piersiowej); pewne rodzaje leków stosowane w leczeniu stanów	Należy unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub leczonych produktami leczniczymi przedłużającymi odstęp QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca lub, w razie konieczności, zmniejszyć dawkę iwabradyny.

## Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>lękowych, schizofrenii lub innych psychoz (np. pimozyd, zyprazydon, sertyndol); leki przeciwmalaryczne (np. meflochina lub halofantryna); erytromycyna stosowana dożylnie (antybiotyk); pentamidyna (lek przeciw pasożytom); cyzapryd (lek przeciw refluksowi żołądkowo-przełykowemu).</p> <p>Wiadomo również, że zażywanie iwabradyny wraz z niektórymi rodzajami leków moczopędnych, np. furosemidem, hydrochlorotiazidem lub indapamidem (stosowanym w leczeniu obrzęków i nadciśnienia tętniczego), zmniejsza poziom potasu we krwi, może zwiększyć ryzyko zaburzeń rytmu serca, szczególnie u pacjentów z zespołem długiego QT.</p>	

### Istotne potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania za potencjalne zagrożenie)
Nieregularne skurcze w górnych komorach serca (częstoskurcz nadkomorowy oprócz migotania przedsionków)	Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu ani zapobieganiu arytmii serca i prawdopodobnie nie działa w przypadku wystąpienia tachyarytmii (rodzaj arytmii serca). Z tego powodu nie należy stosować iwabradyny u pacjentów cierpiących na arytmie serca (np. nieregularne uderzenia serca, palpacje oraz nasilający się ból w klatce piersiowej).
Zaburzenia układu odpornościowego	Dane z badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że iwabradyna może powodować zmniejszenie rozmiaru gruczołu grasicy, co ma znaczenie dla układu odpornościowego (naturalna obrona organizmu). Badania na ludziach nie wykazały do tej pory żadnego wpływu stosowania tego leku na występowanie zaburzeń układu odpornościowego(5).
Ciężkie nieregularne skurcze dolnych komór serca (ostra arytmia komorowa)	Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu ani zapobieganiu arytmii serca i prawdopodobnie nie działa w przypadku wystąpienia tachyarytmii (rodzaj arytmii serca). Z tego powodu nie należy stosować iwabradyny u pacjentów cierpiących na arytmie serca (np. nieregularne uderzenia serca, palpacje oraz nasilający się ból w klatce piersiowej).
Zawał serca (zawał mięśnia sercowego)	Wyniki dużego badania klinicznego o nazwie SIGNIFY wykazały, że u pacjentów z dławicą wystąpiło zwiększone ryzyko zawału serca po

## Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

	podawaniu iwabradyny w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo(6).
--	---

### Brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)	Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci i młodzieży. Nie ustalono również, czy może mieć długotrwałe skutki dla wzrostu i rozwoju organizmu. Z tego powodu iwabradyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Kobiety w ciąży i karmiące piersią (Kobiety w ciąży i karmiące)	Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania iwabradyny u kobiet w ciąży. Dlatego nie jest jasne, czy stosowanie tego leku przez kobiety w ciąży może być niebezpieczne dla nienarodzonego dziecka. Jednak badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały toksyczne działanie iwabradyny na płód. Nie jest zalecane stosowanie iwabradyny u kobiet w wieku rozrodczym i niestosujące niezawodnej antykoncepcji, pacjentki w ciąży lub starające się o dziecko oraz kobiety karmiące piersią.
Ciężkie uszkodzenie wątroby (Ciężka niewydolność wątroby)	Wątroba jest głównym organem odpowiedzialnym za „inaktywację” (metabolizm) iwabradyny po pewnym czasie od podania. Jeżeli wątroba nie funkcjonuje prawidłowo, pacjenci stosujący iwabradynę mogą posiadać w organizmie większą ilość „aktywnego leku” niż spodziewana, co może prowadzić do większych działań niepożądanych. Z tego powodu pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni w ogóle stosować iwabradyny.
Ostra niewydolność nerek (Ciężkie zaburzenia czynności nerek)	Tylko około 20% iwabradyny jest wydalane z organizmu przez nerki, a zatem mało prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń, o ile upośledzenie pracy nerek nie jest bardzo ciężkie. Jednak należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu iwabradyny pacjentom z ciężkim upośledzeniem czynności nerek z powodu braku danych na temat możliwych reakcji ich organizmu.
Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami rytmu serca zwanymi „zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego” (np. blok odnogi pęczka Hisa) (Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego)	Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu ani zapobieganiu zaburzeń rytmu serca i prawdopodobnie nie jest skuteczna w przypadku wystąpienia zakłóceń rytmu serca (tachyarytmia). Iwabradyna może również powodować migotanie przedsionków (patrz powyżej). Z tego powodu nie należy stosować iwabradyny u pacjentów cierpiących na arytmie serca (np. nieregularne uderzenia serca, palpacje oraz nasilający się ból w klatce piersiowej). Należy ściśle monitorować pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki, włączając iwabradynę, posiadają podsumowanie charakterystyki produktu, pozwalające lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia na zapoznanie się ze

# Plan zarządzania ryzykiem Iwabradyna (w postaci chlorowodorku) tabletki powlekane

---

szczegółami stosowania leku, zagrożeniami i zaleceniami w celu minimalizacji ryzyka. Skrócona wersja tego dokumentu napisana prostym językiem jest dostarczana w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach są określane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Również wydawanie iwabradyny wyłącznie na receptę stanowi rutynowy środek minimalizacji ryzyka.

Nie zaproponowano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

## **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wydaniu pozwolenia**

Nie planuje się rozwoju po dopuszczeniu do obrotu.

## **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.