

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena ryzyka stosowania iwabradyny w zarejestrowanych wskazaniach (leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym oraz leczenie przewlekłej niewydolności serca II-IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń/min) oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych (m.in. tachykardii, kardiomiopatii, astmie i na zdrowych uczestnikach), na podstawie dostępnych badań klinicznych. Dodatkowo celem analizy jest przegląd innych dostępnych dowodów naukowych, w tym specyficznych źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz z nieopublikowanych raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Zleceniodawcę. Poszukiwano badań z randomizacją, badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, badań obserwacyjnych oraz badań opisowych, w tym serii i opisów przypadków. Wykorzystano dane opublikowane pełnotekstowe oraz dane dostępne jako doniesienia konferencyjne. Uwzględniono źródła specyficzne dla oceny bezpieczeństwa, w tym dane z bazy działań niepożądanych WHO (*Vigibase*) oraz dane z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (*Periodic Safety Update Report*).

Wyniki przeglądu

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego iwabradyny najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są zaburzenia widzenia ($\geq 1/10$) i bradykardia ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Zaburzenia widzenia (14,5% chorych) i bradykardia (3,3% chorych) zgłaszane były szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy leczenia.

Do dnia 01.09.2011 do bazy działań niepożądanych Światowej Organizacji Zdrowia (*Vigibase*) zgłoszono ponad 300 raportów dotyczących ok. 200 różnych działań niepożądanych iwabradyny. W tym, 13 działań niepożądanych było zgłoszonych co najmniej 10 razy, natomiast żadne z działań niepożądanych nie było zgłoszone co najmniej 100 razy. Łączna liczba zgłoszonych działań niepożądanych iwabradyny to 658. Zgłoszenia działań niepożądanych iwabradyny najczęściej dotyczyły: zaburzeń rytmu serca (24,9%), zaburzeń ogólnoustrojowych (13,5%) oraz zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (11,4%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bradykardia (7,9%), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (4,7%), migotanie przedsionków (3,6%) i zaburzenia widzenia (3,0%).

Do dnia 04.04.2012 do bazy *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* zgłoszono 188 raportów dotyczących 426 działań niepożądanych iwabradyny. Zgłoszenia działań niepożądanych najczęściej dotyczyły zaburzeń serca (81/310), zaburzeń układu nerwowego (72/310) i zaburzeń oka (61/310). Najczęściej zgłaszanymi do MHRA poszczególnymi działaniami niepożądanymi iwabradyny były: osłabienie widzenia (26 zgłoszeń), zawroty głowy z zaburzeniem

równowagi (21 zgłoszeń), bradykardia (19 zgłoszeń) oraz zmęczenie (16 zgłoszeń). Działaniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: blok przedsionkowo-komorowy (2 zgłoszenia), oraz zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, nagły zgon, zapalenie płuc, udar mózgu oraz zwłóknienie płuc (po 1 zgłoszeniu).

W okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (*Periodic Safety Update Report*), obejmujących łącznie 50-miesięczny okres, uwzględniono 647 działań niepożądanych iwabradyny, z czego większość (413; 64%) pochodziła ze zgłoszeń spontanicznych. Działania niepożądane zgłaszane w ramach zdarzeń o szczególnym znaczeniu (bezpieczeństwo oka, bradykardia, tachyarytmie nadkomorowe) nie wskazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny. Raportowane zdarzenia niepożądane są zgodne z profilem bezpieczeństwa iwabradyny wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, która jest systematycznie aktualizowana.

Według *Martindale: The Complete Drug Reference 2009* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi iwabradyny są zjawiska świetlne w polu widzenia (fosfeny). Inne zdarzenia niepożądane to: niewyraźne widzenie, bradykardia (która może być o ciężkim nasileniu) i inne zaburzenia rytmu serca, nudności, zaparcia, biegunka, ból głowy, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, duszność oraz skurcze mięśni. Odnotowane zostały również przypadki hiperurykემii, eozynofilii i podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi. W pozostałych zwartych źródłach danych nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny z powodu stosunkowo rzadkiej aktualizacji tych źródeł.

Do przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny zakwalifikowano 125 badań (82 publikacje): 37 randomizowanych badań klinicznych u chorych ze stabilną dławicą piersiową (n=15), niewydolnością serca (n=3) lub innymi jednostkami chorobowymi (n=19), 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, 43 badania opisowe oraz 40 abstraktów konferencyjnych.

Metaanaliza danych z 17 włączonych do analizy ilościowej randomizowanych badań klinicznych porównujących iwabradynę z **placebo** i przeprowadzonych na licznej populacji chorych (do analizy bezpieczeństwa włączono 20 387 chorych) wykazała, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż placebo powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=1,03 [95%CI: 1,01; 1,06], p=0,003) oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=1,15 [95%CI: 1,02; 1,30], p=0,02), w tym bradykardii i objawów związanych ze wzrokiem (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=6,40 [95%CI: 4,40; 9,31], p<0,00001 oraz RR=3,08 [95%CI: 1,46; 6,53], p=0,003). Statystycznie istotnie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie placebo występowały także w szczególności zaburzenia serca (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=1,16 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0004) i zaburzenia oka (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=2,06 [95%CI: 1,74; 2,44], p<0,00001). Spośród zaburzeń serca iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż placebo powodowała bradykardię i migotanie przedsionków (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=6,48 [95%CI: 3,36; 12,50], p<0,00001 i RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44], p=0,01), natomiast spośród zaburzeń oka - zaburzenia widzenia (iwabradyna 5 mg/2xd: RR=2,90 [95%CI: 1,38; 6,10], p=0,005; iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=5,70 [95%CI: 2,92; 11,14], p<0,00001), objawy związane ze wzrokiem (iwabradyna 10 mg/2xd: RR=16,36 [95%CI: 2,23; 119,92], p=0,006; iwabradyna 15 mg/2xd: RR=20,00 [95%CI: 1,30; 307,80], p=0,03), fosfeny (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=4,69 [95%CI: 2,93; 7,49], p<0,00001) i niewyraźne widzenie (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,05). Zgony i ciężkie zdarzenia nie-

pożądane występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i placebo, z wyjątkiem ciężkich zaburzeń psychicznych, które raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=3,37 [95%CI: 1,24; 9,13], p=0,02) oraz zgonów z powodu niewydolności serca występujących istotnie statystycznie częściej w grupie placebo (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p=0,02).

Metaanaliza danych z 3, włączonych do analizy ilościowej, randomizowanych badań klinicznych porównujących iwabradynę z **atenolem** wykazała, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż atenolol powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (iwabradyna 10 mg/2xd: RR=1,16 [95%CI: 1,01; 1,34], p=0,04). Istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny występowały także w szczególności zaburzenia oka (iwabradyna 10 mg/2xd: RR=2,02 [95%CI: 1,41; 2,89], p=0,0001), a spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych – objawy związane ze wzrokiem (iwabradyna 10 mg/2xd: RR=3,07 [95%CI: 1,88; 5,03], p<0,00001) i niedociśnienie (iwabradyna 10 mg/2xd: RR=17,25 [95%CI: 1,05; 284,12], p=0,05).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy ilościowej porównujących iwabradynę z **metoprololem** wykazano, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i metoprololu 100 mg/d, natomiast częstości występowania fotopsji były zbliżone w grupach iwabradyny 15 mg i metoprololu 50 mg (pojedyncze podanie leków).

W jednym randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy ilościowej porównującym iwabradynę z **amlodypiną** wykazano, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż amlodypina powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=1,27 [95%CI: 1,08; 1,49], p=0,004; iwabradyna 10 mg/2xd: RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,70], p<0,00001), objawów związanych ze wzrokiem (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=2,92 [95%CI: 1,74; 4,90], p<0,0001; iwabradyna 10 mg/2xd: RR=5,63 [95%CI: 3,47; 9,12], p<0,00001) oraz bradykardii (iwabradyna 7,5 mg/2xd: RR=3,75 [95%CI: 1,65; 8,54], p=0,002; iwabradyna 10 mg/2xd: RR=6,05 [95%CI: 2,75; 13,33], p<0,00001).

W jednym randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy ilościowej porównującym iwabradynę z **propanolem** wykazano, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej podczas przyjmowania propanololu niż podczas przyjmowania iwabradyny (iwabradyna 30 mg: RD=-0,44 [95%CI: -0,86; -0,03], p=0,03).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy ilościowej porównujących **wlew dożylny iwabradyny z placebo** wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny i.v. występowały zdarzenia niepożądane łącznie (RR=2,67 [95%CI: 1,41; 5,04], p=0,003), zaburzenia oka (RR=20,23 [95%CI: 1,24; 331,06], p=0,04) i fosfeny (RR=17,40 [95%CI: 1,06; 286,35], p=0,05). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz ból głowy występowały z porównywalną częstością w grupie iwabradyny i.v. i placebo.

Wyniki pozostałych włączonych do opracowania badań w większości nie wskazują na dodatkowe niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem iwabradyny w różnych populacjach (zdrowych, chorych ze stabilną dławicą piersiową, niewydolnością serca, STEMI, kardiomiopatią, tachykardią, migotaniem przedsionków oraz po transplantacji serca) nawet podczas długotrwałego leczenia (średnio 48,7 miesięcy). Wyjątek stanowią 2 opisy przypadków, w których zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych lub wielokształtnego częstoskurczu komorowego podczas leczenia iwabradyną.

[REDACTED]

Iwabradyna nie jest dostępna na terytorium Stanów Zjednoczonych i nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń *Food and Drug Administration* związanych z bezpieczeństwem jej stosowania. Podczas przeszukiwania biuletynów bezpieczeństwa *Therapeutic Goods Administration* nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych zdarzeń niepożądanych iwabradyny.

Wnioski

Bezpieczeństwo iwabradyny oceniano na podstawie 125 badań (w tym 82 publikacje pełnotekstowe):

- 37 randomizowanych badań klinicznych,
- 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną,
- 43 badań opisowych,
- 40 abstraktów konferencyjnych.

Na podstawie metaanalizy wyników 23 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że stosowanie iwabradyny wiąże się w szczególności z występowaniem zaburzeń serca i zaburzeń oka, w tym bradykardii, zaburzeń widzenia i fosfenów. Zdarzenia te zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Występowanie fosfenów związane jest z mechanizmem działania iwabradyny.

Obserwuje się zależność częstości występowania zaburzeń serca i zaburzeń oka od stosowanej dawki iwabradyny.

Wyniki dowodów naukowych o niższej wiarygodności w większości potwierdzają znany profil bezpieczeństwa iwabradyny. Doniesienia o możliwości wystąpienia nieznanymi wcześniej działań niepożądanych leku (pogorszenie się stanu neurologicznego, wielokształtny częstoskurcz komorowy prowadzący do zgonu) wymagają dalszych obserwacji. Informacji o opisanych zdarzeniach brakuje w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kolejne prowadzone badania lub dodatkowe wyniki zakończonych badań długoterminowych mogą dostarczyć uzupełniających informacji głównie w kontekście oceny bezpieczeństwa długoterminowego stosowania iwabradyny. Użyteczne w identyfikacji nowych potencjalnych zagrożeń mogą okazać się również kolejne spontaniczne zgłoszenia do baz działań niepożądanych.

Słowa kluczowe

iwabradyna, analiza bezpieczeństwa, Vigibase®, PSUR



Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	17
1 Cel raportu	19
2 Zarys problemu decyzyjnego	21
2.1 Rekomendacja Rady Konsultacyjnej.....	21
2.2 Wytyczne AOTM dt. analizy bezpieczeństwa	21
2.3 Wytyczne <i>Cochrane Collaboration</i> dt. analizy bezpieczeństwa	22
2.4 Wytyczne <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> dt. analizy bezpieczeństwa	24
2.5 Uzasadnienie zakresu analizy bezpieczeństwa	25
3 Iwabradyna – charakterystyka leku	27
3.1 Dane produktu.....	27
3.2 Mechanizm działania	27
3.3 Zarejestrowane wskazania	28
3.4 Dawkowanie i sposób podania	28
3.5 Przeciwwskazania.....	30
3.6 Przedawkowanie	30
3.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	30
3.8 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	33
3.9 Cięża i laktacja	35
3.10 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu	35
4 Metody	36
4.1 Źródła danych	36
4.2 Strategia wyszukiwania badań	38
4.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy.....	40
4.3.1 Metoda badania	40

4.3.2	Populacja	41
4.3.3	Interwencja.....	42
4.3.4	Komparatory.....	42
4.3.5	Poszukiwane punkty końcowe	42
4.4	Kryteria wykluczenia badań pierwotnych z analizy.....	42
4.5	Selekcja informacji.....	42
4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych	43
4.7	Strategia ekstrakcji danych	43
4.8	Analiza statystyczna.....	43
5	Podstawowe informacje o bezpieczeństwie.....	45
5.1	Charakterystyka Produktu Leczniczego – dane EMA.....	45
5.2	Dane FDA.....	47
5.3	Ocena bezpieczeństwa według <i>Meyley’s Side Effects of Drugs</i> oraz <i>Side Effects of Drugs Annuals</i>	47
5.4	Ocena bezpieczeństwa według <i>Martindale: The Complete Drug Reference</i>	47
5.5	Ocena bezpieczeństwa według <i>The Physician’s Desk Reference</i>	48
5.6	Dowody naukowe z czasopisma <i>Reactions Weekly</i>	48
5.7	Biuletyny bezpieczeństwa australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa <i>Therapeutic Goods Administration (TGA)</i>	49
5.8	Dane MHRA (<i>Drug Analysis Prints</i>).....	51
5.9	Pozostałe bazy danych	52
5.10	Specyficzne rekomendacje dla iwabradyny.....	52
5.10.1	Rekomendacja NICE (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i>)	52
5.10.2	Rekomendacje SMC (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>).....	53
5.10.3	Rekomendacja IQWiG (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy</i>)	53
5.10.4	Rekomendacja HAS (<i>Haute Autorité de Santé, Francja</i>).....	54
5.10.5	Rekomendacja PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia</i>)	54
5.10.6	Rekomendacja CEDAC (<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada</i>)	54



5.11 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	55
5.12 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	55
5.12.1 Randomizowane badania kliniczne	57
5.12.1.1 Randomizowane badania kliniczne – synteza ilościowa	57
5.12.1.2 Randomizowane badania kliniczne – synteza jakościowa	65
5.12.2 Badania nierandomizowane z grupą kontrolną	71
5.12.3 Badania opisowe	73
5.12.4 Abstrakty konferencyjne	80
5.13 Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): baza Vigibase	88
5.13.1 Zgłaszalność działań niepożądanych	88
5.13.2 Udział poszczególnych układów i narządów	89
5.13.3 Udział poszczególnych działań niepożądanych	93
5.14 Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumenty PSUR)	
96	
5.14.1 Całkowita ekspozycja na iwabradynę	96
5.14.2 Zgłaszalność działań niepożądanych	96
5.14.3 Analiza szczegółowa	98
5.14.3.1 Bezpieczeństwo oka	99
5.14.3.2 Bradykardia	100
5.14.3.3 Tachyarytmia nadkomorowa	101
5.14.4 Podsumowanie raportów PSUR	103
6 Wyniki przeglądu systematycznego bezpieczeństwa iwabradyny	110
6.1 Analiza ilościowa	110
6.1.1 Iwabradyna vs placebo	111
6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia	111
6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów	114
6.1.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane	117
6.1.1.4 Zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	120
6.1.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów	120
6.1.1.6 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane	123
6.1.2 Iwabradyna vs atenolol	123

6.1.2.1	Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	123
6.1.2.2	Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów.....	124
6.1.2.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	125
6.1.2.4	Zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane.....	126
6.1.3	Iwabradyna vs metoprolol	127
6.1.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	127
6.1.3.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	127
6.1.4	Iwabradyna vs amlodypina.....	128
6.1.4.1	Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	128
6.1.4.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane	129
6.1.4.3	Zgony.....	129
6.1.5	Iwabradyna vs propanolol.....	130
6.1.6	Wlew dożylny iwabradyny vs placebo	130
6.2	Analiza jakościowa – badania randomizowane.....	131
6.2.1	Bescos 2007	131
6.2.2	CL3-064.....	142
6.2.3	CL3-068.....	143
6.2.4	Amosova 2011.....	144
6.2.5	Ageev 2010	145
6.2.6	CL3-083.....	145
6.2.7	Arutyunov 2010.....	146
6.2.8	CARVIVA HF	148
6.2.9	CL2-060.....	148
6.2.10	Portoles 2006a	149
6.2.11	Ragueneau 1998	149
6.2.12	CL3-066.....	150
6.2.13	CL3-075.....	150
6.2.14	PKE-001	150
6.3	Analiza jakościowa – pozostałe dowody naukowe	151
6.3.1	Badania nierandomizowane z grupą kontrolną.....	151
6.3.1.1	Glezer 2010.....	151



6.3.1.2	Kondratyev 2010.....	159
6.3.1.3	Shchukin 2008.....	159
6.3.1.4	Doesch 2009.....	161
6.3.1.5	Kolomoets 2008.....	162
6.3.2	Badania opisowe	162
6.3.2.1	CL3-044.....	162
6.3.2.2	CL3-022.....	168
6.3.2.3	REDUCTION 2009.....	173
6.3.2.4	ADDITIONS 2012.....	176
6.3.2.5	Lad 2008.....	177
6.3.2.6	Makolkin 2008.....	177
6.3.2.7	Murat 2009.....	178
6.3.2.8	DeFerrari 2008.....	178
6.3.2.9	CL2-061.....	179
6.3.2.10	CL2-062.....	179
6.3.2.11	CL3-073.....	180
6.3.2.12	Rayan 2011.....	180
6.3.2.13	McDonald 2011.....	181
6.3.2.14	Kaplinsky 2010	182
6.3.2.15	Calo 2010.....	182
6.3.2.16	Zellerhoff 2010.....	183
6.3.2.17	Rakovec 2009	184
6.3.2.18	Vitale 2010.....	184
6.3.2.19	Lage-Galle 2010	184
6.3.2.20	Zhang 2008.....	185
6.3.2.21	Zhang 2012.....	186
6.3.2.22	Doesch 2007.....	186
6.3.2.23	Cicek 2010.....	187
6.3.2.24	Habbab 2010.....	188
6.3.2.25	Komlev 2010.....	188
6.3.2.26	NIS/03/2007.....	188
6.3.2.27	Portoles 2006b.....	189

6.3.2.28	Camm 2003.....	189
6.3.2.29	Opisy przypadków.....	190
6.3.3	Abstrakty konferencyjne.....	194
7	Ograniczenia.....	195
8	Dyskusja.....	197
9	Podsumowanie wyników.....	200
10	Wnioski.....	203
11	Aneks.....	204
11.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	204
11.2	Spis badań włączonych do przeglądu.....	205
11.3	Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	213
11.4	Ograniczenia danych z bazy działań niepożądanych WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Vigibase; Uppsala, Szwecja).....	218
11.5	Dodatkowe dane i wykresy <i>forest plot</i>	219
11.5.1	Iwabradyna vs placebo.....	220
11.5.1.1	ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	235
11.5.1.2	ZN z poszczególnych układów.....	244
11.5.1.3	Poszczególne ZN.....	257
11.5.1.4	Zgony i ciężkie ZN.....	275
11.5.1.5	Ciężkie ZN z poszczególnych układów.....	279
11.5.1.6	Poszczególne ciężkie ZN.....	292
11.5.2	Iwabradyna vs atenolol.....	296
11.5.2.1	ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	298
11.5.2.2	ZN z poszczególnych układów.....	302
11.5.2.3	Poszczególne ZN.....	304
11.5.2.4	Zgony.....	311
11.5.2.5	Ciężkie ZN.....	312
11.5.3	Iwabradyna vs metoprolol.....	314
11.5.3.1	ZN łącznie.....	314
11.5.3.2	Poszczególne ZN.....	315
11.5.4	Iwabradyna vs amlodypina.....	316
11.5.4.1	ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	317



11.5.4.2	Poszczególne ZN.....	322
11.5.4.3	Zgony.....	326
11.5.5	Iwabradyna vs propanolol.....	327
11.5.5.1	Zdarzenia niepożądane.....	327
11.5.6	Wlew dożylny iwabradyny vs placebo	329
11.5.6.1	Zdarzenia niepożądane.....	329
	Spis tabel	333
	Spis rycin.....	337
	Piśmiennictwo	348

Skróty i akronimy

2xd	schemat podawania leku – dwa razy na dobę
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AusPAR	ang. <i>Australian Product Assessment Report</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	(<i>Haute Autorité de Santé</i> , Francja)
HR	częstość rytmu serca (uderzenia/min)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	wlew dożylny (ang. <i>intravenous infusion</i>)
IVA	iwabradyna
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH ₃ mies.	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano średnią arytmetyczną czasu obserwacji w ocenianych badaniach
NYHA	skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności krążenia (ang. <i>New York Heart Association</i>)
p	liczbowe wyrażenie istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
PL	placebo
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum ds. Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
STEMI	ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>)
UK	United Kingdom
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena ryzyka stosowania terapii iwabradyną.

Zakres analizy bezpieczeństwa został poszerzony w porównaniu z zakresem objętym analizą kliniczną:

- zostały przeanalizowane dane dotyczące nie tylko chorych z zarejestrowanym wskazaniem (leczenie objawowe przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym lub leczenie przewlekłej niewydolności serca II-IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń/min), ale również wszystkie populacje eksperymentalne nieobjęte wskazaniami rejestracyjnymi;
- kryteria włączenia do przeglądu zostały poszerzone o badania obserwacyjne (kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, czyli z poziomu III klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) oraz abstrakty konferencyjne;
- zostały przeanalizowane źródła specyficzne dla oceny bezpieczeństwa, m.in. Okresowe Raporty nt. Bezpieczeństwa Produktu Leczniczego (PSUR), zgłoszenia do bazy działań niepożądanych WHO w Uppsalli (bazy Vigibase), standardowe książki opisujące działania niepożądane (*Meyler's Side Effects of Drugs*, *Side Effects of Drugs Annuals (SEDA)*, *Martindale: The Complete Drug Reference*, *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*) oraz czasopismo *Reactions Weekly*.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">• chorzy powyżej 18 r.ż. ze stabilną dławicą piersiową;• chorzy z przewlekłą niewydolnością serca II-IV wg NYHA z częstością rytmu serca ≥ 75 uderzeń/min';• populacje eksperymentalne, nieobjęte wskazaniami rejestracyjnymi;
Interwencja (I)	iwabradyna (Procoralan®, Servier)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• placebo;• aktywne leczenie (m.in. atenolol, metoprolol, amlodypina, propanolol);• brak komparatora;
Efekty zdrowotne (O)	ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zgony;• działania niepożądane łącznie;• ciężkie działania niepożądane;• działania niepożądane powodujące przerwanie leczenia;• pozostałe działania niepożądane;• działania niepożądane z poszczególnych układów.

2 Zarys problemu decyzyjnego

2.1 Rekomendacja Rady Konsultacyjnej

W dniu 2 października 2008 roku, Procoralan® uzyskał negatywną rekomendację Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych (uchwała nr 50/14/2008)¹. Rada zaleciła Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych iwabradyny (Procoralan®) w leczeniu objawowej przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków, w ramach listy leków refundowanych, ponieważ:

- przedstawione Radzie dokumenty i analizy nie spełniały wymagań AOTM, stawianych przedstawianym do oceny wnioskom;
- nie zidentyfikowano dowodów naukowych wskazujących na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do atenololu; nie zidentyfikowano również dowodów na większą efektywność kliniczną iwabradyny w stosunku do amlodypiny, w przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-adrenolityków lub nietolerancji leków z tej grupy;
- działania niepożądane iwabradyny były znamienne częstsze niż komparatorów;
- opublikowane duże badanie „BEAUTIFUL” dotyczyło innej populacji niż we wnioskowanym i zarejestrowanym wskazaniu.¹

2.2 Wytyczne AOTM dt. analizy bezpieczeństwa

Według rozdziału 3.3 Wytycznych Oceny Technologii Medycznych, opublikowanych na stronach AOTM w kwietniu 2009 roku, w niektórych przypadkach zakres oceny bezpieczeństwa może być zbliżony do stosowanego przy ocenie skuteczności, jednak często wymaga rozszerzenia - szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych, generujących duże koszty.²

W celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, pochodzących zarówno z badań RCT, jak i innych, należy wykonać możliwie jak najszerszy przegląd systematyczny (zarówno w odniesieniu do strategii wyszukiwania, jak i rodzaju włączanych badań). Taki przegląd może być niezwykle pracochłonny i wymagać m.in. analizy serii przypadków, danych pochodzących z rejestrów pacjentów, czy raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci *Periodic Safety Update Reports* (PSURy), jak i urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, WHO *Uppsala Monitoring Centre*). Dopuszcza się zawężenie oceny bezpieczeństwa poprzez:

1) Identyfikację możliwych działań niepożądanych, na podstawie:

- EPAR (EMA), w szczególności ChPL,
- analiz FDA.

2) Ograniczenie zakresu badań w ocenie bezpieczeństwa:

- a) Podstawą przeglądu powinny być badania typu RCT włączone do analizy skuteczności klinicznej – w przypadku, gdy oceniano w nich wszystkie wybrane do oceny działania niepożądane, okres obserwacji jest wystarczająco długi, aby ujawniły się one w tym czasie i uczestniczy w nich wystarczająco duża liczba pacjentów lub badania RCT zaprojektowane pod kątem oceny działań niepożądanych (tj. działania niepożądane są w nich istotnym klinicznie punktem końcowym).
- b) Wskazane jest rozszerzenie kryteriów włączenia badań klinicznych do przeglądu o badania bez randomizacji, ale z grupą kontrolną, a gdy takich brak - badania obserwacyjne – w przypadku, gdy odnalezione badania eksperymentalne nie są wystarczające do oceny wcześniej zidentyfikowanych, a w szczególności rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych (czyli gdy warunki w punkcie a) nie są spełnione).

W każdym z powyższych przypadków należy rozważyć rozszerzenie kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana, także te poza wskazaniem podstawowym przy ocenie skuteczności (np. we wskazaniach pozarejestacyjnych). Zakres analizy powinien zostać uzasadniony. Ocena bezpieczeństwa wymaga przedstawienia oddzielnego protokołu wyszukiwania, jeżeli konieczna strategia wyszukiwania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączenia i wykluczenia są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej.²

2.3 Wytyczne *Cochrane Collaboration* dt. analizy bezpieczeństwa

Według podręcznika *Cochrane Collaboration*³ wszystkie przeglądy, poza oceną skuteczności klinicznej, powinny brać również pod uwagę ocenę działań niepożądanych.

Pomimo, że działania niepożądane są w sposób najbardziej wiarygodny oceniane za pomocą badań randomizowanych, to w praktyce wiele z nich występuje zbyt rzadko lub ujawnia się dopiero po czasie dużo dłuższym niż zaplanowany w badaniu czas obserwacji.

Szczegółowa analiza działań niepożądanych jest niezwykle pożądana w sytuacji, gdy informacje o potencjalnym zagrożeniu wydają się istotne w podejmowaniu decyzji terapeutycznych lub decyzji dotyczących polityki zdrowotnej.

Cochrane Handbook dopuszcza możliwość przeprowadzenia oceny działań niepożądanych na 3 możliwe sposoby:

- ocena korzyści i działań niepożądanych za pomocą tej samej metodologii, przy zastosowaniu tych samych kryteriów włączenia badań;
- stosowanie różnych kryteriów włączenia ze względu na fakt, iż większość badań eksperymentalnych (np. z randomizacją) jest niewystarczająca do oceny niektórych rzadko występujących działań niepożądanych;
- przeprowadzenie oddzielnego przeglądu dla działań niepożądanych.³

Druga strategia pozwala np. na włączenie do przeglądu badań obserwacyjnych lub rozszerzenie populacji, natomiast oddzielny przegląd dotyczący działań niepożądanych może być odpowiedni dla interwencji stosowanej w przypadku różnych chorób, dla których profil bezpieczeństwa może być podobny.

W celu dokładniejszej oceny działań niepożądanych autorzy przeglądu mogą rozważyć przeszukanie następujących źródeł:

- standardowa książka opisująca działania niepożądane, taka jak *Meyler's Side Effects of Drugs*, *Side Effects of Drugs Annuals (SEDA)*, *Martindale: The Complete Drug Reference*, *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions* i publikacje w nich opisane;
- biuletyny bezpieczeństwa: brytyjskiej i australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa leków (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA, <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>; *Therapeutic Goods Administration*, TGA, <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb.htm>), Europejskiej Agencji ds. Leków (*the European Medicines Agency*, EMA, <http://www.ema.europa.eu/>) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA, <http://www.fda.gov/cder/>);
- specjalistyczne bazy informacji o lekach: bazy pełnotekstowe (*Pharmanewsfeed*, *Iowa Drug Information Service*), bibliograficzne (*Derwent Drug File*, TOXLINE, Pharmline) i zbiorcze bazy danych (*Drugdex*, XPhram).

Autorzy przeglądu mogą również odnieść się do raportów działań niepożądanych zgłoszonych do bazy WHO *Uppsala Monitoring Centre* (UMC; <http://www.who-umc.org>; baza *Vigibase*).

Cochrane Handbook dopuszcza dwie perspektywy analizy bezpieczeństwa dotyczące wyboru działań niepożądanych, które mają być włączone do analizy:

- wąska – polega na szczegółowej i wiarygodnej analizie kilku najważniejszych działań niepożądanych, dzięki której możliwe jest wyciągnięcie wniosku o dużym znaczeniu przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych⁴;
- szeroka – pozwala wykryć działania niepożądane nieznanne lub nierozpoznane wcześniej.

Wadą wąskiej perspektywy jest ryzyko pominięcia działań niepożądanych nieznanych wcześniej, ale potencjalnie istotnych, natomiast wadą perspektywy szerokiej jest z reguły duży nakład zasobów i pracy, przy relatywnie małej ilości użytecznych wniosków.⁴

Pod kątem analizy z szerokiej perspektywy, bardziej użyteczna wydaje się być analiza pierwotnych zgłoszeń działań ubocznych, niż przegląd systematyczny doniesień w piśmiennictwie.³

Dobrze przeprowadzona analiza bezpieczeństwa powinna łączyć spojrzenie z wąskiej perspektywy, z oceną przeprowadzoną z szerokiej perspektywy.

2.4 Wytyczne *Centre for Reviews and Dissemination* dt. analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzając analizę bezpieczeństwa należy podjąć decyzję, czy ograniczyć się do populacji, w której dany lek ma zarejestrowane wskazanie, czy uwzględnić również innych pacjentów, którzy mogli stosować lek (wskazania pozarejestacyjne).⁵

Przy wyborze interwencji można ograniczyć się do bezpieczeństwa pojedynczego leku, analizować wszystkie leki z tej samej klasy lub nawet włączyć leki z klasy zbliżonej. Należy jednak pamiętać, że leki różnią się między sobą nawet w obrębie klas i analizując kilka leków konieczne jest zastosowanie odpowiednich ograniczeń.

W analizie bezpieczeństwa odpowiednim komparatorem jest placebo lub brak leczenia, gdyż takie porównanie pozwala na ocenę działań niepożądanych, które faktycznie związane są z ocenianą interwencją.

Istnieje hipoteza, że do analizy bezpieczeństwa powinny być włączone wszystkie działania niepożądane, jednak w niektórych przypadkach takie podejście wiąże się ze znacznym nakładem pracy i przynosi bardzo niewiele informacji przydatnych w podejmowaniu decyzji. Dlatego właśnie czasem należy rozważyć zawężenie podejścia do specyficznych działań niepożądanych lub do grupy działań niepożądanych w celu uczynienia analizy bardziej użyteczną.

Przeprowadzając analizę bezpieczeństwa należy pamiętać, że różne typy badań mogą dostarczać innych informacji o działaniach niepożądanych. W badaniach randomizowanych zwykle raportuje się częste, przewidziane wcześniej działania niepożądane, podczas gdy badania obserwacyjne mogą być użyteczne w ocenie rzadkich działań niepożądanych pojawiających się w czasie długoterminowego stosowania leku. Dane z baz działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu mogą natomiast dostarczać danych o działaniach niepożądanych nieznanych wcześniej.

Wg CRD użytecznym źródłem podsumowującym działania niepożądane leku zarejestrowanego przez EMA są EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) i Charakterystyka Produktu Leczniczego. Przydatne są również źródła takie jak: książki *The Physician's Desk Reference*, *Meyler's Side Effects of Drugs* i *Martindale: The Complete Drug Reference*, baza danych AHFS (ang. *American Hospital Formulary Service*) *Drug Information*, biuletyn australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa leków *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* (<http://www.tga.gov.au>) oraz czasopismo *Reactions Weekly*.⁵

Poniższa tabela prezentuje przedstawione w wytycznych CRD elektroniczne źródła informacji o działaniach niepożądanych.

Tabela 2. Podsumowanie elektronicznych źródeł informacji o działaniach niepożądanych wg. CRD5.

Źródła elektroniczne	Przykłady
Pełnotekstowe bazy danych	<i>Iowa Drug Information Service (IDIS), PharmaNewsFeed</i>
Bibliograficzne bazy danych: <ul style="list-style-type: none"> • specyficznym związane z działaniami niepożądanymi • zawierające duży dział dotyczący działań niepożądanych • ogólne bazy danych 	<ul style="list-style-type: none"> • TOXLINE; • <i>Derwent Drug File, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Pharmline;</i> • MEDLINE, EMBASE.
Zbiorcze bazy danych	Drugdex, Reprorisk, Poisindex, XPharm
Internetowy zbiór referencji	<i>Organization of Teratology Information Specialists, Motherisk</i>
Systemy spontanicznego raportowania	<i>Canada's Adverse Drug Reaction Database, Drug Analysis Prints (DAPS), DIOGENES, Vigibase</i>


Dodatkowo źródłem danych mogą być autorzy badań dotyczących bezpieczeństwa leku oraz rejestry badań producentów leków.

2.5 Uzasadnienie zakresu analizy bezpieczeństwa

Ponieważ konieczne jest zastosowanie innej, niż stosowana w analizie skuteczności, strategii wyszukiwania doniesień naukowych oraz odmiennych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w oparciu o oddzielny protokół.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej, komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji. Kryteria włączenia badań klinicznych zostały rozszerzone o badania prowadzone w całej populacji pacjentów, w której dana technologia może być zastosowana, także we wskazaniach pozarejestacyjnych. Kryteria włączenia badań do przeglądu zostały również rozszerzone o badania obserwacyjne (kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, czyli z poziomu III klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM), badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) oraz abstrakty konferencyjne.

Ponieważ istnieje podejrzenie, że okres obserwacji w randomizowanych badaniach kontrolowanych nie był wystarczająco długi, aby ujawniły się wszystkie oczekiwane działania niepożądane, zostały przeanalizowane dane z raportów o działaniach niepożądanych



zbieranych przez producenta iwabradyny w postaci *Periodic Safety Update Reports* (PSURy) oraz dane z raportów o działaniach niepożądanych zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (EMA, FDA, WHO *Uppsala Monitoring Centre*). Uwzględniono również inne źródła specyficzne dla oceny bezpieczeństwa, m.in. standardowe książki opisujące działania niepożądane (*Meyler's Side Effects of Drugs*, *Side Effects of Drugs Annuals* (SEDA), *Martindale: The Complete Drug Reference*, *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*) oraz czasopismo *Reactions Weekly*.

3 Iwabradyna – charakterystyka leku

Dane dotyczące iwabradyny (Procoralan®) opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶

3.1 Dane produktu

Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących iwabradyny.

Nazwa międzynarodowa	ivabradine
Nazwa handlowa	Procoralan®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki nasercowe, inne leki nasercowe (C01EB17)
Postać	tabletki powlekane: 5 mg, 7,5 mg
Dawka	dawka maksymalna 7,5 mg dwa razy dziennie
Data dopuszczenia do obrotu	25 października 2005
Data przedłużenia pozwolenia	31 sierpnia 2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/05/316/001-007
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

3.2 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 samodzielną 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 komory.

Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczenie 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.⁶

3.3 Zarejestrowane wskazania

Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwinną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. 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 i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.

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.⁶

3.4 Dawkowanie i sposób podania

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

Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Zwykle zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po trzech-czterech tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, w zależności od odpowiedzi terapeutycznej. Jeżeli w czasie leczenia długotrwale zmniejsza się częstość pracy serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak: zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie, dawkowanie należy stopniowo zmniejszyć do możliwej dawki 2,5 mg dwa razy na dobę (dwa razy na dobę po pół tabletki 5 mg). Leczenie należy przerwać, jeżeli 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 terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 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. 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. 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.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. 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.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniem czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego.

Dzieci i młodzież

[REDACTED]

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i wieczorem, podczas posiłków.⁶

3.5 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę;
- wstrząs kardiogeny;
- świeży zawał mięśnia sercowego;
- ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg);
- ciężka niewydolność wątroby;
- zespół chorego węzła zatokowego;
- blok zatokowo-przedsionkowy;
- niestabilna lub ostra niewydolność serca;
- konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca);
- niestabilna dławica piersiowa;
- blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia;
- jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami 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;
- ciąża, laktacja.⁶

3.6 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii. 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.⁶

3.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia specjalne

Zaburzenia rytmu serca

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

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. Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków może być większe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca leczonych iwabradyną. Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwarytmiczne klasy I.

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 małą częstością pracy serca

Nie należy rozpoczynać leczenia iwabradyną u pacjentów z częstością pracy serca w spoczynku wynoszącą przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę.

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, 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.

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, nie jest zalecane.

Nie ma potrzeby stosowania szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona.

Przewlekła niewydolność serca

[REDACTED]

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. Obecnie, brak jest dowodów toksycznego wpływu iwabradyny na siatkówkę, nie mniej nie są aktualnie znane skutki długotrwałego, powyżej jednego roku, leczenia iwabradyną na czynność siatkówki. Należy rozważyć odstawienie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedociśnieniem

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mm Hg).

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. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia

W badaniu SHIFT epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na efekt leczenia iwabradyną. Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze.

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.⁶

3.8 Interakcje z innymi lekami 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, 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).

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.

Interakcje farmakokinetyczne

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Iwabradyna jest metabolizowana wyłącznie przez CYP3A4 i jest bardzo słabym inhibitorem tego izoenzymu. Wykazano, że iwabradyna nie ma wpływu na metabolizm innych substratów CYP3A4 i ich stężenia w osoczu (w tym substancji o lekkim, umiarkowanie silnym lub silnym działaniu hamującym na ten izoenzym). Inhibitory CYP3A4 oraz substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym 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 substancje o działaniu pobudzającym ten izoenzym zmniejszają te stężenia. Zwiększone stężenia iwabradyny w osoczu mogą być związane z ryzykiem nasilonej bradykardii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie iwabradyny z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon. Silne inhibitory CYP3A4, ketokonazol (w dawce 200 mg raz na dobę) oraz jozamycyna (1 g dwa razy na dobę) zwiększają średnie narażenie na iwabradynę w osoczu od 7 do 8 razy.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

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 werapamilem 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 nie jest zalecane.

Jednoczesne stosowanie ze szczególną 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 60 uderzeń na minutę, monitorując częstość pracy serca.
- sok grejpfrutowy: jednoczesne picie soku grejpfrutowego zwiększa dwukrotnie narażenie na iwabradynę. Dlatego należy ograniczyć picie soku grejpfrutowego w okresie leczenia iwabradyną.
- leki pobudzające CYP3A4: leki pobudzające 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 poniżej produktami leczniczymi: inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna), antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (amlodypina, lacydypina), digoksyna i warfaryna. Ponadto, nie stwierdzono klinicznie znamienego 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 następujące produkty lecznicze bez ograniczeń, a zatem rutynowo, w skojarzeniu z iwabradyną, bez obaw dotyczących bezpieczeństwa: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści angiotensyny II, beta-adrenolityki, leki moczopędne, krótko- i długo działające azotany, inhibitory reduktazy HMG-CoA, fibraty, inhibitory pompy protonowej, do-

ustne leki przeciwcukrzycowe, kwas acetylosalicylowy i inne przeciwplatekcyjne produkty lecznicze.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.⁶

3.9 Cięża i laktacja

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. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Z tego powodu stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane w ciąży.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazują, że iwabradyna przenika do mleka. Dlatego stosowanie iwabradyny jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią.

Płodność

Badania na szczurach nie wykazały wpływu na płodność u samców i samic.⁶

3.10 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Specyficzne badanie oceniające możliwy wpływ iwabradyny na zdolność prowadzenia pojazdów przeprowadzone u zdrowych ochotników, nie wykazało jakichkolwiek zmian w zdolności prowadzenia pojazdów. Jednakże po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach zaburzonej zdolności prowadzenia pojazdów ze względu na objawy wzrokowe. Iwabradyna może powodować przemijające zaburzenia widzenia, głównie w postaci wrażenia widzenia silnego światła. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich zaburzeń widzenia podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu, w sytuacjach, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych w nocy.

Iwabradyna nie ma wpływu na zdolność obsługi maszyn.⁶

4 Metody

Protokół analizy bezpieczeństwa sporządzono w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 roku², wytyczne *Cochrane Collaboration* zawarte w ostatnim wydaniu *Cochrane Handbook*³ oraz wytyczne *Centre for Reviews and Dissemination*.⁵

4.1 Źródła danych

Podczas wyszukiwania danych dotyczących bezpieczeństwa terapii iwabradyną korzystano z następujących źródeł danych:

- *Meyler's Side Effects of Drugs* (2006; ostatnie, XV-te wydanie)⁷ – książki zalecanej przez *Cochrane Handbook* jako standardowe źródło informacji o działaniach niepożądanych i referencji do artykułów opisujących te działania niepożądane;
- książek *Side Effects of Drugs Annuals (SEDA), Volume 30-33*⁸ - książek zalecanych przez *Cochrane Handbook*, stanowiących wydawane rokrocznie podsumowanie nowych doniesień o bezpieczeństwie leków, będących uzupełnieniem wydawanego co 4-6 lat *Meyler's Side Effects of Drugs*;
- *Martindale: The Complete Drug Reference* (2009, 36. edycja)⁹ – książki zalecanej przez *Cochrane Handbook* jako standardowe źródło informacji o działaniach niepożądanych;
- *The Physician's Desk Reference* – źródła zalecanego przez *Centre for Reviews and Dissemination*;
- czasopisma *Reactions Weekly* – źródła, w którym regularnie podsumowywane są wszystkie publikowane opisy działań niepożądanych leków, zalecanego przez *Centre for Reviews and Dissemination*;
- informacji dostępnych na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency*, <http://www.ema.europa.eu/>), w tym raportów *European Public Assessment Reports* oraz specjalnych oświadczeń agencji związanych z bezpieczeństwem leków;
- informacji dostępnych na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research*, <http://www.fda.gov/cder/>), w tym biuletynu *MEDWATCH* (<http://www.fda.gov/medwatch/index.html>) oraz specjalnych oświadczeń agencji związanych z bezpieczeństwem leków;
- informacji dostępnych na stronie internetowej brytyjskiej agencji ds. bezpieczeństwa leków – *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*, <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>);
- informacji dostępnych na stronie internetowej australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa leków – *Therapeutic Goods Administration (TGA)* i z wydawanego przez nią biuletynu *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* (<http://www.tga.gov.au/hp/aadrb.htm>);

- witryny internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/>;
- bazy danych *Canada's Adverse Drug Reaction Database*;
- bazy danych XPharm;
- bibliograficznej bazy danych *Toxicology Literature Online (TOXLINE)* (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>);
- systemu spontanicznego raportowania *Drug Analysis Prints (DAPS)*;
- raportów działań niepożądanych zgłoszonych do bazy WHO *Uppsala Monitoring Centre (UMC; http://www.who-umc.org; baza Vigibase)*;
- okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR);

Pod kątem publikacji (w tym badań pierwotnych) dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny przeszukano następujące systemy baz danych:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 02 maja 2012 r.,
- EMBASE (*Biomedical Answers*) z datą odcięcia 02 maja 2012 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 02 maja 2012 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 02 maja 2012 r.

Pod kątem doniesień konferencyjnych przeszukano abstrakty z następujących konferencji:

- *European Society of Cardiology 2012*;
- *European Society of Cardiology 2011*;
- *European Society of Cardiology 2010*;
- *European Society of Cardiology 2009*;
- *European Society of Cardiology 2008*;
- *European Society of Cardiology 2007*;
- *ESC Congress 2006/World Congress of Cardiology 2006*;
- *6th Heart Rhythm Congress 2011*;
- *5th Heart Rhythm Congress 2010*;
- *4th Heart Rhythm Congress 2009*;
- *3rd Heart Rhythm Congress 2008*;
- *2nd Heart Rhythm Congress 2007*;
- *1st Heart Rhythm Congress 2006*;
- *Heart Failure Congress 2012*;
- *Heart Failure Congress 2011*;
- *Heart Failure Congress 2010*;
- *Heart Failure Congress 2009*;
- *Heart Failure Congress 2008*;
- *Heart Failure Congress 2007*;
- *Heart Failure Congress 2006*;

- 61st American College of Cardiology 2012;
- 60th American College of Cardiology 2011;
- 59th American College of Cardiology 2010;
- 58th American College of Cardiology 2009;
- 57th American College of Cardiology 2008;
- 56th American College of Cardiology 2007;
- 55th American College of Cardiology 2006;
- World Congress of Cardiology 2012;
- World Congress of Cardiology 2010;
- World Congress of Cardiology 2008;

Dodatkowo przeszukano również systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Clinical Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- stron internetowych producenta leku: <http://www.servier.pl/> oraz <http://www.servier.com/>.

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

Wyniki z odszukanych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.11.

4.2 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 02 maja 2012 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (W.W., D.M.). W procesie wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 4-6, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej, komparatora ani poszuki-

wanych punktów końcowych. Nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju badań ani języka publikacji.

Bazę *Centre for Reviews and Dissemination* przeszukano używając następujących słów kluczowych: „ivabradine”, „procoralan”, „coralan”, „coraxan”, „corlantor”.

Poniższe tabele przedstawiają strategie wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa dla poszczególnych baz danych.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	ivabradine[NM]	324
#2	ivabradine[TW]	419
#3	procoralan[TW]	12
#4	coralan[TW]	2
#5	coraxan[TW]	9
#6	corlantor[TW]	2
#7	S 16257[TW]	12
#8	S16257[TW]	2
#9	S 16260[TW]	3
#10	S16260[TW]	0
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	420
#12	animals[MH] NOT humans[MH]	3 665 810
#13	#11 NOT #12	361

Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy EMBASE (Biomedical Answers); dane na dzień 02.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
1	'ivabradine'/exp	1 027
2	ivabradine:ab,ti	646
3	'procoralan'/exp	1 027
4	procoralan:ab,ti	31
5	'coralan'/exp	15
6	coralan:ab,ti	9
7	'coraxan'/exp	1 027
8	coraxan:ab,ti	10
9	'corlantor'/exp	1 027
10	corlantor:ab,ti	2

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
11	s AND 16257	62
12	's16257'/exp	1 027
13	s16257:ab,ti	3
14	s AND 16260	34
15	s16260	0
16	s16260:ab,ti	0
17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1 106
18	#17 AND [humans]/lim AND [embase]/lim	761

Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 02.05.2012 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(ivabradine):ti,ab,kw	51
#2	(procoralan):ti,ab,kw	2
#3	(coralan):ti,ab,kw	0
#4	(coraxan):ti,ab,kw	3
#5	(corlantor):ti,ab,kw	0
#6	(S 16257):ti,ab,kw	3
#7	(S16257):ti,ab,kw	3
#8	(S 16260):ti,ab,kw	0
#9	(S16260):ti,ab,kw	0
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	57
#11	#10 in Clinical Trials	55
#12	#10 in Technology Assessments	2

4.3 Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia doniesień naukowych do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego bezpieczeństwa iwabradyny.

4.3.1 Metoda badania

Do przeglądu włączono wszystkie badania z I, II i III poziomu klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytocznych oceny technologii medycznych AOTM (Tabela 7), a więc przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, randomizowane badania kontrolowane oraz badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne), a także badania opisowe (serie przypadków, badania

grupy pacjentów, opisy przypadków; poziom IV klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) oraz abstrakty konferencyjne.

Badania opisowe kwalifikowano do przeglądu jakościowego, ale nie włączano do metaanalizy ze względu na brak grupy kontrolnej.


Brano pod uwagę publikacje we wszystkich językach.

Tabela 7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych oceny technologii medycznych AOTM2.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

4.3.2 Populacja

- dorośli chorzy ze stabilną dławicą piersiową, z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków lub niewystarczająco kontrolowani za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku, u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę (wskazanie rejestracyjne);

- 
-
- chorzy z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, 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;
 - chorzy ze wszystkich populacji eksperymentalnych (dla których iwabradyna nie posiada zarejestrowanych wskazań).

4.3.3 Interwencja

Ocenianą interwencją jest iwabradyna podawana doustnie lub we wlewie dożylnym, stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

4.3.4 Komparatory

Poszukiwano badań porównujących bezpośrednio iwabradynę z placebo lub innym aktywnym leczeniem. Dodatkowo włączono badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.

4.3.5 Poszukiwane punkty końcowe

Poszukiwano doniesień dotyczących bezpieczeństwa terapii, w tym w szczególności:

- zgonów,
- działań niepożądanych łącznie,
- ciężkich działań niepożądanych,
- działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- poszczególnych działań niepożądanych,
- doniesień dt. występowania działań niepożądanych z poszczególnych układów.

4.4 Kryteria wykluczenia badań pierwotnych z analizy

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji dotyczący jedynie skuteczności,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia.

4.5 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji publikacji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.G., D.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji publikacji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (E.L., D.M.).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (opis skali aneks 11.1)

Dodatkowo prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub zostali wyłączeni z badania;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiają tabele 12 i 14 w rozdziale 5.12.1.

4.7 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (D.M.) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (E.L.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:


- metodologia badania,
- częstość występowania zgonów,
- częstość występowania działań niepożądanych,
- częstość występowania ciężkich działań niepożądanych,
- częstość występowania działań niepożądanych powodujących przerwanie leczenia,
- częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych,
- częstość występowania działań niepożądanych z poszczególnych układów.

4.8 Analiza statystyczna

Dane metaanalizowano łącznie dla wszystkich wskazań, akceptując ograniczenie dotyczące heterogeniczności analizowanej populacji.

Metaanalizowane dane dotyczące bezpieczeństwa były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*) w określonym czasie.

Pomimo heterogeniczności populacji wejściowej w badaniach klinicznych (stosowanie leku w różnych wskazaniach) w analizie domyślnie stosowano stały model danych opie-



rający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2007.

Metaanalizy oraz wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.2.¹⁰

5 Podstawowe informacje o bezpieczeństwie

5.1 Charakterystyka Produktu Leczniczego – dane EMA

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL)⁶ jest podstawowym źródłem danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego i zawiera informacje zarówno o działaniach niepożądanych ujawnionych w badaniach klinicznych, jak i tych zgłoszonych już po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (ostatnia aktualizacja: 09.02.2012 r.).

Według ChPL przeprowadzono badania kliniczne nad działaniem iwabradyny z udziałem prawie 14 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

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).⁶

Tabela 8. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁶

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	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*	Omdlenia, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia
	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG) Dodatkowe skurcze komorowe
	Niezbyt często	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe
	Bardzo rzadko	Migotanie przedsionków



Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Preferowane określenie
		Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	Często Nieznana	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze Niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności Zaparcia Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często* Rzadko*	Obrzęk naczynioruchowy Wysypka Rumień Świąd Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często* Rzadko*	Astenia, prawdopodobnie związana z bradykardią Zmęczenie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.

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 na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Na ogół opisywano zaburzenia widzenia 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 czasie leczenia (77,5%). Mniej niż 1% pacjentów zmieniło tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwało leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia.

Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością pracy serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej.⁶

W wyniku przeszukiwania informacji dostępnych na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) nie odnaleziono dodatkowych oświadczeń związanych z bezpieczeństwem stosowania iwabradyny.

5.2 Dane FDA

Iwabradyna nie jest dostępna na terytorium Stanów Zjednoczonych.

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem stosowania iwabradyny.¹¹

Podczas przeszukiwania biuletynu *MEDWATCH* nie odnaleziono informacji specyficznym dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny.

5.3 Ocena bezpieczeństwa według *Meyler's Side Effects of Drugs* oraz *Side Effects of Drugs Annuals*

Według *Cochrane Handbook*, standardowymi źródłami informacji o działaniach niepożądanych i referencji do artykułów opisujących te działania niepożądane powinny być: *Meyler's Side Effects of Drugs*, *Side Effects of Drugs Annuals* (SEDA), *Martindale: The Complete Drug Reference* lub *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*.³

W niniejszym raporcie przeszukano XV-te wydanie *Meyler's Side Effects of Drugs* (2006) oraz uzupełniające roczniki *Side Effects of Drugs Annuals* (SEDA; Volume 30-33) podsumowujące nowe doniesienia dotyczące bezpieczeństwa leków.

Ani książka *Meyler's Side Effects of Drugs* (2006) ani roczniki *Side Effects of Drugs Annuals* (SEDA; Volume 30-33) nie zawierają żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny.

5.4 Ocena bezpieczeństwa według *Martindale: The Complete Drug Reference*

Według *Martindale: The Complete Drug Reference* 2009 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi podczas stosowania iwabradyny są zjawiska świetlne w polu widzenia (fosfeny). Inne zdarzenia niepożądane to: niewyraźne widzenie, bradykardia (która może być o ciężkim nasileniu) i inne zaburzenia rytmu serca, nudności, zaparcia, biegunka, ból głowy, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, duszność oraz skurcze mięśni. Odnotowane zostały również przypadki hiperurykemii, eozynofilii i podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi.

Iwabradyna nie powinna być podawana chorym ze spoczynkową częstością rytmu serca <60 uderzeń/min oraz chorym ze wstrząsem kardiogenym, ciężkimi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego, ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową. Iwabradyna nie powinna być także stosowana u chorych z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT. Stosowanie iwabradyny nie było oceniane w niewydolności serca o ciężkim przebiegu.

Iwabradyna nie jest zalecana w migotaniu przedsionków lub innych zaburzeniach rytmu serca zakłócających funkcje węzła zatokowego.

W przypadku, gdy częstość rytmu serca spadnie poniżej 50 uderzeń/min należy zmniejszyć dawkę iwabradyny. Leczenie powinno być przerwane w przypadku braku poprawy HR.

Iwabradyna jest przeciwwskazana w niedociśnieniu i niewydolności wątroby o ciężkim przebiegu i powinna być stosowana ostrożnie w przypadku występowania niewydolności nerek o ciężkim przebiegu.

W przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku może być rozważone przerwanie leczenia iwabradyną. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku u chorych z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Ze względu na brak dostępu nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa iwabradyny zawartej w 37. edycji *Martindale: The Complete Drug Reference*.

5.5 Ocena bezpieczeństwa według *The Physician's Desk Reference*

Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w książce *The Physician's Desk Reference*.¹²

5.6 Dowody naukowe z czasopisma *Reactions Weekly*

W czasopiśmie *Reactions Weekly*, w którym regularnie podsumowywane są wszystkie publikowane opisy działań niepożądanych leków, zidentyfikowano 3 doniesienia naukowe opisujące bezpieczeństwo stosowania iwabradyny (opisy przypadków). Dwa z nich zostały odnalezione podczas systematycznego przeszukiwania baz danych i opisane w rozdziale 6.3.2.29 (Lappegard 2012 i Nakatani 2012).

W trzeciej publikacji (Cherif 2011)¹³ opisano przypadek 62-letniej kobiety z cukrzycą insulinozależną, nadciśnieniem, astmą, niewydolnością nerek, depresją i nerwiakiem akustycznym. Chora była codziennie leczona następującymi lekami: meftomina 1 700 mg, diltiazem 200 mg, sulbutamol+budezonid-fermoterol, cetyryzyna 10 mg, spironolakton/furosemid 50/20 mg, fluksetyna 20 mg, klonazepam 0,5 mg, lormetazepam 8 mg i rabeprazol 20 mg. 9 września 2010 r. do leczenia dodano iwabradynę 5 mg/2xd z powodu niewydolności serca. 4 dni po rozpoczęciu leczenia iwabradyną u kobiety wystąpiły bóle głowy, bledność i omdlenia, które doprowadziły do zatrzymania akcji serca. Po 3 minutach resuscytacji krążeniowo-oddechowej uzyskano spontaniczną czynność serca. Chora, w głębokiej śpiączce i intubowana, została przeniesiona na oddział intensywnej terapii. Kilka godzin później u kobiety wystąpiła tachykardia komorowa, a następnie wielokształtny częstoskurcz komorowy (*toresades de pointes*) po drugim zatrzymaniu akcji serca wymagającym 5-cio minutowej resuscytacji. Zaburzenia elektrolitowe zostały skorygowane przez magnez i potas. Następnie migotanie przedsionków wymagało defi-

brylacji elektrycznej i podania amiodaronu. 21 września 2010 r. chora zmarła z powodu śmierci mózgu. Wielokształtny częstoskurcz komorowy jest nieznanym zdarzeniem niepożądanym występującym podczas stosowania iwabradyny. W tym przypadku obecne były następujące czynniki ryzyka mające związek z wielokształtnym częstoskurczem komorowym: skojarzenie leczenia z blokerem kanału wapniowego i diuretykami odpowiednimi dla hipokaliemii. **Według autorów przed zastosowaniem iwabradyny należy sprawdzić stosowanie innych leków i wykluczyć zaburzenia elektrolitowe krwi.**

5.7 Biuletyny bezpieczeństwa australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa *Therapeutic Goods Administration* (TGA)

Podczas przeszukiwania biuletynów bezpieczeństwa australijskiej agencji ds. bezpieczeństwa *Therapeutic Goods Administration* (TGA; <http://www.tga.gov.au/>) odnaleziono dokument AusPAR (ang. *Australian Product Assessment Report*) przygotowany w celu oceny stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.¹⁴

Zidentyfikowany w dokumencie AusPAR profil bezpieczeństwa iwabradyny był porównywalny ze znanym profilem opisanym w dokumencie *Product Information*, zgodnie z którym do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania iwabradyny należą objawy związane ze wzrokiem.

W podwójnie zaślepionych randomizowanych badaniach klinicznych w grupie iwabradyny 5-7,5 mg/2xd (N=1 651) zdarzeniami niepożądanymi występującymi u powyżej 1% chorych z tej grupy były: fosfeny (14,5%), bradykardia (3,3%), dodatkowe skurcze komorowe (3,0%), ból głowy (2,2%), niewyraźne widzenie (1,5%), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (1,5%) oraz blok przedsionkowo-komorowy I stopnia (1,4%). Dla porównania częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych w grupie placebo (N=313) wynosiły odpowiednio: 1,9%, 1,0%, 1,3%, 1,9%, 1,0%, 0,3% oraz 1,0%.

W poniższej tabeli przedstawiono częstości zdarzeń niepożądanych raportowanych przez >1% chorych z grupy iwabradyny w podwójnie zaślepionych badaniach RCT.

Tabela 9. ZN raportowane przez >1% chorych z grupy iwabradyny w podwójnie zaślepionych badaniach RCT.

Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna 5-7,5 mg (N=1 651), %	Amlodypina 10 mg (N=404), %	Atenolol (N=408), %	Placebo (N=313), %
Fosfeny	14,5	3,5	3,2	1,9
Niewyraźne widzenie	1,5	0,5	3,2	1,0
Bradykardia	3,3	1,7	5,8	1,0
Dodatkowe skurcze komorowe	3,0	2,7	1,2	1,3
Blok przedsionkowo-komorowy I	1,4	0,5	2,0	1,0

Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna 5- 7,5 mg (N=1 651), %	Amlodypina 10 mg (N=404), %	Atenolol (N=408), %	Placebo (N=313), %
stopnia				
Ból głowy	2,2	2,0	2,7	1,9
Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi	1,5	0,2	1,7	0,3

W badaniach klinicznych fosfeny były zwykle raportowane jako łagodne lub umiarkowane (97%) i ustępowały samoistnie w czasie leczenia u 77,5% chorych. W pozostałych przypadkach fosfeny ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Modyfikacja codziennych zajęć lub przerwanie leczenia spowodowane zaburzeniami widzenia wystąpiły u mniej niż 1% chorych.

W grupie iwabradyny i grupach komparatorów z podobną częstością obserwowano następujące zdarzenia niepożądane występujące u powyżej 1% chorych: niestabilna dławica piersiowa (2%), nasilenie dławicy piersiowej (2%), niedokrwienie mięśnia sercowego (1,2%).

W grupie iwabradyny raportowano następujące zdarzenia niepożądane występujące niezbyt często ($\leq 1\%$, $>0,1\%$): eozynofilia, kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe.

W grupie iwabradyny i grupach komparatorów z podobną częstością obserwowano następujące zdarzenia niepożądane występujące niezbyt często ($\leq 1\%$, $>0,1\%$): arytmia zatokowa, migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, tachykardia komorowa, zawroty głowy z uczuciem wirowania, nudności, zaparcia, biegunka, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, hiperurykemia, skurcze mięśni oraz duszność.

W łącznej populacji *Safety Set* (N=2 907) najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia iwabradyną były zaburzenia serca, wśród których jedynym ciężkim zdarzeniem niepożądanym raportowanym u co najmniej 1% chorych była niestabilna dławica piersiowa (1,5%).

Po wprowadzeniu iwabradyny do obrotu były zgłaszane następujące zdarzenia niepożądane: wysypka, rumień, świąd, niedociśnienie, złe samopoczucie, utrata przytomności (prawdopodobnie związana z bradykardią).

W dokumencie AusPAR nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych zdarzeń niepożądanych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz przerwania leczenia były większe w grupie iwabradyny niż w grupie placebo, w szczególności bradykardii i zdarzeń niepożądanych związanych ze wzrokiem.

5.8 Dane MHRA (*Drug Analysis Prints*)

Podczas przeszukiwania systemu spontanicznego raportowania na stronie *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA, Wielka Brytania; <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>) odnaleziono dokument *Drug Analysis Prints* (DAPS) zawierający listę wszystkich prawdopodobnych działań niepożądanych iwabradyny oraz działań niepożądanych, które zostały zgłoszone przez pracowników służby zdrowia i pacjentów do MHRA od 01.07.1963 r. do 04.04.2012 r. Pierwsze zgłoszenie zostało dodane 01 stycznia 2006 roku. Dokument dotyczący iwabradyny zawiera 188 raportów oraz 426 zgłoszonych działań niepożądanych.

Ze względu na brak informacji o liczbie osób stosujących dany lek nie jest możliwe określenie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z poszczególnych układów zgłoszone do MHRA.

Tabela 10. Działania niepożądane iwabradyny z poszczególnych układów zgłoszone do MHRA.¹⁵

Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych	Liczba zgłoszonych zdarzeń śmiertelnych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	0
Zaburzenia serca	81	4
Zaburzenia ucha i błędnika	1	0
Zaburzenia oka	61	0
Zaburzenia żołądka i jelit	35	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45	1
Zaburzenia czynności wątroby	5	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3	1
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5	0
Badania diagnostyczne	16	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywienia	4	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	15	0
Nowotwory	2	0
Zaburzenia układu nerwowego	72	1
Zaburzenia psychiczne	14	0
Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	9	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	23	1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	17	0
Zaburzenia funkcji społecznych	5	0

Działanie niepożądane	Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych	Liczba zgłoszonych zdarzeń śmiertelnych
Zaburzenia naczyniowe	10	0
Łącznie	426	8

Zgłoszenia działań niepożądanych najczęściej dotyczyły zaburzeń serca (81/310), zaburzeń układu nerwowego (72/310) i zaburzeń oka (61/310).

Najczęściej zgłaszanymi do MHRA poszczególnymi działaniami niepożądanymi iwabradyny były: osłabienie widzenia (26 zgłoszeń), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (21 zgłoszeń), bradykardia (19 zgłoszeń) oraz zmęczenie (16 zgłoszeń).

Działaniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: blok przedsionkowo-komorowy (2 zgłoszenia), oraz zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, nagły zgon, zapalenie płuc, udar mózgu oraz zwłóknienie płuc (po 1 zgłoszeniu).¹⁵

5.9 Pozostałe bazy danych

Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny podczas przeszukiwania następujących źródeł:

- bazy danych *Canada's Adverse Drug Reaction Database*;
- bazy danych XPharm;
- witryny internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <http://www.urpl.gov.pl/>.

5.10 Specyficzne rekomendacje dla iwabradyny

Poniżej przedstawiono rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania iwabradyny.

5.10.1 Rekomendacja NICE (ang. *National Institute For Health And Clinical Excellence*)

NICE rekomenduje stosowanie iwabradyny w monoterapii w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej u chorych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków i antagonistów kanału wapniowego.¹⁶

[REDACTED]

5.10.2 Rekomendacje SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*)

9 października 2006 r. SMC nie rekomendowało stosowania iwabradyny w ramach NHS *Scotland* w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u chorych z prawidłowym rytmem zatokowym z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia analizy ekonomicznej.¹⁸

Po ponownym rozpatrzeniu wniosku 12 marca 2007 r. iwabradyna została zaaprobowana do stosowania w ramach NHS *Scotland* w leczeniu objawowym stabilnej dławicy piersiowej u chorych z prawidłowym rytmem zatokowym, wymagających kontroli rytmu serca, z przeciwwskazaniem lub nietolerancją beta-adrenolityków oraz antagonistów kanału wapniowego.¹⁹

7 lutego 2011 r. SMC nie rekomendowało stosowania iwabradyny w ramach NHS *Scotland* w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwioną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym, w skojarzeniu z beta-adrenolitykami, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolitykami i u których częstość rytmu serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę. Uzasadnieniem rekomendacji był brak przedstawienia przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu odpowiednich dokumentów dotyczących iwabradyny w tym wskazaniu.²⁰

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z niewydolnością serca.

5.10.3 Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji dla iwabradyny w żadnym ze wskazań.²¹



5.10.4 Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja)

Od 29 listopada 2006 r. HAS rekomenduje stosowanie iwabradyny w drugiej linii leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków lub z przeciwwskazaniem do leczenia antagonistami kanału wapniowego (rekomendowana stopa refundacji: 65%).²²

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z niewydolnością serca.

5.10.5 Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia)

PBAC nie rekomenduje umieszczenia iwabradyny na listach refundacyjnych w leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u chorych z chorobą wieńcową i prawidłowym rytmem zatokowym z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków.²³

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z niewydolnością serca.

5.10.6 Rekomendacja CEDAC (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada)

Nie odnaleziono rekomendacji dla iwabradyny w żadnym ze wskazań.²⁴

5.11 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W specyficznej dla opracowań wtórnych bazie *Centre for Reviews and Dissemination*, zidentyfikowano 2 publikacje dotyczące iwabradyny.

Łącznie, we wszystkich przeszukanych pod kątem badań wtórnych bazach (w tym MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), odnaleziono 6 publikacji, z których 5 nie miało cech przeglądu systematycznego, zaś w 1 nie oceniano bezpieczeństwa stosowania iwabradyny (patrz rozdział 11.3).

Ostatecznie nie zidentyfikowano opracowań wtórnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny bezpieczeństwa stosowania iwabradyny, o cechach wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (m.in. co najmniej 2 autorów, przedstawiona strategia wyszukiwania badań, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach danych).

5.12 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 126 doniesień naukowych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. Diagram wg QUOROM²⁵/PRISMA,²⁶ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego zakwalifikowano 125 badań (82 publikacje pełnotekstowe, 5 raportów z badań klinicznych, 12 badań opisanych w dokumentach PSUR oraz 40 doniesień konferencyjnych):

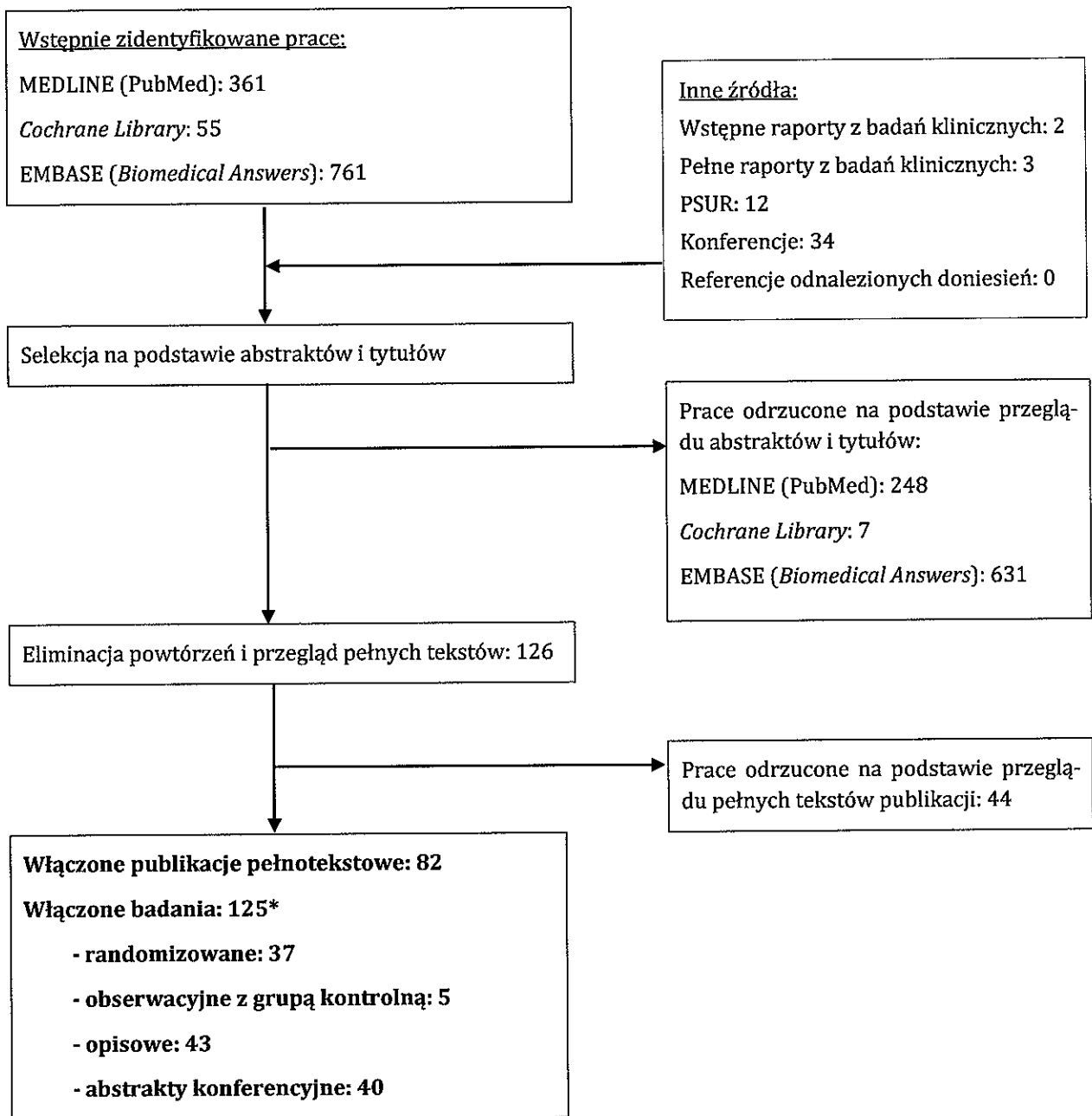
- 37 randomizowanych badań klinicznych,
- 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną,
- 43 badania opisowe,
- 40 abstraktów konferencyjnych.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 11.2.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 11.3.

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (diagram QUOROM²⁵/PRISMA²⁶).



* większa liczba włączonych badań niż publikacji wynika z faktu, iż nie wszystkie badania były opublikowane

5.12.1 Randomizowane badania kliniczne

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań klinicznych zakwalifikowano 37 randomizowanych badań klinicznych (15 dotyczących leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową, 3 - chorych z niewydolnością serca, 1 - chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, 1 - chorych z chorobą wieńcową i brakiem objawów niewydolności serca, 1 - chorych z dysfunkcją lewej komory, 1 - chorych z astmą, 1 - chorych z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, 2 - chorych ze STEMI, 1 - chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą, 3 - chorych z chorobą wieńcową skierowanych na koronarografię za pomocą tomografii komputerowej, 1 - chorych ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz 7 przeprowadzonych na zdrowych uczestnikach). 28 spośród tych badań to badania opublikowane. Wyniki nieopublikowanych badań Littler 2002, Tendera 2001 oraz CL2-006 zostały dostarczone przez Zleceniodawcę.

Wyniki 8 badań (CL3-078, CL2-060, CL3-064, CL3-066, CL3-068, CL3-075, CL3-083, PKE-001) odnaleziono w okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumentach PSUR).

5.12.1.1 Randomizowane badania kliniczne – synteza ilościowa

Do analizy ilościowej włączono 23 randomizowane badania kliniczne. Pozostałe badania (Bescos 2007, Amosova 2011, Ageev 2010, Arutyunov 2010, CARVIVA HF, Portoles 2006a, Ragueneau 1998 oraz 7 badań odnalezionych w dokumentach PSUR) analizowano niezależnie (analiza jakościowa), gdyż ze względu na ich metodykę lub brak raportowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz.

Wyniki badania CL3-078 odnaleziono w okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumentach PSUR). Wyniki nieopublikowanych badań Littler 2002, Tendera 2001 oraz CL2-006 zostały dostarczone przez Zleceniodawcę.

Charakterystykę 23 badań włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (okres podawania), n
Stabilna dławica piersiowa							
BEAUTIFUL 2008	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	781 ośrodków w 33 krajach (w tym w Polsce)	10 917*	mediana okresu obserwacji 19 miesięcy	chorzy ≥ 55 lat ze stabilną chorobą wieńcową i lewo-komorową niewydolnością serca (≥ 18 lat przy współistnieniu cukrzycy)	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd \rightarrow iwabradyna 7,5 mg/2xd, n=5 479 placebo, n=5 438
Sarullo 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	60	3 miesiące	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca spowodowaną chorobą niedokrwinną serca	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5-7,5 mg/2xd (3 mies.), n=30 placebo (3 mies.), n=30
Vasiuk 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	bd	67	6 miesięcy	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 10-15 mg/d (6 mies.), n=31 brak leczenia iwabradyną (6 mies.), n=36
Tardif 2009	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	219 ośrodków w 20 krajach	889	4 miesiące	chorzy w wieku od 18 do 75 lat ze stabilną dławicą piersiową przyjmujący atenolol 50 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (2 mies.), n=449 placebo (4 mies.), n=440
Ruzylo 2007	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	133 ośrodki w 10 krajach (w tym w Polsce)	1 195	3 miesiące	chorzy w wieku od 18 do 90 lat z przewlekłą stabilną wysiłkową dławicą piersiową trwającą > 3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 7,5 mg/2xd (3 mies.), n=400 iwabradyna 10 mg/2xd (3 mies.), n=391 amlodypina 10 mg/d (3 mies.), n=404
Tardif 2005	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	144 ośrodki w 21 krajach	939	16 tygodni	chorzy ≥ 18 lat ze stabilną wysiłkową dławicą piersiową trwającą ≥ 3 mies.	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (4 tyg.) \rightarrow iwabradyna na 7,5 mg/2xd (12 tyg.), n=315 iwabradyna 5 mg/2xd (4 tyg.) \rightarrow iwabradyna na 10 mg/2xd (12 tyg.), n=317 atenolol 50 mg/d (4 tyg.) \rightarrow atenolol 100 mg (12 tyg.), n=307

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (okres podawania), n
Borer 2003	międzynarodowe, wielo- środkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomi- zacją, przeprowadzone me- todą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	360	2 tygodnie + 2- 3 miesiące + 1 tydzień	chorzy ≥ 18 lat ze stabilną dławicą piersiową trwającą ≥ 3 mies.	I randomizacja (n=360): • iwabradyna 2,5 mg/2xd (2 tyg.), n=90 • iwabradyna 5 mg/2xd (2 tyg.), n=91 • iwabradyna 10 mg/2xd (2 tyg.), n=88 • placebo (2 tyg.), n=91 faza otwarta (n=173): • iwabradyna 10 mg/2xd (2-3 mies.), n=173 II randomizacja (n=157): • iwabradyna 10 mg/2xd (1 tydz.), n=77 • placebo (1 tydz.), n=80 • iwabradyna 10 mg/2xd (12 mies.), n=212 • atenolol 100 mg/dzień (12 mies.), n=106
Littler 2002	międzynarodowe, wielo- środkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowa- dzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	39 ośrodków w 11 krajach (w tym 8 ośrodków w Polsce)	318** (w tym 52 chorych z Polski)	12 miesięcy	chorzy w wieku od 18 do 75 lat ze sta- bilną wysiłkową dławicą piersiową trwającą ≥ 3 mies.	• iwabradyna 5 mg/2xd + amlodypina 10 mg/d (3 mies.), n=232 • iwabradyna 7,5 mg/2xd + amlodypina 10 mg/d (3 mies.), n=244 • placebo + amlodypina 10 mg/d (3 mies.), n=252
Tendera 2001	międzynarodowe, wielo- środkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowa- dzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	89 ośrodków w 12 krajach (w tym 13 ośrodków w Polsce)	728 (w tym 122 cho- rych z Polski)	3 miesiące	chorzy w wieku od 18 do 90 lat ze sta- bilną wysiłkową dławicą piersiową trwającą ≥ 3 mies.	• iwabradyna 5 mg, n=11 • iwabradyna 10 mg, n=11 • iwabradyna 15 mg, n=11 • iwabradyna 20 mg, n=11 • placebo, n=11
CL2-006	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1 ośrodek na Litwie	55	pojedyncza dawka leku (okres obser- wacji 4 dni)	chorzy w wieku od 18 do 75 lat ze sta- bilną wysiłkową dławicą piersiową	• placebo, n=11
Niewydolność serca							

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (okres podawania), n
SHIFT	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	677 ośrodków w 37 krajach (w tym w Polsce)	6 558*** (w tym 480 chorych z Polski)	mediana okresu obserwacji 22,9 miesiąca	chorzy \geq 18 lat z przewlekłą objawową niewydolnością serca i skurczową dysfunkcją lewej komory z prawidłowym rytmem zatokowym i rytmem serca \geq 70 uderzeń/min	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna do 7,5 mg/2xd, n=3 268 placebo, n=3 290
Niewydolność serca i idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa							
Mansour 2011	jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	1 ośrodek w Egipcie	53	do 1 roku	chorzy z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5 mg/d-7,5 mg/2xd (3 mies.), n=30 brak leczenia iwabradyną (3 mies.), n=23
Zaburzenia funkcji lewej komory							
Manz 2003	wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	równoległe	2 ośrodki w Niemczech	44	pojedyncze podanie, obserwacja 24 godziny	chorzy w wieku od 18 do 75 lat z regionalną (choroba wieńcowa) lub globalną (kardiomiopatia) dysfunkcją lewej komory	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 0,25 mg/kg (1 dawka i.v.), n=31 placebo (1 dawka i.v.), n=13
Astma							
Babu 2008	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	crossover	2 ośrodki w UK i Słowacji	20	12 dni	chorzy w wieku od 18 do 70 lat z astmą trwającą \geq 12 mies.	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 10 mg/2xd (5 dni) \rightarrow przerwa (2 dni) \rightarrow placebo (5 dni), n=10 placebo (5 dni) \rightarrow przerwa (2 dni) \rightarrow iwabradyna 10 mg/2xd (5 dni), n=10
Astma/przewlekła obturacyjna choroba płuc							

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczzebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (okres podawania), n
Majewski 2012	Jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	crossover	1 ośrodek w Polsce	40	≥12 dni	chorzy w wieku 18-75 lat z astmą (n=20) i chorzy w wieku 18-75 lat z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (n=20)	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 7,5 mg/2xd → przerwa (≥2 dni) → placebo (5 dni), n=40 placebo (5 dni) → przerwa (≥2 dni) → iwabradyna 7,5 mg/2xd (5 dni), n=40
STEMI							
Fasullo 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	155	2 miesiące	chorzy ze STEMI	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd, n=79 metoprolol 25-100 mg/2xd, n=76
Choroba niedokrwienna serca + cukrzyca							
Fomin 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	bd	80	1 rok	chorzy z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą i rytmem serca > 60 uderzeń/min	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5-7,5 mg/2xd, n=40 brak leczenia iwabradyną, n=40
Choroba wieńcowa + koronarografia za pomocą tomografii komputerowej							
Guaricci 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	bd	123	12 dni obserwacji	chorzy z podejrzaną lub wykrytą chorobą wieńcową skierowani na koronarografię za pomocą tomografii komputerowej	<p>chorzy przewlekłe leczeni beta-adrenolitykami:</p> <ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd + beta-adrenolityk (5 dni), n=33 atenolol 50 mg/2xd (5 dni), n=31 <p>chorzy nie leczeni beta-adrenolitykami:</p> <ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (5 dni), n=30 brak leczenia zmniejszającego HR, n=29
Pichler 2012	randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	równoległe	bd	120	pojedyncze podanie	chorzy z chorobą wieńcową skierowani na tomografię komputerową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 15 mg (pojedyncze podanie), n=60 metoprolol 50 mg (pojedyncze podanie), n=60

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (okres podawania), n
CL3-078	międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	370	pojedyncze podanie	chorzy z chorobą wieńcową skierowani na wielorzędowną spiralną tomografię komputerową (MSCT CA)	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna i.v. 10 mg lub 15 mg, n=252 • placebo, n=118
Zwężenie zastawki dwudzielnej							
Parakh 2012	otwarte badanie kliniczne z randomizacją	crossover	bd	50****	8 tygodni	chorzy z łagodnym do umiarkowanego zwężeniem zastawki dwudzielnej i rytmem zatokowym	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 5 mg/2xd (4 tyg.) → atenolol 50 mg/d (4 tyg.), n=23 • atenolol 50 mg/d (4 tyg.) → iwabradyna 5 mg/2xd (4 tyg.), n=27
Zdrowi uczestnicy							
Macher 2009	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	90	15 dni	zdrowi uczestnicy w wieku od 18 do 45 lat	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 10 mg/2xd (7 dni) → iwabradyna 15 mg/2xd (7 dni), n=75 • placebo (14 dni), n=15
Joannides 2006	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	crossover	bd	9	3 tygodnie	zdrowi uczestnicy w wieku od 18 do 30 lat	<ul style="list-style-type: none"> każdy z uczestników (n=9) otrzymał po 1 dawce następujących leków w różnej kolejności w odstępach 1-tygodniowych: • iwabradyna 30 mg • propanolol 40 mg • placebo

* bezpieczeństwo oceniano w populacji 10 907 chorych (5 477 w grupie iwabradyny i 5 430 w grupie placebo); ** z analizy bezpieczeństwa wykluczono 2 chorych z grupy atenololu ze względu na nieprzyjmowanie lub prawdopodobne nieprzyjmowanie leku; ***bezpieczeństwo oceniano w grupie 6 492 chorych (3 232 w grupie iwabradyny i 3 260 w grupie placebo); **** bezpieczeństwo oceniano w grupie 48 chorych.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do analizy ilościowej została oceniona przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁷ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badania zakwalifikowane do analizy ilościowej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania iwabradyny charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością. Łączna ocena jakości dowodów została oceniona średnio na 3,3 pkt.

7 badań otrzymało maksymalną liczbę punktów. Krytyczna ocena pozostałych badań wynika z braku opisu metod randomizacji i zaślepienia. Dodatkowo w 12 badaniach nie opisano pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do analizy ilościowej, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
BEAUTIFUL 2008	2	2	1	5	IIA
Sarullo 2010	1 - brak opisu metod randomizacji	2	0	3	
Vasiuk 2010	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	1	IIA
Tardif 2009	2	2	1	5	IIA
Ruzyllo 2007	2	2	1	5	IIA
Tardif 2005	2	2	1	5	IIA
Borer 2003	2	2	1	5	IIA
Littler 2002	1 - brak opisu metod randomizacji	2	1	4	IIA
Tendera 2001	1	1	1	3	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
	- brak opisu metod randomizacji	- brak opisu metod zaślepienia			
CL2-006	2	2	1	5	IIA
SHIFT	2	2	1	5	IIA
Mansour 2011	2	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	2	IIA
Manz 2003	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - pojedynczo ślepa próba	1	2	IIA
Babu 2008	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Majewski 2012	2	2	0	4	IIA
Fasullo 2009	2	2	0	4	IIA
Fomin 2009	2	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	2	IIA
Guaricci 2010	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	1	IIA
Pichler 2012	2	0 - pojedynczo ślepa próba	0	2	IIA
CL3-078	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Parakh 2012	2	0 - badanie otwarte	1	3	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Macher 2009	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Joannides 2006	2	2	0	4	IIA

5.12.1.2 Randomizowane badania kliniczne – synteza jakościowa

Do analizy jakościowej włączono badania, dla których ze względu na metodykę nie było możliwe przeprowadzenie analizy ilościowej (4 randomizowane badania kliniczne: Bescos 2007, Arutyunov 2010, Portoles 2006a i PKE-001) lub badania, w których nie raportowano zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach (10 randomizowanych badań klinicznych: Amosova 2011, Ageev 2010, CARVIVA HF, Ragueneau 1998, CL2-060, CL3-064, CL3-066, CL3-068, CL3-075 oraz CL3-083).

Wyniki 7 badań (CL2-060, CL3-064, CL3-066, CL3-068, CL3-075, CL3-083, PKE-001) odnaleziono w okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumentach PSUR).

Charakterystykę 14 randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy jakościowej przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy jakościowej.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Bescos 2007	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	61 ośrodków w 9 krajach	386	12 miesięcy	chorzy \geq 18 lat z przewlekłą stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (12 tyg.), n=198 iwabradyna 7,5 mg/2xd (12 tyg.), n=188
CL3-064	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	50 ośrodków w 4 krajach	319	6 tygodni	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (2 tyg.) \rightarrow iwabradyna 7,5 mg/2xd (4 tyg.) placebot
CL3-068	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	200 ośrodków w 21 krajach (w tym w Polsce)	288*	6 tygodni	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (2 tyg.) + amlodypina (5 mg/d) lub nifedypina (30 mg/d) \rightarrow iwabradyna 7,5 mg/2xd (4 tyg.) + amlodypina (5 mg/d) lub nifedypina (30 mg/d) placebot

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Amosova 2011	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby	równoległe	bd	29	2 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową i lewokomorową niewydolnością serca przyjmujący bisoprolol 5 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (2 tyg.) + bisoprolol 5 mg/d → iwabradyna 7,5 mg/2xd (bd) + bisoprolol 5 mg/d, n=17 bisoprolol 5 mg/d → bisoprolol 7,5 mg/d → bisoprolol 10 mg/d, n=12
Ageev 2010	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	bd	50	6 miesięcy	chorzy w wieku 18-75 lat ze stabilną dławicą piersiową i klinicznymi objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	<ul style="list-style-type: none"> bisoprolol + iwabradyna 5-15 mg/dzień, n=25 bisoprolol, n=25
CL3-083	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	docelowo około 1 000 ośrodków z 41 krajów	14**	docelowo średnio 2,5 lat	chorzy z chorobą wieńcową i brakiem objawów niewydolności serca	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 7,5 mg/2xd → iwabradyna 5-10 mg/2xd placebot
Arutyunov 2010	otwarte, jednoośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	1 ośrodek w Rosji	41	30 dni	chorzy z niewydolnością serca ≥ 18 lat	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5-7,5 mg/2xd + lewosimendan + terapia standardowa, n=20 dopamina + terapia standardowa, n=21
CARVIVA HF	otwarte, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	3 ośrodki	121	12 tygodni	chorzy w wieku od 18 do 90 lat z niewydolnością serca trwającą ≥ 12 mies. (II-III wg NYHA) i stabilną ≥ 3 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna do 7,5 mg/2xd, n=41 karwedilol do 25 mg/2xd, n=38 karwedilol + iwabradyna, do 12,5/5 mg/2xd n=42

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
CL2-060	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	25 ośrodków w Europie i Australii	124	bd	chorzy poddani przeskórnej interwencji wieńcowej po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna i.v. 5 mg • placebo
Portoles 2006a	kontrolowane otwarte badanie kliniczne z randomizacją	crossover	bd	12	20 dni	zdrowi uczestnicy w wieku od 18 do 40 lat	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 10 mg (1 dawka) → omeprazol 40 mg (5 dni) → iwabradyna 10 mg + omeprazol 40 mg (1 podanie) → przerwa (8 dni) → drugi schemat • iwabradyna 10 mg (1 dawka) → lansoprazol 60 mg (5 dni) → iwabradyna 10 mg + lansoprazol 60 mg (1 podanie) → przerwa (8 dni) → drugi schemat
Ragueneau 1998	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	bd	18	2 tygodnie	zdrowi uczestnicy w wieku od 19 do 31 lat	<p>faza podwójnie zaslepiena:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 10 mg (1 dzień) + iwabradyna 10 mg/2xd (4 dni), n=9 • iwabradyna 20 mg (1 dzień) + iwabradyna 20 mg/2xd (4 dni), n=9 <p>przerwa w leczeniu (1 tydzień)</p> <p>faza otwarta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 10 mg i.v., n=17

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
CL3-066	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1 ośrodek w Chinach	36	pojedyncze podanie + 4,5 dnia stosowania iwabradyny	zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 2,5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 2,5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • iwabradyna 5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • iwabradyna 7,5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 7,5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • placebo
CL3-075	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	1 ośrodek w Korei	36	pojedyncze podanie + 4,5 dnia stosowania iwabradyny	zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 2,5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 2,5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • iwabradyna 5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • iwabradyna 7,5 mg (pojedyncza dawka) → iwabradyna 7,5 mg/2xd (4,5 dnia), n=9 • placebo
PKE-001	randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone bez zaślepienia	crossover	bd	12	bd	zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> • kolejno cztery formy iwabradyny 20 mg (pojedyncza dawka) o zmodyfikowanym uwalnianiu

* do badania planowano włączyć 1 240 chorych, 288 chorych włączono do dnia 25.12.2009; ** do badania planowano włączyć 11 330 chorych, 14 chorych włączono do dnia 28.12.2009; † nie podano liczebności populacji w poszczególnych grupach.

Zestawienie oceny jakości badań włączonych do analizy jakościowej wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Badania zakwalifikowane do analizy jakościowej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania iwabradyny charakteryzowały się umiarkowanie niską jakością. Łączna ocena jakości dowodów została oceniona średnio na 1,9 pkt.

Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do analizy jakościowej, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Bescos 2007	2	2	1	5	IIA
CL3-064	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
CL3-068	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Amosova 2011	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - pojedynczo ślepa próba	0	1	IIA
Ageev 2010	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak informacji o zaślepieniu	0	1	IIA
CL3-083	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
Arutyunov 2010	2	0 - badanie otwarte	0	2	IIA
CARVIVA HF	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	1	2	IIA

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
CL2-060	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - brak dokładnej informacji o zaślepieniu	0	1	IIA
Portoles 2006a	1 - badanie z pseudorandomizacją	0 - badanie otwarte	0	1	IIB
Ragueneau 1998	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	1	3	IIA
CL3-066	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
CL3-075	1 - brak opisu metod randomizacji	1 - brak opisu metod zaślepienia	0	2	IIA
PKE-001	1 - brak opisu metod randomizacji	0 - badanie otwarte	0	1	IIA

5.12.2 Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

Odnaleziono 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną oceniających bezpieczeństwo stosowania iwabradyny (IIc lub IIB wg AOTM).

Tabela 15. Charakterystyka badań nierandomizowanych z grupą kontrolną włączonych do opracowania.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Stabilna dławica piersiowa							
Glezer 2010 (CONTROL)	wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	IIC	bd	1 777	12 tygodni	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 5-7,5 mg/2xd + leczenie standardowe (12 tyg.), n=1 486 • leczenie standardowe (12 tyg.), n=291
Wskazania pozarejestracyjne							
Kondratyev 2010	prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	IIIB	bd	54	5 dni	chorzy z niestabilną dławicą piersiową i cukrzycą typu II oraz zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 10-20 mg/d + metoprolol 12,5-50 mg/d, n=18 • metoprolol 50-100 mg/d, n=18 • brak leczenia, n=18 (zdrowi uczestnicy)
Shchukin 2008	wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	IIIB	bd	111	7 dni*	chorzy po endarterektomii tętnicy szyjnej	<ul style="list-style-type: none"> • metoprolol 50-100 mg/dzień, n=48 • iwabradyna 15 mg/dzień, n=33 • brak leczenia iwabradyną i beta-adrenolitykami, n=30
Doesch 2009	jednoośrodkowe prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	IIIB	1 ośrodek	57	12 miesięcy	chorzy po transplantacji serca	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 15 mg/d, n=30 • brak leczenia iwabradyną, n=27
Kolomoets 2008	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	72	30 dni	chorzy z chorobą niedokrwieniową serca i patologią układu krążenia	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 5 mg/2xd, n=40 • brak leczenia iwabradyną, n=32

* w badaniu nie podano dokładnej informacji o długości okresu obserwacji, jednak wyniki dotyczące skuteczności oceniano po 7 dniach leczenia.

5.12.3 Badania opisowe

Odnaleziono łącznie 43 badania opisowe, w tym 7 oceniających bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, 6 – w populacji chorych z niewydolnością serca oraz 30 – w innych wskazaniach (m.in. u chorych z kardiomiopatią lub u chorych z tachykardią).

Pełne raporty z nieopublikowanych badań CL3-022 oraz CL3-044 zostały dostarczone przez Zleceniodawcę.

Wyniki badań CL2-061, CL2-062, CL3-073 oraz NIS/03/2007 odnaleziono w okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumentach PSUR).

Charakterystykę badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 16. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – serie przypadków.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Stabilna dławica piersiowa							
CL3-044	międzynarodowe, wieloośrodkowe, długoterminowe, otwarte badanie kliniczne	IVA	103 ośrodki w 14 krajach (w tym 9 ośrodków w Polsce)	557 (w tym 95 chorych z Polski)	5 lat (średni czas obserwacji 49,3 miesiąca)	chorzy ze stabilną wysiłkową dławicą piersiową, którzy ukończyli badanie Littler 2002, Bescos 2007 lub CL3-022	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 5-10 mg/2xd
CL3-022	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne	IVA	116 ośrodków w 19 krajach (w tym 19 ośrodków w Polsce)	660 (w tym 136 chorych z Polski)	12 miesięcy	chorzy ze stabilną wysiłkową dławicą piersiową, którzy ukończyli badanie Tardif 2005 lub Tendera 2001	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 7,5 mg/2xd
REDUCTION 2009	wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	4 954	4 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową otrzymujący iwa-bradynę	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd
ADDITIONS 2012	wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	818 ośrodków w Niemczech	2 330	4 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd
Lad 2008	jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w Wielkiej Brytanii	30	średni czas obserwacji 12,6 tygodnia	chorzy z objawową dławicą piersiową	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 2,5-5 mg/2xd
Makolkin 2008	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	44	12 tygodni	chorzy z chorobą niedokrwioną serca i objawami stabilnej dławicy piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> • iwabradyna 5-7,5 mg/2xd

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczzebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Murat 2009	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	21	1 miesiąc	chorzy ze stabilną dławicą piersiową po koronarografii	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna (brak informacji o dawce)
Niewydolność serca							
DeFerrari 2008	jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek we Włoszech	10	dwie dawki iwabradyny	chorzy w wieku od 18 do 75 lat z zaawansowaną niewydolnością serca klasy III wg NYHA	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 0,1 mg/kg (1 dawka i.v.) → iwabradyna 0,05-0,075 mg/kg (1 dawka i.v.)
CL2-061	wieloośrodkowe badanie kliniczne	IVA	20 ośrodków we Francji	78	24 tygodnie	chorzy z objawową niewydolnością serca	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd lub 7,5 mg/2xd
CL2-062	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne	IVA	23 ośrodki w Europie	87	9 tygodni	chorzy z umiarkowaną do ciężkiej, skurczową niewydolnością serca leczeni beta-adrenolitykami	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd lub 7,5 mg/2xd (6 tyg.)
CL3-073	wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne	IVA	11 ośrodków we Francji	11	90 dni	chorzy z niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym leczeni peryndoprylem	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd lub 7,5 mg/2xd (90 dni)
Wskazania pozarejestacyjne							
Rayan 2011	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	35	3 miesiące	chorzy z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna dodana do dotychczasowego leczenia, w stopniowo zwiększanej dawce do osiągnięcia spoczynkowego HR 60 udeżeń/min lub dawki 7,5 mg/2xd

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
McDonald 2011	jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne	IVC	1 ośrodek w UK	20	mediana czasu podawania leku 25 tyg. (zakres: 7-113 tyg.)	chorzy z zespołem tachykardii postawno-ortostatycznej którym przypisano iwabradynę	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna w dawce 5 mg/d (mediana)
Kaplinsky 2010	jednoośrodkowe, prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w Hiszpanii	4	3 miesiące	chorzy z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna w dawce 5 mg/2xd zwiększonej do 7,5 mg/2xd po 1 tygodniu
Calo 2010	prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	bd	18	6 miesięcy	chorzy z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna w średniej dawce 5 mg/2xd
Zellerhoff 2010	jednoośrodkowe, prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w Niemczech	10	mediana okresu obserwacji 16 miesięcy	chorzy z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5-7,5 mg/2xd dodana do terapii beta-adrenolitykami (n=3)
Rakovec 2009	prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	bd	13	2 tygodnie	chorzy z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 15 mg/d
Vitale 2010	prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	bd	15	bd (co najmniej 18 dni)	chorzy z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 10 mg (pojedyncza dawka) + iwabradyna 5 mg/2xd
Lage-Galle 2010	jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne	IVC	1 ośrodek w Hiszpanii	15	1,13 roku	chorzy po prze-szczepie serca z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna do 7,5 mg/2xd
Zhang 2008	jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne	IVC	1 ośrodek w Niemczech	26	12 tygodni	chorzy po prze-szczepie serca z przewlekłą tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Zhang 2012	jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne	IVC	1 ośrodek w Niemczech	29	48 miesięcy	chorzy po prze-szczepie serca z przewlekłą tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Doesch 2007	jednoośrodkowe, prospektywne, opisowe badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w Niemczech	25	16 tygodni	chorzy po prze-szczepie serca z łagodnym uczuciem dyskomfortu spowodowanym tachykardią	<ul style="list-style-type: none"> metoprolol 190 mg/dzień (8 tyg.) → przerwana (10 dni) → iwabradyna 15 mg/dzień (8 tyg.)
Cicek 2010	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	48	1 miesiąc	chorzy z objawową tachykardią zatokową, z zespołem wypadania płatk zastawki mitralnej	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Habbab 2010	retrospektywne badanie kliniczne	IVC	1 ośrodek w Arabii Saudyjskiej	531 (2 osoby otrzywały iwabradynę)	bd	chorzy leczeni lekami sercowo-naczyniowymi	<ul style="list-style-type: none"> leki sercowo-naczyniowe, w tym iwabradyna (brak informacji o stosowanej dawce)
Komlev 2010	prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	bd	59	14 dni	chorzy z chorobą niedokrwienną serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd (14 dni)
NIS/03/2007	nieinterwencyjne badanie obserwacyjne	IVA	ośrodek/ośrodki w Czechach	329	średnio 4 miesiące	bd	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna podawana średnio przez 4 miesiące
Portoles 2006b	jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w Hiszpanii	12	16 dni	zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 10 mg podana dnia 1 → eks-trakt z dziurawca 300 mg/3xd → iwabradyna 10 mg + wyciąg z dziurawca podane dnia 16

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje (n)
Camm 2003	jednoośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne	IVA	1 ośrodek w UK	14	okres obserwacji do 49 dni	zdrowi uczestnicy	<ul style="list-style-type: none"> pojedyncza dawka iwabradyny 0,2 mg/kg i.v.

Tabela 17. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – opisy przypadków.

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencja
de Ruvo 2012	opis przypadku	IVD	powyżej 3 dni	chora z niewydolnością serca spowodowaną przez stymulację prawej komory	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Franke 2011	opis 2 przypadków	IVD	9 miesięcy i 35 dni	chorzy z ostrą niewydolnością serca spowodowaną zapaleniem mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Hoppe 2007	opis przypadku	IVD	3 tygodnie	chora z ciężką kardiomiopatią rozstrzeniową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd
Romeo 2011	opis przypadku	IVD	3 miesiące	chorzy z kardiomiopatią wywołaną przez tachykardię zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5-7,5 mg/2xd
Winum 2009	opis przypadku	IVD	18 miesięcy	chora z kardiomiopatią wywołaną przez tachykardię zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Nakatani 2012	opis przypadku	IVD	bd	chora z zespołem tachykardii ortostatycznej	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 2,5 mg/2xd
Lappégard 2012	opis przypadku	IVD	powyżej 4 tygodni	chora z tachykardią	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5 mg/2xd
Celebi 2010	opis przypadku	IVD	6 miesięcy	chora z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 5-7,5 mg/2xd
Wilson 2009	opis przypadku	IVD	18 miesięcy	chora z tachykardią zatokową	<ul style="list-style-type: none"> iwabradyna 7,5 mg/2xd

Badanie	Metoda badania	Podtyp badania wg wytycznych AOTM	Czas i schemat ob-serwacji	Populacja	Interwencja
Schulze 2008	opis przypadku	IVD	bd	chora z tachykardią zatokową	• iwabradyna 10-15 mg/dzień
Jamil-Copley 2010	opis przypadku	IVD	3 tygodnie	chora z zespołem tachykardii ortostaticznej	• iwabradyna 5 mg/2xd
Khan 2009	opis przypadku	IVD	bd	chora z zespołem tachykardii ortostaticznej	• iwabradyna 5 mg/2xd
Muros 2012	opis przypadku	IVD	24 dni	chora z tachykardią	• iwabradyna 5 mg/2xd
Kurpesa 2010	opis przypadku	IVD	3 miesiące	chora z kranćową niewydolno-ścią nerek po transplatacji serca	• iwabradyna 2,5-5 mg/2xd
Correale 2012	opis przypadku	IVD	ponad 3 miesiące	chora z twardziną układową i nadciśnieniem płucnym	• iwabradyna 5 mg/2xd



5.12.4 Abstrakty konferencyjne

Odnaleziono 40 doniesień konferencyjnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny. Charakterystykę i wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Abstrakty konferencyjne związane do opracowania.

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Rajagopal 2011 , n=390 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	randomizowane, otwarte badanie kliniczne	bd	chorzy z ostrą niewydolnością serca (187 chorych w grupie iwabradyny)	bd	nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem iwabradyny; śmiertelność w grupie iwabradyny była niższa niż w grupie kontrolnej, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (19 vs 33, p=0,058); iwabradynę w badaniu uznano za lek bezpieczny	bd
Werdan 2011 , n=2 330 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	4 miesiące	chorzy z przewlekłą stabilną dławicą piersiową	średnia dawka 12,37 mg/dzień	zdarzenia niepożądane – u 14 chorych (0,6%); ciężkie ZN – 0 chorych (0%); tolerancja bardzo dobra – u 72% chorych, tolerancja dobra – u 28% chorych	bd
Macchi 2011 , n=111 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	badanie prospektywne z grupą kontrolną	6 tygodni	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca (56 chorych w grupie iwabradyny)	do 15 mg/dzień	ZN łącznie – 9 chorych w grupie kontrolnej duszność (n=3) niedociśnienie (n=5) ciężkie niedociśnienie (n=1)	1 chory z grupy kontrolnej (ciężkie niedociśnienie)
Cay 2011 , n=120 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	randomizowane badanie kliniczne	30 dni	chorzy z ostrym zawaleciem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (60 chorych w grupie iwabradyny)	do 7,5 mg/2xd	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – 2 (3,3%) w gr. iwabradyny, 9 (15%) w gr. placebo; objawowa bradykardia lub zaburzenia widzenia – 3 (5%) w gr. iwabradyny, 0 (0%) w gr. placebo	bd
Cicec 2011 , n=64 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	6 miesięcy	chorzy z niewydolnością serca z prawidłową funkcją wyrzutową	do 7,5 mg/2xd	nie obserwowano przypadków objawowej bradykardii ani niedociśnienia	bd
Parakh 2011 , n=50 <i>European Society of Cardiology 2011</i>	randomizowane, otwarte, skrzyżowane badanie kliniczne	4 tygodnie	chorzy ze zwężeniem zastawki dwudzielnej (23 chorych w grupie iwabradyny)	5 mg/2xd	ZN związane z widzeniem – 3 chorych z gr. iwabradyny	bd
Moiseev 2011 , n=50	randomizowane badanie kliniczne	14 dni	chorzy z ostrym zespołem wieńcowym (24 chorych)	10 mg/d	niedociśnienie tętnicze, pogorszenie przewodzenia zatokowo-przedsiolkowego i przedsi-	bd

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
<i>European Society of Cardiology 2011</i>	ne		w grupie iwabradyny)		kowo-komorowego oraz pogorszenie przewodzenia oskrzelowego (złożony punkt końcowy) – 8 (30,8%) chorych w grupie metoprololu i 0 w grupie iwabradyny w skojarzeniu z metoprololem	
Koester 2010 , n=251 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	4 miesiące	chorzy z przewlekłą stałą bradycardią (46 chorych w grupie iwabradyny) leczeni antagonistami kanałów wapniowych i azotanami z badania REDUCTION	średnia dawka 11 mg/dzień	ZN łącznie – 1 chory; tolerancja bardzo dobra/dobra – 98% chorych	bd
Adamyan 2010 , n=95 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	randomizowane badanie kliniczne	do 1 roku	chorzy z migotaniem przedsionków (46 chorych w grupie iwabradyny)	do 10 mg/2xd	ZN łącznie – 2 chorych w gr. iwabradyny i 13 chorych w gr. kontrolnej; ZN: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, niedociśnienie, zmęczenie	bd
Bax 2010 , n=370 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	randomizowane badanie kliniczne	pojedyncza dawka	chorzy zapisani na angiografię wieńcową CTA (252 chorych w gr. iwabradyny)	10 mg i.v.	iwabradyna była dobrze tolerowana, nie odnotowano ciężkich ZN związanych z jej stosowaniem; przemijające objawy związane z widzeniem – 7,5% chorych w gr. iwabradyny	bd
Borbola 2010 , n=15 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	bd	chorzy z tachykardią zatokową	5-7,5 mg/2xd	leczenie iwabradyną było dobrze tolerowane, nie odnotowano przypadków bradykardii zatokowej	bd
Tardif 2010 , n=889 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	randomizowane badanie kliniczne	4 miesiące	chorzy ze stałą bradycardią (432 chorych w gr. iwabradyny)	5-7,5 mg/2xd	bradykardia – 3,4% chorych w gr. chorych HR<65 uderzeń/min, 2,4% chorych w gr. chorych HR>65 uderzeń/min, 1% chorych w gr. placebo	bd
Benezet-Mazuecos 2010 , n=12 <i>European Society of Cardiology 2010</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	3-6 miesięcy	chorzy z tachykardią zatokową	5-7,5 mg/2xd	nie odnotowano przypadków występowania błąków światła	1 chory przerwał leczenie z powodu nietolerancji przewodu pokarmowego

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Tumasyan 2009 , n=200 <i>European Society of Cardiology 2009</i>	randomizowane badanie kliniczne	12 miesięcy	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca, z niedokrwinną kardiomiopatią rozstrzeniową (64 chorych w gr. iwabradyny)	do 15 mg/dzień	leczenie iwabradyną było związane z istotną statystycznie ($p<0.05$) redukcją śmiertelności o 20,1% u chorych z HR ≥ 70 uderzeń/min	bd
Koester 2009 , n=1 712 <i>European Society of Cardiology 2009</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	średnio 4 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową po PCI z badaniem REDUCTION	średnia dawka 10,8 mg/dzień	ZN prawdopodobnie mające związek z leczeniem iwabradyną - 13 chorych; ciężkie działania niepożądane - 0 chorych; tolerancja bardzo dobra/dobra - 99% chorych	bd
Borbola 2009 , n=9 <i>European Society of Cardiology 2009</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	bd	chorzy z tachykardią zatokową	5-7,5 mg/2xd	leczenie iwabradyną było dobrze tolerowane; ZN łącznie - 2 chorych (zaburzenia widzenia, szmer skurczowy pochodzący z prawej komory serca)	nie odnotowano przypadków bradykardii zatokowej prowadzącej do przerwania leczenia
Ilinta 2009 , n=315 <i>European Society of Cardiology 2009</i>	randomizowane badanie kliniczne	30 dni	chorzy przed pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG)	bd	poprawa jakości życia w grupie iwabradyny; brak znaczących zdarzeń niepożądanych	bd
Zellerhoff 2008 , n=8 <i>European Society of Cardiology 2008</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	bd	chorzy z tachykardią zatokową	5-7,5 mg/2xd	nie zaobserwowano żadnych ZN	bd
Werdan 2008 , n=72 <i>European Society of Cardiology 2008</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	4 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	2,5-7,5 mg/2xd	ZN łącznie - 4 chorych (5,6%)	bd
Koester 2008 , n=3 921 <i>European Society of Cardiology 2008</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	średnio 4 miesiące	chorzy ze stabilną dławicą piersiową z badania REDUCTION	2,5-7,5 mg/2xd	działania niepożądane łącznie - 57; najczęściej występujące działania niepożądane: nudności (n=9), zawroty głowy (n=7); tolerancja bardzo dobra/dobra - 99% chorych	bd
Tumasyan 2008 , n=112	randomizowane badanie kliniczne	12 miesięcy	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca i nie-	5-7,5 mg/2xd	śmiertelność w ciągu 1 roku: 35,7% w gr. kontrolnej, 20% w gr. karwedilolu, 23,1% w gr.	bd

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
<i>European Society of Cardiology 2008</i>	ne		dokrwinną kardiomiopatią rozstrzeniową (54 chorych w gr. iwabradyny)		iwabradyny, 10,7% w gr. iwabradyny i karwedilolu	
Saveliwa 2007 , n=1 328 <i>European Society of Cardiology 2007</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	3 dawki iwabradyny	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	5-10 mg/dzień	bradykardia <40 uderzeń/min – 0% w gr. iwabradyny 5 mg/dzień, 0,5% w gr. iwabradyny 7,5 mg/dzień	bd
Barilla 2011 , n=25 <i>Heart Failure Congress 2011</i>	badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	3 miesiące	chorzy z ostrą niedokrwinną niewydolnością serca	2,5-7,5 mg/2xd	zgon wystąpił u 1 chorego w grupie iwabradyny i u 1 chorego w grupie kontrolnej; leczenie iwabradyną było dobrze tolerowane	bd
Zhang 2011 , n=29 <i>Heart Failure Congress 2011</i>	badanie obserwacyjne	3 miesiące	chorzy po przeszczepie serca z permanentną tachykardią zatokową	5 mg/2xd	bd	u 3 chorych przerwano leczenie z powodu ZN (w pierwszym tygodniu)
Moiseev 2011 , n=49 <i>Heart Failure Congress 2011</i>	randomizowane badanie kliniczne	średnio 36,1 miesiąca	chorzy z przewlekłą niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego (26 chorych w grupie iwabradyny)	5-7,5 mg/2xd	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – 2 (7,6%) chorych w grupie iwabradyny i 4 (17,4%) chorych w grupie kontrolnej (p=0,4)	bd
Tarlovszkaya 2011 , n=18 <i>Heart Failure Congress 2011</i>	randomizowane badanie kliniczne	8 miesięcy	chorzy z ciężką przewlekłą niewydolnością serca (8 chorych w grupie iwabradyny)	15 mg/d	zgon wystąpił u 2 chorych w grupie iwabradyny (zawał mięśnia sercowego)	bd
Vasyuk 2009 , n=22 <i>Heart Failure Congress 2009</i>	randomizowane badanie kliniczne	6 miesięcy	chorzy ze stabilną dławicą piersiową (10 chorych w grupie iwabradyny)	5-7,5 mg/2xd	nie obserwowano ZN w grupie iwabradyny; leczenie iwabradyną uznano za bezpieczne	bd
Jondeau 2008 , n=87	badanie obserwacyjne, seria	6 tygodni	chorzy z ciężką skurczową niewydolnością serca	2,5-7,5 mg/2xd	iwabradyna była dobrze tolerowana	bd

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
<i>Heart Failure Congress 2008</i>	przypadków					
Saran 2012 , n=34 <i>American College of Cardiology 2012</i>	randomizowane badanie kliniczne typu crossover	14 tygodni	chorzy z łagodnym lub umiarkowanym zwężeniem zastawki dwudzielnej (34 chorych przyjmowało iwabradynę)	5-10 mg/2xd	u 1 chorego wystąpiło niewyraźne widzenie spowodowane leczeniem iwabradyną, jednak zdarzenie to nie wymagało przerwania leczenia; nie raportowano zdarzeń niepożądanych związanych z bradykardią	bd
Rajagopal 2010 , n=106 <i>American College of Cardiology 2010</i>	randomizowane badanie kliniczne	bd	chorzy z ostrym zawaleciem serca ściany przedniej (52 chorych w gr. iwabradyny)	bd	zgony - 3 w gr. iwabradyny, 9 w gr. kontrolnej	bd
Arountunov 2008 , n=36 <i>World Congress of Cardiology 2008</i>	randomizowane badanie kliniczne	28 dni	chorzy z zastoinową niewydolnością serca (24 chorych w gr. iwabradyny)	5-7,5 mg/2xd	zgony - 1 w gr. iwabradyny, 2 w gr. iwabradyny i beta-adrenolityków, 2 w gr. beta-adrenolityków	bd
Adamyran 2008 , n=145 <i>World Congress of Cardiology 2008</i>	randomizowane badanie kliniczne	90 dni	chorzy z niewydolnością serca i nietolerancją beta-adrenolityków (70 chorych w gr. iwabradyny)	7,5 mg/2xd	bd	nie zaobserwowano ZN, które mogłyby powodować przerwanie leczenia
Nhan 2012 , n=339 <i>World Congress of Cardiology 2012</i>	badanie obserwacyjne	16 tygodni	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	5-7,5 mg/2xd	u 3% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane, w tym zmęczenie (0,3%), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (1,5%), ból głowy (0,6%) oraz krwotok trawienny (0,3%); iwabradyna była dobrze tolerowana w badaniu	bd
Sutton 2012 , n=27 <i>World Congress of Cardiology 2012</i>	badanie obserwacyjne	14 miesięcy (średnia)	chorzy z omdleniem wazowagalnym	5 mg/2xd	bd	w badaniu nie wystąpiły ciężkie ZN powodujące przerwanie leczenia
Cozma 2011 , n=129 <i>Venice Arrhythmias 2011</i>	badanie obserwacyjne	6 miesięcy	chorzy z nieadekwatną tachycardią zatokową (16 chorych przyjmowało iwabradynę)	5-7,5 mg/2xd	nie obserwowano zdarzeń niepożądanych, stosowanie iwabradyny jest uważane za bezpieczne	bd

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Haberl 2011 , n=143 <i>Annual Meeting of the Austrian Society of Transplantation 2011</i>	jednośrodkowe badanie retrospektywne	średnio 1,8 roku	chorzy po transplantacji serca	10 mg/d	u 4 chorych (2,7%) wystąpiła bradykardia (nawet podczas stosowania niższej dawki iwabradyny); iwabradynę w badaniu uznano za lek bezpieczny	u 7 chorych (4,8%) przerwano leczenie iwabradyną z powodu ZN ze strony układu żołądkowo-jelitowego
Borbola 2011 , n=21 <i>Europeace 2011</i>	badanie obserwacyjne	bd	chorzy z nieadekwatną tachykardią zatokową (nie podano ilu chorych stosowali iwabradynę)	5-7,5 mg/2xd	leczenie iwabradyną było dobrze tolerowane, ciężkie ZN obserwowano podczas leczenia beta-adrenolitykami	nie obserwowano bradykardii zatokowej prowadzącej do przerwania leczenia
Cherif 2011 , n=1 <i>15th Annual Meeting of the French Society of Pharmacology and Therapeutics, the 78th Annual Meeting of the Society of Physiology, the 32nd Pharmacovigilance Meeting, the 12th APNET Seminar and the 9th CHU CIC Meeting 2011</i>	opis przypadku	2 tygodnie	chora z niewydolnością serca	5 mg/2xd	4 dni po rozpoczęciu leczenia iwabradyną wystąpiły nagły ból głowy, białość i omdlenie; chora zapadła w głęboką śpiączkę, zaś kilka godzin później wystąpił częstoskurcz komorowy i zatrzymanie akcji serca wymagające 5 min resuscytacji; u chorej wystąpił zgon z powodu śmiertelci mózgu	bd
Bushidi 2011 , n=7 <i>The 10th Pan African Society of Cardiology Conference and the Uganda Heart Association</i>	badanie obserwacyjne, seria przypadków	średnio 75 miesięcy	chorzy z tachykardią nadkomorową	5-7,5 mg/2xd	u 1 chorego: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zmęczenie, osłabienie pozycji ciała, zimne dłonie, uczucie płonących dłoni, zaostrzenie astmy u 2 chorych: zaburzenia widzenia	2 chorych przerwało leczenie z powodu ZN
Nony 1998 , n=12	badanie obserwacyjne, seria	pojedyncza dawka	zdrowi uczestnicy	10 mg, 20 mg lub 30 mg	iwabradyna była dobrze tolerowana w 3 badaniach dawek	bd

Iwabradyna (Procoralan®)
 – analiza bezpieczeństwa

Badanie, n	Typ badania	Długość obserwacji	Charakterystyka populacji	Dawka	Zdarzenia niepożądane	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
<i>Meeting of the French Pharmacological Society 1998</i>	przypadków	ka				

5.13 Dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): baza Vigibase

W raporcie wykorzystano dane o działaniach niepożądanych zgłoszonych do bazy działań niepożądanych leków, prowadzonej pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia, tzw. bazy Vigibase.

Dane z bazy Vigibase nie są ogólnodostępne bezpłatnie. Na potrzeby niniejszego raportu producent iwabradyny złożył zamówienie (nr ER078-2011) na raport z bazy Vigibase obejmujący wszystkie zgłoszenia działań niepożądanych iwabradyny, bez względu na stopień nasilenia, rok zgłoszenia oraz państwo pochodzenia. Raport w formie pliku Microsoft Excel obejmował 308 raportów działań niepożądanych zgłoszonych do bazy Vigibase na dzień 01.09.2011.²⁸

Raporty działań niepożądanych składane do bazy Vigibase w wielu przypadkach zawierają jedynie podejrzenia dotyczące działań niepożądanych danego leku, gdyż często niemożliwe jest udowodnienie związku przyczynowo-skutkowego.

Zgłaszalność działań niepożądanych do bazy Vigibase różni się w czasie. Różnice można zaobserwować również pomiędzy zgłaszalnością w poszczególnych państwach. W niektórych krajach przyjmowane są zgłoszenia jedynie od lekarzy, w innych natomiast od szerszego grona pracowników służby zdrowia lub także od producenta leku. Na liczbę raportów zgłaszanych do bazy Vigibase mogą wpływać także czynniki takie jak reklama i zakres stosowania danego leku.

Baza Vigibase nie zawiera informacji o liczbie chorych stosujących dany lek, a więc nie jest możliwe określenie częstości występowania danego działania niepożądanego.

Ze względu na powyższe ograniczenia danych z bazy Vigibase (patrz również 11.4) oraz fakt, że porównanie iwabradyny z innymi lekami może okazać się mylące, w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla innych leków.

5.13.1 Zgłaszalność działań niepożądanych

Tabela 19 przedstawia ogólną charakterystykę zgłoszeń działań niepożądanych iwabradyny do bazy Vigibase.

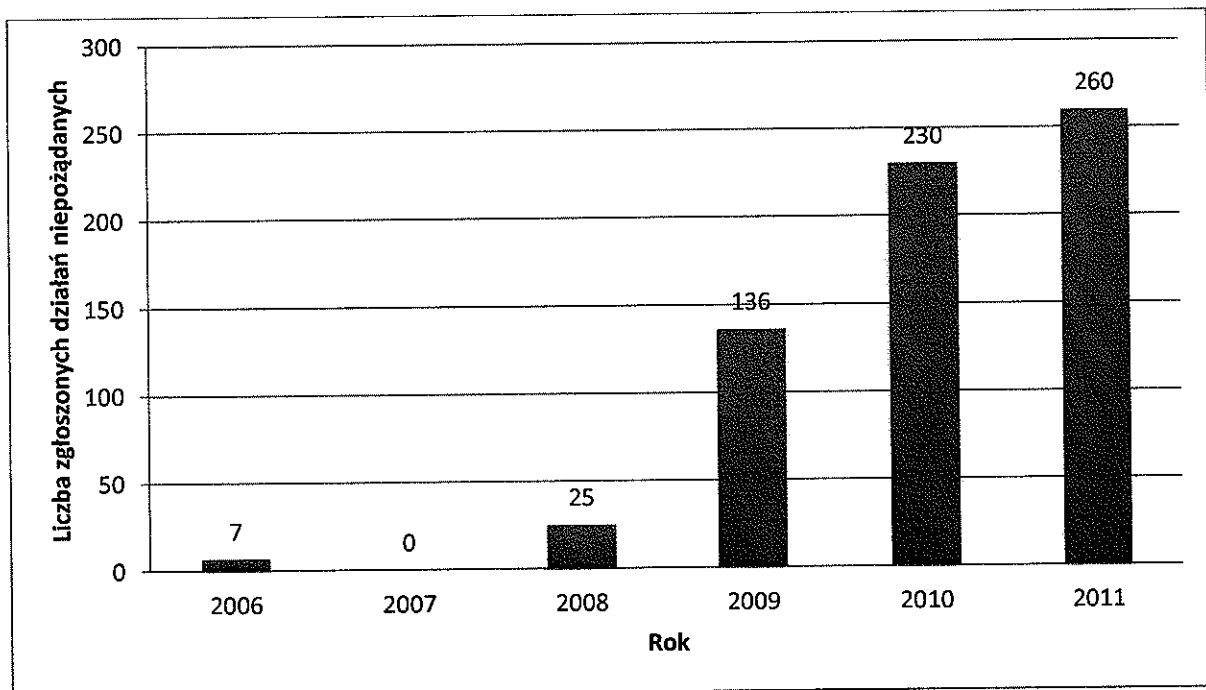
Iwabradyna została dopuszczona do obrotu w 2005 roku. Do dnia 29 lipca 2011 roku do bazy Vigibase zgłoszono ponad 300 raportów dotyczących ok. 200 różnych działań niepożądanych iwabradyny. W tym, 13 działań niepożądanych było zgłoszonych co najmniej 10 razy, natomiast żadne z działań niepożądanych nie było zgłoszone co najmniej 100 razy.

Tabela 19. Liczba zgłoszeń działań niepożądanych iwabradyny do bazy Vigibase.

	Iwabradyna
Liczba państw, z których pochodzi co najmniej jedno zgłoszenie	25
Całkowita liczba zgłoszonych działań niepożądanych	658
Całkowita liczba raportów działań niepożądanych	308
Liczba rodzajów zgłoszonych działań niepożądanych	194
Liczba rodzajów działań niepożądanych z co najmniej 100 zgłoszeniami	0
Liczba rodzajów działań niepożądanych z co najmniej 10 zgłoszeniami	13

Na poniższym wykresie przedstawiono liczbę zgłoszonych do bazy Vigibase działań niepożądanych iwabradyny w poszczególnych latach.

Rysunek 2. Liczba zgłoszonych do bazy Vigibase działań niepożądanych iwabradyny w poszczególnych latach.



5.13.2 Udział poszczególnych układów i narządów

Poniższa tabela przedstawia udział poszczególnych układów i narządów w działaniach niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do bazy Vigibase, natomiast rysunek – układy i narządy o co najmniej 1% udziale wśród zgłoszeń działań niepożądanych.

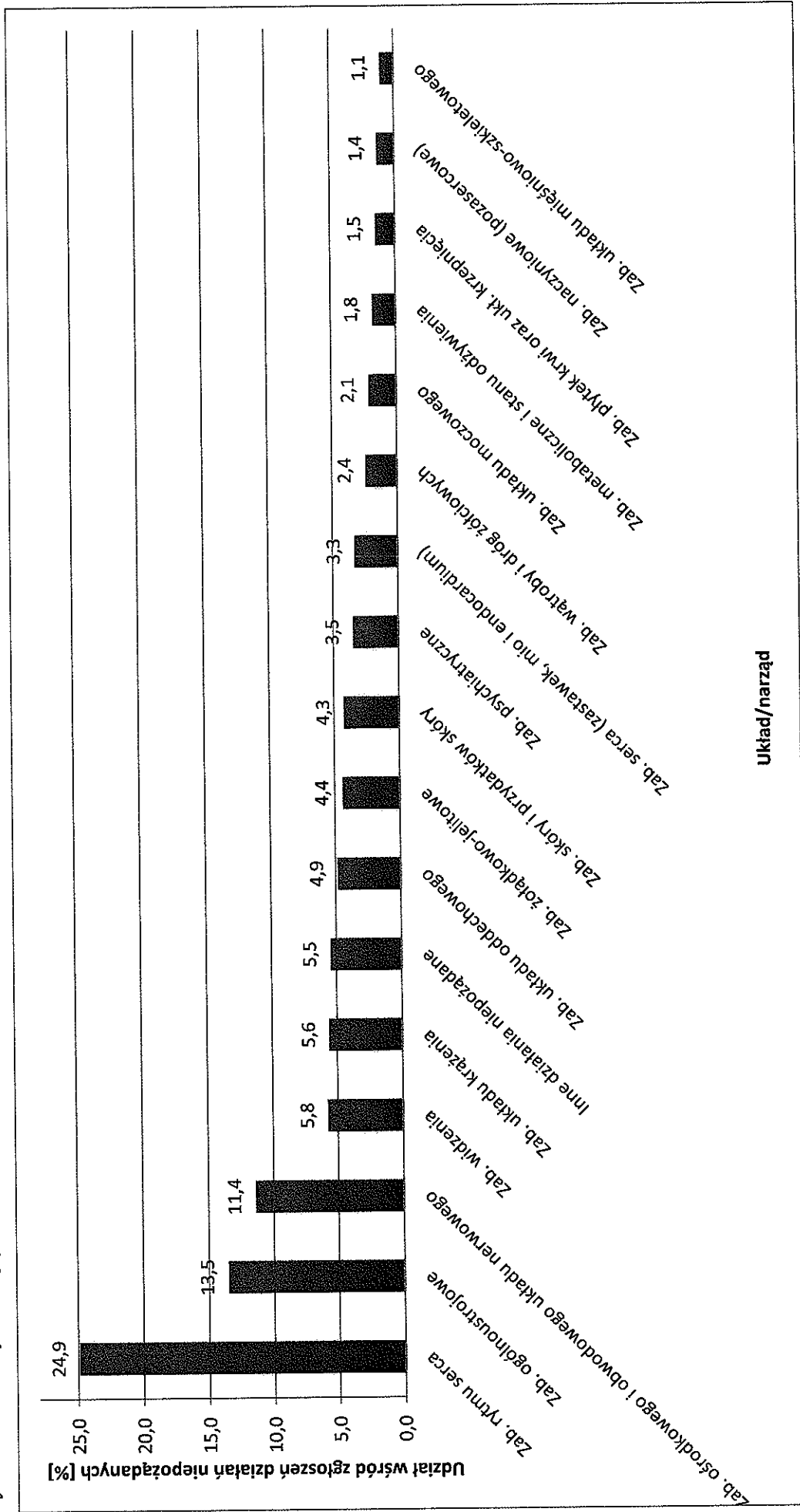
Zgłoszenia działań niepożądanych iwabradyny najczęściej dotyczyły: zaburzeń rytmu serca (24,9%), zaburzeń ogólnoustrojowych (13,5%) oraz zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (11,4%).

Tabela 20. Udział poszczególnych układów i narządów w działaniach niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do bazy działań niepożądanych WHO (Vigibase).

Działanie niepożądane	Iwabradyna	
	n	%
Działania niepożądane w miejscu podania leku	0	0,0
Zaburzenia autonomicznego układu nerwowego	0	0,0
Zab. ogólnoustrojowe	89	13,5
Zab. układu krążenia	37	5,6
Zab. ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego	75	11,4
Zab. kolagenu	1	0,2
Zab. układu endokrynnego	0	0,0
Zab. dt. płodu	3	0,5
Zab. żołądkowo-jelitowe	29	4,4
Zab. słuchu	3	0,5
Zab. rytmu serca	164	24,9
Zab. wątroby i dróg żółciowych	16	2,4
Zab. metaboliczne i stanu odżywienia	12	1,8
Zab. układu mięśniowo-szkieletowego	7	1,1
Zab. serca (zastawek, mio i endocardium)	22	3,3
Zab. wieku noworodkowego i niemowlęcego	0	0,0
Nowotwory	2	0,3
Zab. płytek krwi oraz ukł. krzepnięcia	10	1,5
Zatrucia	0	0,0
Zab. psychiatryczne	23	3,5
Zab. układu czerwono krwinkowego	1	0,2
Zab. dt. reprodukcji u kobiet	1	0,2
Zab. dt. reprodukcji u mężczyzn	1	0,2
Zab. oporu naczyniowego	0	0,0
Zab. układu oddechowego	32	4,9
Inne działania niepożądane	36	5,5
Zab. skóry i przydatków skóry	28	4,3

Działanie niepożądane	Iwabradyna	
	n	%
Zab. dt. pozostałych zmysłów (poza widzeniem i słuchem)	1	0,2
Zab. układu moczowego	14	2,1
Zab. naczyniowe (pozasercowe)	9	1,4
Zab. dt. układu białokrwinkowego	4	0,6
Zab. widzenia	38	5,8

Rysunek 3. Układy i narządy o udziale co najmniej 1% udziału wśród działań niepożądanych zgłoszonych do Vigibase.



5.13.3 Udział poszczególnych działań niepożądanych

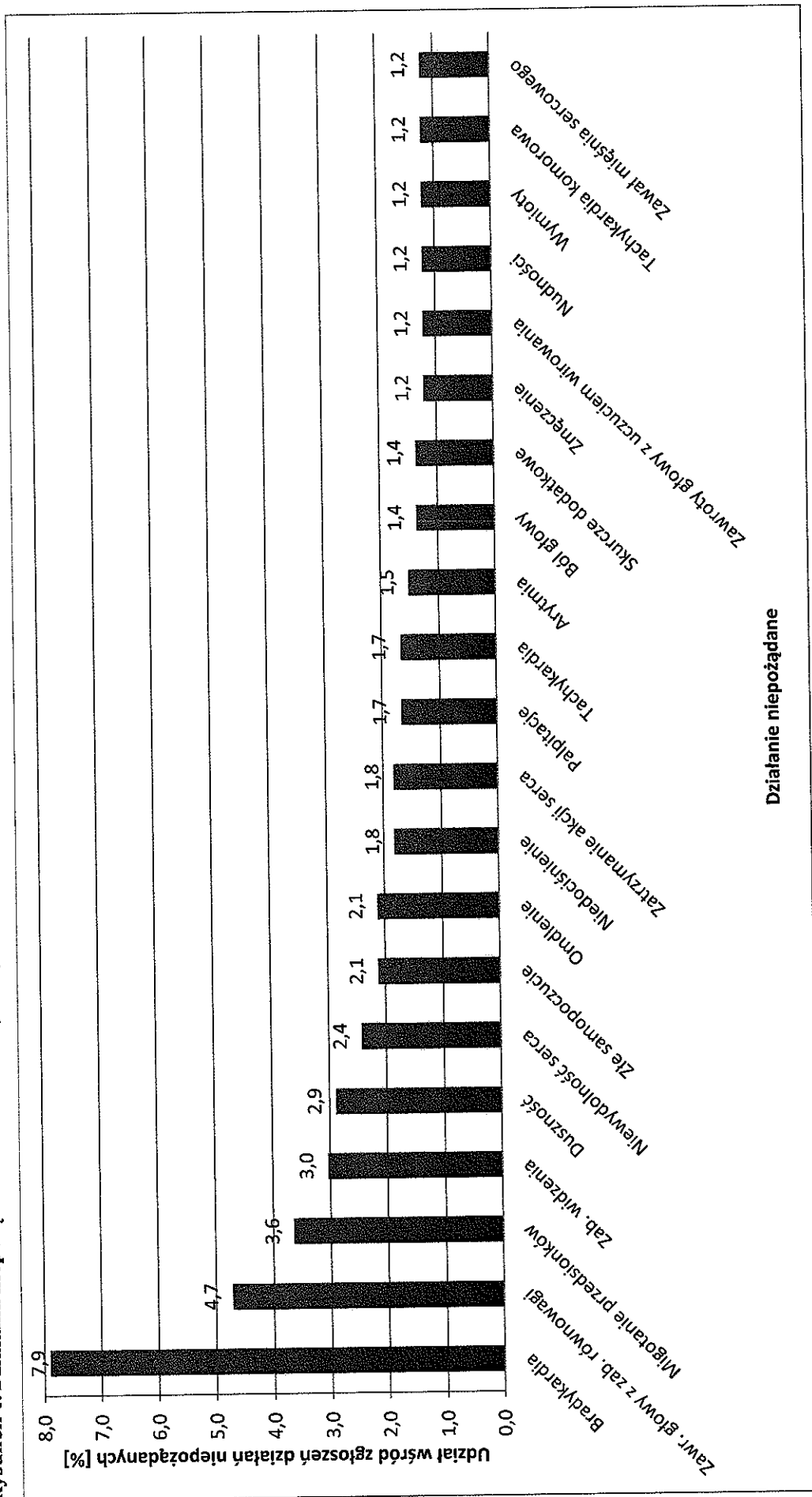
W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane o co najmniej 1% udziale wśród zgłoszeń działań niepożądanych iwabradyny do bazy Vigibase.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bradykardia (7,9%), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (4,7%), migotanie przedsionków (3,6%) i zaburzenia widzenia (3,0%).

Tabela 21. Działania niepożądane o udziale co najmniej 1% wśród działań niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do Vigibase.

Działanie niepożądane	Iwabradyna	
	n	%
Bradykardia	52	7,9
Zawroty głowy z zab. równowagi	31	4,7
Migotanie przedsionków	24	3,6
Zab. widzenia	20	3,0
Duszność	19	2,9
Niewydolność serca	16	2,4
Złe samopoczucie	14	2,1
Omdlenie	14	2,1
Niedociśnienie	12	1,8
Zatrzymanie akcji serca	12	1,8
Palpitacje	11	1,7
Tachykardia	11	1,7
Arytmia	10	1,5
Ból głowy	9	1,4
Skurcze dodatkowe	9	1,4
Zmęczenie	8	1,2
Zawroty głowy z uczuciem wirowania	8	1,2
Nudności	8	1,2
Wymioty	8	1,2
Tachykardia komorowa	8	1,2
Zawał mięśnia sercowego	8	1,2

Rysunek 4. Działania niepożądane o udziale co najmniej 1% wśród działań niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do Vigibase.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Wyniki przeglądu systematycznego bezpieczeństwa iwabradyny

6.1 Analiza ilościowa

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 23 włączonych do analizy ilościowej randomizowanych badań klinicznych. Pozostałe badania (Bescos 2007, Amosova 2011, Ageev 2010, Arutyunov 2010, CARVIVA HF, Portoles 2006a, Ragueneau 1998 oraz 7 badań odnalezionych w dokumentach PSUR) analizowano niezależnie (analiza jakościowa), gdyż ze względu na ich metodykę lub brak raportowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz. Charakterystykę tych badań przedstawiono w rozdziale 5.12.1.2, wyniki przedstawiono – w rozdziale 6.1.

We włączonych do analizy ilościowej randomizowanych badaniach klinicznych bezpieczeństwo terapii oceniano na podstawie zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia.

W badaniach iwabradynę porównywano z placebo, atenololem, metoprololem, amlodypiną oraz propanololem. Wyniki dla poszczególnych porównań przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach. W niniejszej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych dla dawek iwabradyny 2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd, 7,5 mg/2xd, 10 mg/2xd, 15 mg/2xd, 30 mg/2xd, a także pojedynczych dawek 15, 20 i 30 mg oraz dawki 0,25 mg/kg i.v.

Przy przeprowadzaniu metaanaliz dla każdego badania przyjęto największą możliwą dawkę iwabradyny podawaną w danej grupie.

Wszystkie raportowane i analizowane zdarzenia miały charakter zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się w trakcie stosowania badanego leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse events*) lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzeń, które spowodowały zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub wadę wrodzoną (SAE, ang. *serious adverse event*). Oba typy zdarzeń pojawiły się w trakcie stosowania badanego leczenia i są raportowane niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego.

W większości badań analizę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem; ang. *intention-to-treat analysis*). W badaniach BEAUTIFUL, SHIFT i Littler 2002 bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu Parakh 2012 z analizy wykluczono 2 chorych (po jednym z każdej z grup), którzy wycofali zgodę na udział w badaniu.

Badania BEAUTIFUL i SHIFT analizowano jedynie w łącznej populacji chorych pomimo zidentyfikowania wyników badania w różnych subpopulacjach. Nie analizowano wyników badania Borer 2003 w populacji *per-protocol* (chorych leczonych zgodnie z protokołem) przedstawionych w publikacji Fox 2003.

W badaniu Majewski 2012 badano dwie populacje chorych i zdarzenia niepożądane raportowano osobno dla każdej populacji. Z tego względu w analizie wyniki dotyczące populacji chorych z astmą oznaczono jako badanie Majewski 2012a, natomiast wyniki dotyczące populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – jako badanie Majewski 2012b (patrz 11.5.1).

Wyniki pochodzące z 23 randomizowanych badań klinicznych zestawiono w odpowiednich aneksach. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych w badaniach przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* w rozdziale 11.5. Badania oznaczone symbolem „SA” były przeprowadzone w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, symbolem „HF” – w populacji chorych z niewydolnością serca, symbolem „HF+C” – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową symbolem „LV” – w populacji chorych z dysfunkcją lewej komory, symbolem „A” – w populacji chorych z astmą, „COPD” – w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, symbolem „ST” – w populacji chorych ze STEMI, symbolem „D” – w populacji chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą, symbolem „C” – w populacji chorych z chorobą wieńcową skierowanych na koronarografię za pomocą tomografii komputerowej, symbolem „MS” – w populacji chorych ze zwężeniem zastawki dwudzielnej, zaś symbolem „H” – w populacji zdrowych uczestników.

Wyniki metaanaliz przedstawiono osobno dla zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

6.1.1 Iwabradyna vs placebo

6.1.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia

Istotnie statystycznie większą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych łącznie** oraz **zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia** w grupie iwabradyny niż w grupie placebo obserwowano jedynie dla dawki 7,5 mg/2xd (odpowiednio: RR=1,03 [95%CI: 1,01; 1,06], p=0,003; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,003; NNH_{14,2 mies.}=47 [95%CI: 28; 140] oraz RR=1,15 [95%CI: 1,02; 1,30], p=0,02; RD=0,02 [95%CI: 0,002; 0,03], p=0,02; NNH_{13,5 mies.}=57 [95%CI: 31; 413]).

W grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: **bradykardia powodująca przerwanie leczenia** (RR=6,40 [95%CI: 4,40; 9,31], p<0,00001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,0008; NNH_{15,3 mies.}=53 [95%CI: 45; 64]) oraz **objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia** (RR=3,08

[95%CI: 1,46; 6,53], p=0,003; RD=0,003 [95%CI: 0,001; 0,01], p=0,002; NNH_{19 mies.}=289 [95%CI: 177; 782]).

Dla parametru RD dotyczącego bradykardii powodującej przerwanie leczenia z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 27. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia.

Dawka/ zdarze- nie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	P	NNH [95%CI]
ZN łącznie							
IVA 5 mg	1	232/252	1,19 [0,94; 1,49]	ns	0,06 [-0,02; 0,15]	ns	na
IVA 7,5 mg	4	8993/8982	1,03 [1,01; 1,06]	0,003	0,02 [0,01; 0,03]	0,003	47 [28; 140]
IVA 30 mg#	1	9/9	5,00 [0,27; 91,52]	ns	0,22 [-0,08; 0,52]	ns	na
ZN powodujące przerwanie leczenia							
IVA 2,5 mg	1	90/91	1,01 [0,06; 15,92]	ns	0,0001 [-0,03; 0,03]	ns	na
IVA 5 mg	1	91/91	4,00 [0,46; 35,10]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
IVA 7,5 mg	2	3681/3700	1,15 [1,02; 1,30]	0,02	0,02 [0,002; 0,03]	0,02	57 [31; 413]
IVA 10 mg	1	88/91	2,07 [0,19; 22,40]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Bradykardia powodująca przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	3	9158/9130	6,40 [4,40; 9,31]	<0,00001	0,02 [0,01; 0,03] *	0,0008*	53 [45; 64]
Objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	3,08 [1,46; 6,53]	0,003	0,003 [0,001; 0,01]	0,002	289 [177; 782]
Dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	449/440	2,94 [0,31; 28,15]	ns	0,004 [-0,004; 0,01]	ns	na
Niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	0,86 [0,63; 1,18]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	1,21 [0,94; 1,54]	ns	0,01 [-0,002; 0,02]	ns	na
Fosfeny powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	2,35 [0,61; 9,09]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
Niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	1,01 [0,06; 16,12]	ns	0,0003 [-0,001; 0,001]	ns	na

#pojedyncza dawka iwabradyny; *wyniki w modelu efektów losowych

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy forest plot przedstawiono w aneksie 11.5.1.



6.1.1.2 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów

Spośród zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów ocenianych we włączonych do analizy badaniach istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd niż w grupie placebo występowały: **zaburzenia serca** (RR=1,16 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0004; RD=0,03 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,0004; NNH_{19 mies.}=39 [95%CI: 25; 89]), **badania diagnostyczne** (RR=1,15 [95%CI: 1,03; 1,28], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,003; 0,03], p=0,01; NNH_{19 mies.}=65 [95%CI: 37; 289]), **zaburzenia oka** (RR=2,06 [95%CI: 1,74; 2,44], p<0,00001; RD=0,04 [95%CI: 0,03; 0,04], p<0,00001; NNH_{19 mies.}=27 [95%CI: 22; 35]) oraz **zaburzenia nerek i dróg moczowych** (RR=1,21 [95%CI: 1,03; 1,43], p=0,02; RD=0,01 [95%CI: 0,001; 0,02], p=0,02; NNH_{19 mies.}=103 [95%CI: 55; 697]).

Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów były porównywalne w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo.

Tabela 28. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. ZN z poszczególnych układów.

Dawka/zdarzenie niepożądane	Liczba ba- N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia serca						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,16 [1,07; 1,27]	0,0004	0,03 [0,01; 0,04]	0,0004	39 [25; 89]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	0,99 [0,91; 1,08]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na
Badania diagnostyczne						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,15 [1,03; 1,28]	0,01	0,02 [0,003; 0,03]	0,01	65 [37; 289]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,03 [0,92; 1,14]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,02 [0,91; 1,14]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia naczyniowe						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,02 [0,91; 1,15]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia żołądka i jelit						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	0,97 [0,87; 1,10]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oka						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	2,06 [1,74; 2,44]	<0,00001	0,04 [0,03; 0,04]	<0,00001	27 [22; 35]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,10 [0,95; 1,27]	ns	0,01 [-0,003; 0,01]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	0,94 [0,81; 1,09]	ns	-0,004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,21 [1,03; 1,43]	0,02	0,01 [0,001; 0,02]	0,02	103 [55; 697]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
IWA 7,5 mg	1 5477/5430	1,08 [0,88; 1,33]	ns	0,003 [-0,004; 0,01]	ns	na
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone						

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba ba- dań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,93 [0,75; 1,14]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,88 [0,72; 1,09]	ns	-0,004 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zaburzenia psychiczne							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	1,18 [0,94; 1,47]	ns	0,004 [-0,002; 0,01]	ns	na
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,98 [0,79; 1,23]	ns	-0,0004 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	1,04 [0,83; 1,32]	ns	0,001 [-0,005; 0,01]	ns	na
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,91 [0,70; 1,17]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,79 [0,61; 1,03]	0,08	-0,005 [-0,01; 0,0005]	0,08	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy forest plot przedstawiono w aneksie 11.5.1.

6.1.1.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Iwabradyna we wszystkich uwzględnionych dawkach istotnie statystycznie częściej w porównaniu z placebo powodowała występowanie **zaburzeń widzenia** (dla dawki 5 mg/2xd RR=2,90 [95%CI: 1,38; 6,10], p=0,005; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,003; NNH_{3 mies.}=14 [95%CI: 8; 44]; dla dawki 7,5 mg/2xd RR=5,70 [95%CI: 2,92; 11,14], p<0,00001; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,21], p<0,00001; NNH_{3 mies.}=6 [95%CI: 4; 9]).

Istotnie statystycznie większą częstość występowania **objawów związanych ze wzrokiem** w grupie iwabradyny niż w grupie placebo obserwowano jedynie dla dawek 10 mg/2xd i 15 mg/2xd (odpowiednio RR=16,36 [95%CI: 2,23; 119,92], p=0,006; RD=0,15 [95%CI: 0,08; 0,23], p<0,0001; NNH_{1,7 mies.}=6 [95%CI: 4; 12] oraz RR=20,00 [95%CI: 1,30; 307,80], p=0,03; RD=0,63 [95%CI: 0,49; 0,76], p<0,00001; NNH_{15 dni=1} [95%CI: 1; 2]).

Częstość występowania **bradykardii** była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd niż w grupie placebo (RR=6,48 [95%CI: 3,36; 12,50], p<0,00001; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p=0,0001; NNH_{15,3 mies.}=10 [95%CI: 9; 11]) oraz porównywalna w grupach iwabradyny 5 mg/2xd i placebo.

W grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały: **fosfeny** (RR=4,69 [95%CI: 2,93; 7,49], p<0,00001; RD=0,02 [95%CI: 0,02; 0,03], p<0,00001; NNH_{13,5 mies.}=47 [95%CI: 37; 65]), **migotanie przedsionków** (RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH_{22,9 mies.}=56 [95%CI: 31; 246]) oraz **niewyraźne widzenie** (RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,05; RD=0,003 [95%CI: 0,0002; 0,01], p=0,04; NNH_{22,9 mies.}=321 [95%CI: 164; 6425]).

W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd występowała niewydolność serca.

Dla bradykardii w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd porównywanej z placebo z powodu dużej heterogeniczności (I²>70%) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.1.

Tabela 29. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Dawka/zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Bradykardia							
IVA 5 mg	1	63/60	0,19 [0,01; 3,89]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na
IVA 7,5 mg*	3	9158/9130	6,48 [3,36; 12,50]	<0,00001	0,08 [0,04; 0,12]	0,0001	10 [9; 11]
Fosfeny							
IVA 7,5 mg	2	3681/3700	4,69 [2,93; 7,49]	<0,00001	0,02 [0,02; 0,03]	<0,00001	47 [37; 65]
Zaburzenia widzenia							
IVA 5 mg	1	232/252	2,90 [1,38; 6,10]	0,005	0,07 [0,02; 0,11]	0,003	14 [8; 44]
IVA 7,5 mg	2	274/282	5,70 [2,92; 11,14]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,21]	<0,00001	6 [4; 9]
Obrzęk kończyn dolnych							
IVA 5 mg	1	232/252	1,74 [0,93; 3,23]	0,08	0,04 [-0,005; 0,09]	0,08	na
IVA 7,5 mg	1	244/252	1,65 [0,89; 3,07]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
Dodatkowe skurcze komorowe							
IVA 5 mg	1	232/252	1,90 [0,56; 6,41]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
IVA 7,5 mg	1	244/252	2,84 [0,92; 8,80]	0,07	0,03 [-0,001; 0,06]	0,06	na
Niewydolność serca							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	0,87 [0,80; 0,94]	0,0004	-0,04 [-0,06; -0,02]	0,0004	na
Migotanie przedsionków							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	1,23 [1,05; 1,44]	0,01	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	56 [31; 246]
Niewyraźne widzenie							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	2,45 [1,02; 5,90]	0,05	0,003 [0,0002; 0,01]	0,04	321 [164; 6425]
Objawy związane ze wzrokiem							
IVA 2,5 mg	1	90/91	3,03 [0,13; 73,48]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	na	na
IVA 5 mg	1	91/91	3,00 [0,12; 72,69]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
IVA 7,5 mg	1	20/20	5,00 [0,26; 98,00]	ns	0,10 [-0,05; 0,25]	ns	na
IVA 10 mg	2	98/101	16,36 [2,23; 119,92]	0,006	0,15 [0,08; 0,23]	<0,0001	6 [4; 12]

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba ba- dań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
IVA 15 mg	1	75/15	20,00 [1,30; 307,80]	0,03	0,63 [0,49; 0,76]	<0,00001	1 [1; 2]
Efekt stroboskopowy							
IVA 5 mg	1	63/60	6,67 [0,35; 126,50]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
Nudności							
IVA 7,5 mg	1	40/40	1,00 [0,15; 6,85]	ns	0,00 [-0,10; 0,10]	ns	na
IVA 10 mg	1	10/10	3,00 [0,14; 65,90]	ns	0,10 [-0,14; 0,34]	ns	na
Wymioty							
IVA 10 mg	1	10/10	0,33 [0,02; 7,32]	ns	-0,10 [-0,34; 0,14]	ns	na
Ból głowy							
IVA 7,5 mg	1	40/40	0,43 [0,07; 2,75]	ns	-0,05 [-0,16; 0,06]	ns	na
IVA 10 mg	1	10/10	1,00 [0,07; 13,87]	ns	0,00 [-0,26; 0,26]	ns	na
Ból brzucha							
IVA 10 mg	1	10/10	3,00 [0,14; 65,90]	ns	0,10 [-0,14; 0,34]	ns	na
Ból w klatce piersiowej							
IVA 7,5 mg	1	20/20	0,33 [0,01; 7,72]	ns	-0,05 [-0,18; 0,08]	ns	na
IVA 10 mg	1	10/10	0,33 [0,02; 7,32]	ns	-0,10 [-0,34; 0,14]	ns	na
Bóle nóg							
IVA 10 mg	1	10/10	3,00 [0,14; 65,90]	ns	0,10 [-0,14; 0,34]	ns	na
Zmęczenie							
IVA 7,5 mg	1	20/20	3,00 [0,13; 69,52]	ns	0,05 [-0,08; 0,18]	ns	na
IVA 10 mg	1	10/10	3,00 [0,14; 65,90]	ns	0,10 [-0,14; 0,34]	ns	na
Ból stawów							
IVA 20 mg#	1	11/11	3,00 [0,14; 66,53]	ns	0,09 [-0,13; 0,31]	ns	na
Artretyzm							
IVA 20 mg#	1	11/11	3,00 [0,14; 66,53]	ns	0,09 [-0,13; 0,31]	ns	na
Zawroty głowy z zab. równowagi							
IVA 7,5 mg	1	40/40	1,00 [0,15; 6,85]	ns	0,00 [-0,10; 0,10]	ns	na

*wyniki w modelu efektów losowych; # pojedyncza dawka iwabradyny.

6.1.1.4 Zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Częstości występowania zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo. Zgony z powodu niewydolności serca występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny (RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,00], 0,02; NNH_{22,9 mies.}=na).

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 30. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Zgony i ciężkie ZN łącznie.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny							
IVA 7,5 mg	6	9465/9449	0,98 [0,90; 1,06]	ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych							
IVA 7,5 mg	2	8720/8702	0,99 [0,91; 1,08]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zgony z przyczyn sercowych							
IVA 7,5 mg	1	5479/5438	0,89 [0,71; 1,12]	ns	-0,003 [-0,01; 0,003]	ns	na
Zgony z powodu niewydolności serca							
IVA 7,5 mg	1	3241/3264	0,75 [0,59; 0,96]	0,02	-0,01 [-0,02; -0,00]	0,02	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA 7,5 mg	4	9402/9382	0,96 [0,92; 1,01]	0,09	-0,01 [-0,02; 0,002]	0,09	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.1.

6.1.1.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów

W grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo obserwowano występowanie **ciężkich zaburzeń psychicznych** (RR=3,37 [95%CI: 1,24; 9,13], p=0,02; RD=0,002 [95%CI: 0,001; 0,004], p=0,01; NNH_{19 mies.}=458 [95%CI: 258; 1986]).

W grupie placebo istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd występowały ciężkie zaburzenia układu nerwowego, ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz ciężkie zaburzenia układu rozrodczego i piersi.

Częstości występowania pozostałych ocenianych ciężkich zdarzeń niepożądanych z poszczególnych układów były zbliżone w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i placebo.

Dla parametru RD dotyczącego ciężkich zaburzeń serca z powodu dużej heterogeniczności ($I^2 > 70\%$) zastosowano model efektów losowych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników. Dla pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 31. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów.

Dawka/ zdarzenie niepożą- dane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia serca							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,96 [0,89; 1,02]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]*	ns*	na
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,98 [0,86; 1,11]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,96 [0,66; 1,38]	ns	-0,0005 [-0,004; 0,003]	ns	na
Zaburzenia układu nerwowego							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,84 [0,73; 0,97]	0,02	-0,01 [-0,01; -0,001]	0,01	na
Zaburzenia naczyniowe							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	1,01 [0,78; 1,30]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia żołądka i jelit							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,999 [0,83; 1,21]	ns	-0,00002 [-0,005; 0,005]	ns	na
Zaburzenia oka							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	1,56 [0,94; 2,58]	0,08	0,002 [-0,0002; 0,003]	0,08	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	1,17 [0,79; 1,73]	ns	0,001 [-0,002; 0,005]	ns	na
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,80 [0,66; 0,97]	0,02	-0,01 [-0,01; -0,001]	0,02	na
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	1,24 [0,95; 1,63]	ns	0,003 [-0,001; 0,01]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	1,16 [0,82; 1,63]	ns	0,002 [-0,002; 0,01]	ns	na
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,96 [0,78; 1,17]	ns	-0,001 [-0,01; 0,003]	ns	na
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,58 [0,27; 1,27]	ns	-0,001 [-0,003; 0,001]	ns	na
Zaburzenia psychiczne							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	3,37 [1,24; 9,13]	0,02	0,002 [0,001; 0,004]	0,01	458 [258; 1986]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,93 [0,79; 1,10]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,87 [0,48; 1,56]	ns	-0,001 [-0,003; 0,002]	ns	na
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
IVA 7,5 mg	1	3232/3260	0,75 [0,46; 1,21]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
IVA 7,5 mg	1	5477/5430	0,42 [0,19; 0,93]	0,03	-0,002 [-0,004; -0,0003]	0,03	na
Zabiegi i procedury medyczne							
IVA 7,5 mg	2	8709/8690	0,87 [0,71; 1,07]	ns	-0,003 [-0,01; 0,001]	ns	na

*wyniki w modelu efektów losowych

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.1.

6.1.1.6 Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane

Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i placebo zarówno dla dawki iwabradyny 5 mg/2xd, jak i 7,5 mg/2xd.

Tabela 32. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Poszczególne ciężkie ZN.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka niestabilna dławica piersiowa							
IVA 5 mg	1	232/252	0,36 [0,01; 8,84]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
IVA 7,5 mg	1	244/252	3,10 [0,32; 29,58]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ciężki zawał mięśnia sercowego							
IVA 5 mg	1	232/252	3,26 [0,13; 79,57]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
IVA 7,5 mg	1	244/252	5,16 [0,25; 107,00]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Ciężki arteriogram naczyń wieńcowych							
IVA 5 mg	1	232/252	2,53 [0,66; 9,69]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
IVA 7,5 mg	1	244/252	1,03 [0,21; 5,07]	ns	0,0004 [-0,02; 0,02]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.1.

6.1.2 Iwabradyna vs atenolol

6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia

Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych łącznie** była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny 10 mg/2xd niż w grupie atenololu (RR=1,16 [95%CI: 1,01; 1,34], p=0,04; RD=0,11 [95%CI: 0,01; 0,22], p=0,03; NNH_{32 tyg.}=9 [95%CI: 5; 85]).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i atenololu, zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd.

Częstości występowania zaburzeń serca powodujących przerwanie leczenia były zbliżone w grupach iwabradyny 10 mg/2xd i atenololu.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były porównywalne w grupach iwabradyny 10 mg/2xd i atenololu.

Dla wymienionych punktów końcowych nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 33. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.

Dawka/ zdarzenie niepożąda- ne	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA 10 mg	1	212/104	1,16 [1,01; 1,34]	0,04	0,11 [0,01; 0,22]	0,03	9 [5; 85]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	315/307	1,61 [0,90; 2,87]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
IVA 10 mg	2	529/411	1,47 [0,96; 2,24]	0,08	0,03 [-0,003; 0,07]	0,07	na
Zaburzenia serca powodujące przerwanie leczenia							
IVA 10 mg	1	212/104	2,29 [0,67; 7,79]	ns	0,04 [-0,01; 0,08]	ns	na
Objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	315/307	4,87 [0,23; 101,10]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
IVA 10 mg	2	529/411	2,73 [0,73; 10,22]	ns	0,01 [-0,002; 0,03]	0,09	na
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
IVA 10 mg	1	212/104	0,94 [0,67; 1,31]	ns	-0,02 [-0,13; 0,09]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.2.

6.1.2.2 Zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów

Zaburzenia oka oraz **zaburzenia naczyniowe** występowały istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny 10 mg/2xd niż w grupie atenololu (odpowiednio: RR=2,02 [95%CI: 1,41; 2,89], p=0,0001; RD=0,25 [95%CI: 0,15; 0,36], p<0,00001; NNH_{12 mies.}=4 [95%CI: 3; 7] oraz RR=2,07 [95%CI: 1,04; 4,12], p=0,04; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,17], p=0,02; NNH_{12 mies.}=11 [95%CI: 6; 56]).

Częstości występowania zaburzeń serca były zbliżone w grupach iwabradyny 10 mg/2xd i atenololu.

Tabela 34. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN z poszczególnych układów.

Dawka/ zdarzenie niepożąda- ne	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka							
IVA 10 mg	1	212/104	2,02 [1,41; 2,89]	0,0001	0,25 [0,15; 0,36]	<0,00001	4 [3; 7]
Zaburzenia naczyniowe							
IVA 10 mg	1	212/104	2,07 [1,04; 4,12]	0,04	0,09 [0,02; 0,17]	0,02	11 [6; 56]
Zaburzenia serca							
IVA 10 mg	1	212/104	1,03 [0,70; 1,52]	ns	0,01 [-0,10; 0,11]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.2.

6.1.2.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Objawy związane ze wzrokiem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny 10 mg/2xd niż w grupie atenololu (RR=3,07 [95%CI: 1,88; 5,03], p<0,00001; RD=0,30 [95%CI: 0,20; 0,39], p<0,00001; NNH_{12 mies.}=4 [95%CI: 3; 5]).

Częstości występowania **niedociśnienia**, **grypy** i **niedokrwienia mięśnia sercowego** były istotnie statystycznie większe w grupie iwabradyny 10 mg/2xd w porównaniu do grupy przyjmujących atenolol (odpowiednio: RR=17,25 [95%CI: 1,05; 284,12], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,12], p<0,0001; NNH_{12 mies.}=13 [95%CI: 9; 25]; RR=3,43 [95%CI: 0,80; 14,83], p=0,10 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,05 [95%CI: 0,004; 0,09], p=0,03; NNH_{12 mies.}=22 [95%CI: 12; 238]; RR=4,91 [95%CI: 0,64; 37,81], p=ns; RD=0,04 [95%CI: 0,003; 0,07], p=0,03; NNH_{12 mies.}=27 [95%CI: 14; 294]).

Częstość występowania **bólu głowy** była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny niż w grupie atenololu jedynie dla dawki iwabradyny 10 mg/2xd (RR=1,93 [95%CI: 0,99; 3,73], p=0,05 – wynik nieistotny statystycznie; RD=0,03 [95%CI: 0,001; 0,05], p=0,04; NNH_{32 tyg.}=38 [95%CI: 19; 937]).

Bradykardia zatokowa występowała z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i atenololu, zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd.

Niekontrolowane ciśnienie krwi oraz obrzęk kończyn dolnych występowały ze zbliżoną częstością w grupie iwabradyny 10 mg/2xd i atenololu.

Fosfeny występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 5 mg/2xd i atenololu 50 mg/d.

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 35. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN z poszczególnych układów.

Dawka/ zdarzenie niepożąda- ne	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	P	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Objawy związane ze wzrokiem							
IVA 10 mg	1	212/104	3,07 [1,88; 5,03]	<0,00001	0,30 [0,20; 0,39]	<0,00001	4 [3; 5]
Fosfeny							
IVA 5 mg	1	48/48	5,00 [0,25; 101,48]	Ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns	na
Bradykardia zatokowa							
IVA 7,5 mg	1	315/307	0,52 [0,21; 1,30]	Ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
IVA 10 mg	2	529/411	1,36 [0,81; 2,28]	Ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Niedociśnienie							
IVA 10 mg	1	212/104	17,25 [1,05; 284,12]	0,05	0,08 [0,04; 0,12]	<0,0001	13 [9; 25]
Ból głowy							
IVA 7,5 mg	1	315/307	1,56 [0,52; 4,71]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
IVA 10 mg	2	529/411	1,93 [0,99; 3,73]	0,05	0,03 [0,001; 0,05]	0,04	38 [19; 937]
Grypa							
IVA 10 mg	1	212/104	3,43 [0,80; 14,83]	0,10	0,05 [0,004; 0,09]	0,03	22 [12; 238]
Niekontrolowane ciśnienie krwi							
IVA 10 mg	1	212/104	1,96 [0,57; 6,80]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
Niedokrwienie mięśnia sercowego							
IVA 10 mg	1	212/104	4,91 [0,64; 37,81]	ns	0,04 [0,003; 0,07]	0,03	27 [14; 294]
Obrzęk kończyn dolnych							
IVA 10 mg	1	212/104	4,42 [0,57; 34,39]	ns	0,03 [-0,0002; 0,07]	0,05	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.2.

6.1.2.4 Zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane

Zgony występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i atenololu zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd.

Częstości występowania poważnych objawów związanych ze wzrokiem były zbliżone w grupach iwabradyny 10 mg/2xd i atenololu.

Tabela 36. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. Zgony i ciężkie ZN.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony							
IVA 7,5 mg	1	315/307	1,95 [0,18; 21,39]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
IVA 10 mg	1	317/307	2,91 [0,30; 27,78]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Poważne objawy związane ze wzrokiem							
IVA 10 mg	1	212/104	2,94 [0,36; 24,13]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.2.

6.1.3 Iwabradyna vs metoprolol

6.1.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg i metoprololu 100 mg.

Tabela 37. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol. ZN łącznie.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA 7,5 mg	1	79/76	0,96 [0,14; 6,66]	ns	-0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na

Zestawienie wyników z badania klinicznego oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.3.

6.1.3.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania fotopsji były zbliżone w grupach iwabradyny 15 mg i metoprololu 50 mg.

Tabela 38. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol. Fotopsja.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Fotopsja							
IVA 15 mg*	1	60/60	9,00 [0,50; 163,58]	ns	0,07 [-0,003; 0,14]	0,06	na

* pojedyncze podanie leku.

Zestawienie wyników z badania klinicznego oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.3.

6.1.4 Iwabradyna vs amlodypina

6.1.4.1 Zdarzenia niepożądane łącznie i powodujące przerwanie leczenia

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny 7,5 mg/2xd niż w grupie amlodypiny (RR=1,27 [95%CI: 1,08; 1,49], p=0,004; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,17], p=0,004; NNH_{3 mies.}=10 [95%CI: 6; 31]) oraz istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny 10 mg/2xd niż w grupie amlodypiny (RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,70], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,24], p<0,00001; NNH_{3 mies.}=6 [95%CI: 5; 10]).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, objawów związanych ze wzrokiem powodujących przerwanie leczenia, bradykardii zatokowej powodującej przerwanie leczenia oraz obrzęku obwodowego powodującego przerwanie leczenia były porównywalne w grupach iwabradyny i amlodypiny, zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd.

Tabela 39. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA 7,5 mg	1	400/404	1,27 [1,08; 1,49]	0,004	0,10 [0,03; 0,17]	0,004	10 [6; 31]
IVA 10 mg	1	391/404	1,45 [1,25; 1,70]	<0,00001	0,17 [0,10; 0,24]	<0,00001	6 [5; 10]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	400/404	1,44 [0,84; 2,48]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
IVA 10 mg	1	391/404	1,18 [0,67; 2,09]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	400/404	9,09 [0,49; 168,28]	ns	0,01 [-0,001; 0,02]	0,07	na
IVA 10 mg	1	391/404	5,17 [0,25; 107,26]	ns	0,01 [-0,004; 0,01]	ns	na
Bradykardia zatokowa powodująca przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	400/404	5,05 [0,24; 104,86]	ns	0,005 [-0,003; 0,01]	ns	na
IVA 10 mg	1	391/404	3,10 [0,13; 75,86]	ns	0,003 [-0,004; 0,01]	ns	na
Obrzęk obwodowy powodujący przerwanie leczenia							
IVA 7,5 mg	1	400/404	0,08 [0,004; 1,37]	0,08	-0,01 [-0,03; -0,00]	0,02	na
IVA 10 mg	1	391/404	0,08 [0,004; 1,41]	0,08	-0,01 [-0,03; -0,00]	0,02	na

Zestawienie wyników z badania klinicznego oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.3.2.

6.1.4.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Objawy związane ze wzrokiem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie przyjmujących amlodypinę, zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd (odpowiednio: RR=2,92 [95%CI: 1,74; 4,90], p<0,0001; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,0001; NNH_{3 mies.}=12 [95%CI: 9; 22] oraz RR=5,63 [95%CI: 3,47; 9,12], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,16; 0,25], p<0,00001; NNH_{3 mies.}=5 [95%CI: 4; 7]);

Częstości występowania **bradykardii zatokowej** były istotnie statystycznie większe w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd oraz iwabradyny 10 mg/2xd w porównaniu do grupy amlodypiny (odpowiednio: RR=3,75 [95%CI: 1,65; 8,54], p=0,002; RD=0,05 [95%CI: 0,02; 0,07], p=0,0006; NNH_{3 mies.}=21 [95%CI: 14; 50] oraz RR=6,05 [95%CI: 2,75; 13,33], p<0,00001; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{3 mies.}=12 [95%CI: 9; 19]).

Obrzęk obwodowy oraz dodatkowe skurcze komorowe występowały ze zbliżoną częstością w grupach iwabradyny (7,5 mg/2xd i 10 mg/2xd) i amlodypiny.

Tabela 40. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. Poszczególne ZN.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Objawy związane ze wzrokiem							
IVA 7,5 mg	1	400/404	2,92 [1,74; 4,90]	<0,0001	0,09 [0,05; 0,12]	<0,0001	12 [9; 22]
IVA 10 mg	1	391/404	5,63 [3,47; 9,12]	<0,00001	0,21 [0,16; 0,25]	<0,00001	5 [4; 7]
Obrzęk obwodowy							
IVA 7,5 mg	1	400/404	0,09 [0,03; 0,31]	<0,0001	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,00001	na
IVA 10 mg	1	391/404	0,16 [0,06; 0,41]	0,0001	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,00001	na
Bradykardia zatokowa							
IVA 7,5 mg	1	400/404	3,75 [1,65; 8,54]	0,002	0,05 [0,02; 0,07]	0,0006	21 [14; 50]
IVA 10 mg	1	391/404	6,05 [2,75; 13,33]	<0,00001	0,09 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [9; 19]
Dodatkowe skurcze komorowe							
IVA 7,5 mg	1	400/404	1,65 [0,79; 3,45]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
IVA 10 mg	1	391/404	1,50 [0,71; 3,20]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.3.2.

6.1.4.3 Zgony

Częstości występowania zgonów były porównywalne w grupach iwabradyny i amlodypiny zarówno dla dawki iwabradyny 7,5 mg/2xd, jak i 10 mg/2xd.

Tabela 41. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. Zgony.

Dawka/ zdarzenie niepożąda- ne	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
IVA 7,5 mg	1	400/404	2,02 [0,37; 10,97]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
IVA 10 mg	1	391/404	1,55 [0,26; 9,23]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 11.5.3.2.

6.1.5 Iwabradyna vs propranolol

Bezpieczeństwo iwabradyny w porównaniu do propranololu oceniano w jednym badaniu typu *crossover* (Joannides 2006).

Zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej podczas przyjmowania propranololu niż podczas przyjmowania iwabradyny (RR=0,33 [95%CI: 0,09; 1,23], p=0,10 – wynik nieistotny statystycznie; RD=-0,44 [95%CI: -0,86; -0,03], p=0,03; NNH=na).

Ogólne złe samopoczucie występowało z porównywalną częstością podczas przyjmowania propranololu i podczas przyjmowania iwabradyny.

Tabela 42. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol. Zdarzenia niepożądane.

Dawka/ zdarzenie niepożąda- ne	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA 30 mg#	1	9/9	0,33 [0,09; 1,23]	0,10	-0,44 [-0,86; -0,03]	0,03	na
Ogólne złe samopoczucie (nudności, niedociśnienie, bradykardia)							
IVA 30 mg#	1	9/9	0,25 [0,03; 1,82]	ns	-0,33 [-0,72; 0,05]	0,09	na

#pojedyncza dawka iwabradyny

Zestawienie wyników z badania klinicznego oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 1.1.1.

6.1.6 Wlew dożylny iwabradyny vs placebo

Odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne (Manz 2003 i CL3-078), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pojedynczego wlewu dożylnego iwabradyny. Średnia dawka iwabradyny w badaniu Manz 2003 wynosiła 16,7 mg, natomiast w badaniu CL3-078 iwabradynę stosowano w dawce 10-15 mg.

W grupie iwabradyny i.v. istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały **zdarzenia niepożądane łącznie** (RR=2,67 [95%CI: 1,41; 5,04], p=0,003; RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,19], p=0,0001; NNH_{24 godz.}=7 [95%CI: 5; 16]), **zaburzenia oka** (RR=20,23 [95%CI: 1,24; 331,06], p=0,04; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,12], p<0,00001; NNH_{24 godz.}=12 [95%CI: 8; 21]) i **fosfeny** (RR=17,40 [95%CI: 1,06; 286,35], p=0,05; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,11], p<0,0001; NNH_{24 godz.}=14 [95%CI: 9; 26]).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz ból głowy występowały z porównywalną częstością w grupie iwabradyny i.v. i placebo.

Nie wykazano istotnej heterogeniczności. Wyniki badań są spójne z wynikami metaanaliz.

Tabela 43. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo. Zdarzenia niepożądane.

Dawka/ zdarzenie niepożądane	Liczba badań	N _i /N _k	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie							
IVA i.v.#	2	283/131	2,67 [1,41; 5,04]	0,003	0,13 [0,06; 0,19]	0,0001	7 [5; 16]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
IVA i.v.#	1	31/13	3,94 [0,23; 68,31]	ns	0,13 [-0,03; 0,28]	0,10	na
Zaburzenia oka							
IVA i.v.#	1	252/118	20,23 [1,24; 331,06]	0,04	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [8; 21]
Fosfeny							
IVA i.v.#	1	252/118	17,40 [1,06; 286,35]	0,05	0,07 [0,04; 0,11]	<0,0001	14 [9; 26]
Ból głowy							
IVA i.v.#	1	31/13	0,84 [0,08; 8,46]	ns	-0,01 [-0,18; 0,16]	ns	na

pojedyncze podanie iwabradyny.

Zestawienie wyników z poszczególnych badań klinicznych oraz odpowiednie wykresy *forest plot* przedstawiono w aneksie 1.1.1.

6.2 Analiza jakościowa – badania randomizowane

6.2.1 Bescos 2007

Badanie Bescos 2007 było międzynarodowym, wielośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu oceniano długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 386 chorych, których średni wiek wynosił 62,6 roku. Większość chorych stanowili mężczyźni (76,7%). Chorych randomizowano do

grup przyjmujących iwabradynę w dawce 5 mg/2xd (n=198) oraz przyjmujących iwabradynę w dawce 7,5 mg/2xd (n=188). Iwabradyna podawana była przez 12 miesięcy.

Iwabradyna była ogólnie dobrze tolerowana w badaniu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były objawy związane ze wzrokiem, zakażenia i zarażenia pasożytnicze (głównie zapalenie oskrzeli i grypa) oraz zdarzenia związane z chorobą niedokrwienną serca.

W czasie leczenia odnotowano łącznie 7 zgonów (1,8%). U 1 chorego z grupy iwabradyny 7,5 mg zgon spowodowany był nowotworem z przerzutami do wątroby, zaś u 6 chorych wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (u 2 chorych w grupie iwabradyny 5 mg i 4 chorych w grupie iwabradyny 7,5 mg).

U 31 chorych (15,6%) z grupy iwabradyny 5 mg oraz u 31 chorych (16,5%) z grupy iwabradyny 7,5 mg wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane nieprowadzące do zgonu.

Zgodnie z przypuszczeniami, objawy związane ze wzrokiem były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi. Objawy te częściej występowały w grupie przyjmujących iwabradynę 7,5 mg (43 chorych) niż w grupie przyjmujących iwabradynę 5 mg (23 chorych). Objawami związanymi ze wzrokiem były głównie fosfeny, które trwały od kilku sekund do kilku minut. U 80% chorych objawy te zanikały podczas kontynuacji leczenia, zaś u pozostałych – po przerwaniu leczenia. U 1 chorego z grupy iwabradyny 5 mg i 2 chorych z grupy iwabradyny 7,5 mg objawy związane ze wzrokiem zostały sklasyfikowane jako ciężkie, a odpowiednio 1 i 3 chorych z obu grup przerwało leczenie na skutek tych objawów.

Poniżej przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu Bescos 2007.

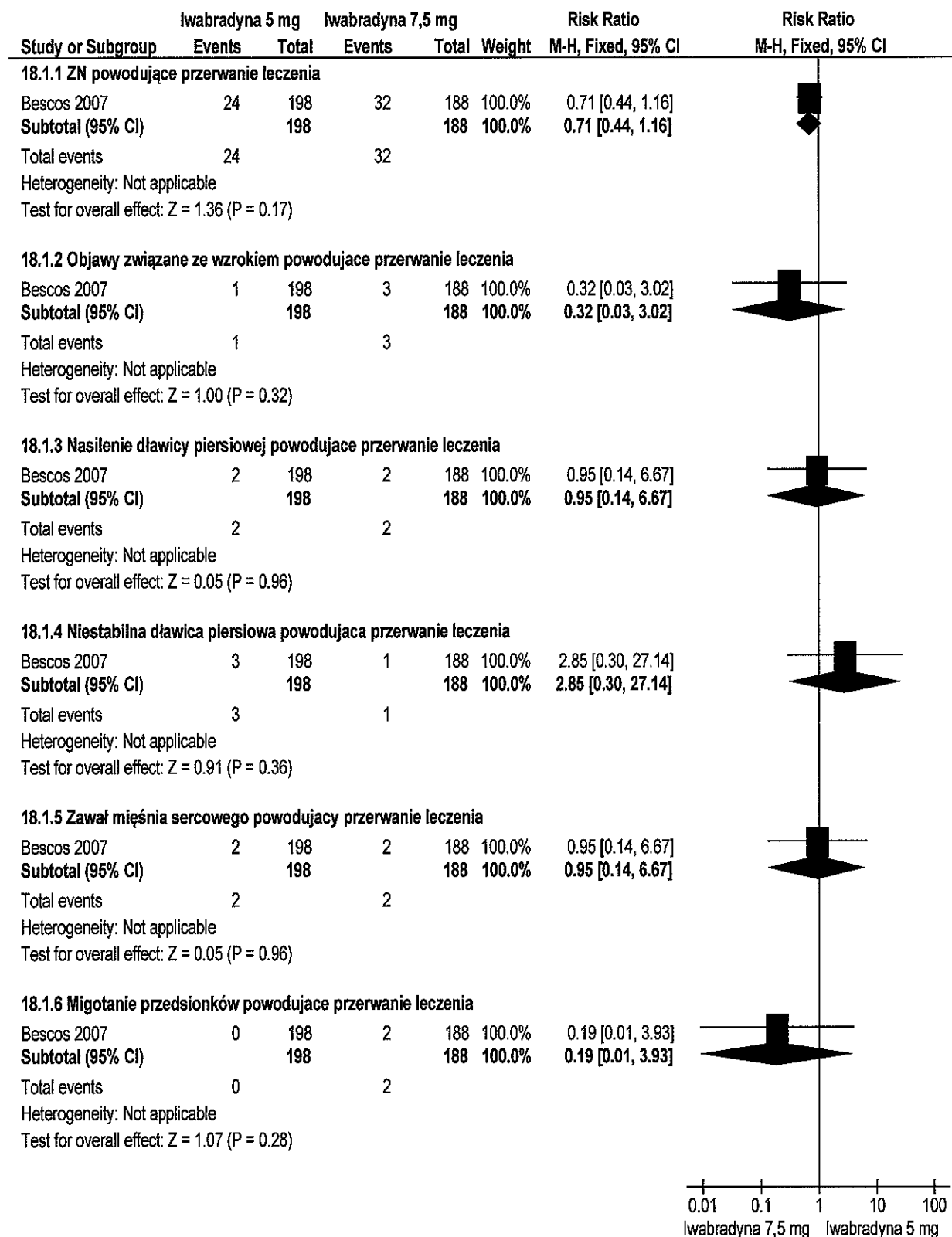
Spośród raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie iwabradyny 7,5 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie iwabradyny 5 mg występowały jedynie **objawy związane ze wzrokiem** (RR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,81], p=0,004; RD=-0,11 [-0,19; -0,04], p=0,003).

Tabela 44. ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007.

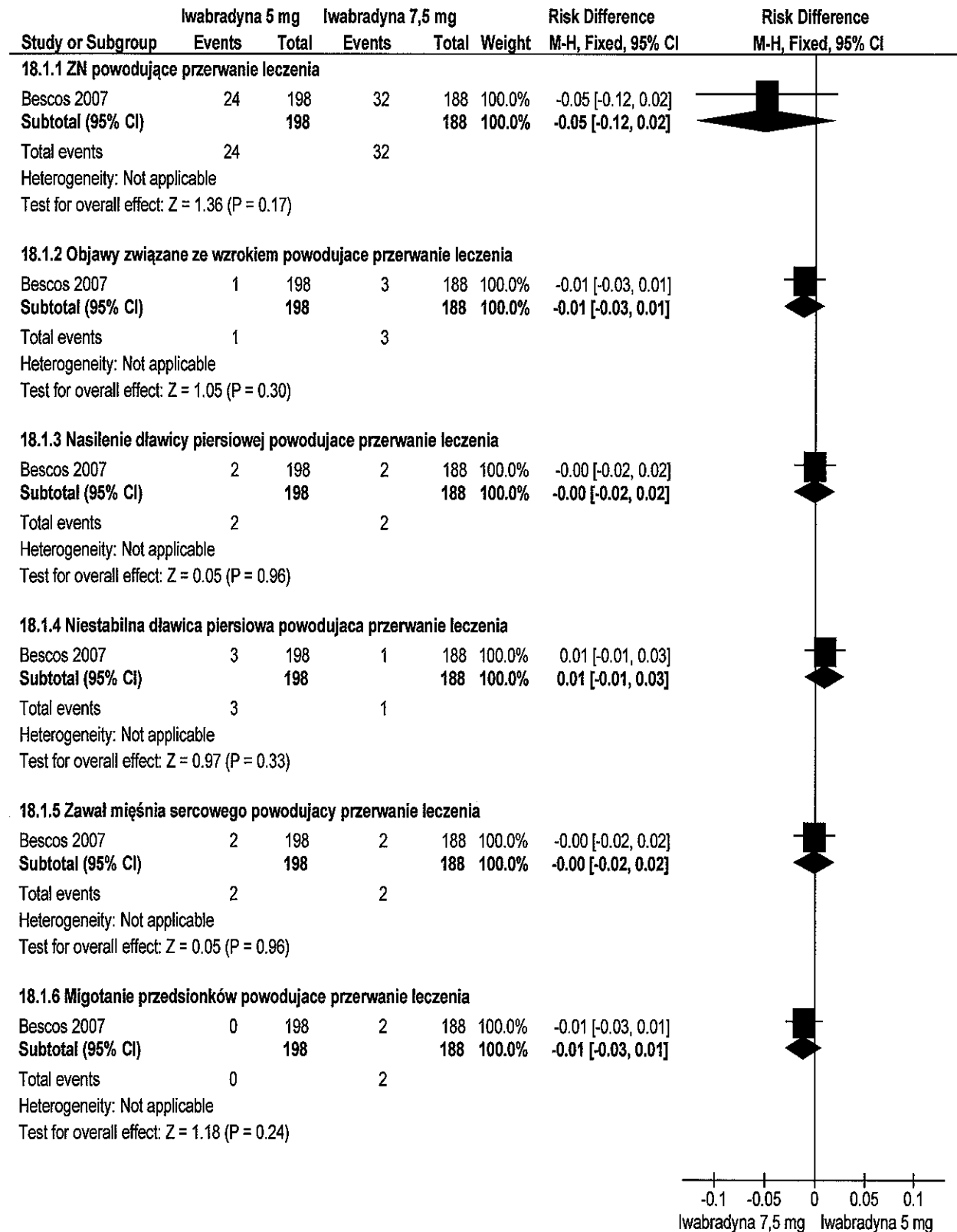
Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna 5 mg/2xd, N=198	Iwabradyna 7,5 mg/2xd, N=188
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	24	32
Objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia	1	3
Nasilenie dławicy piersiowej powodujące przerwanie leczenia	2	2
Niestabilna dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia	3	1
Zawał mięśnia sercowego powodujący przerwanie leczenia	2	2

Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna 5 mg/2xd, N=198	Iwabradyna 7,5 mg/2xd, N=188
Tachykardia nadkomorowa powodująca przerwanie leczenia	0	0
Migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia	0	2
Tachykardia komorowa powodująca przerwanie leczenia	1	1
Niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia	1	0
Zaburzenia serca	37	38
Objawy związane ze wzrokiem	23	43
Nasilenie dławicy piersiowej	8	7
Bradykardia zatokowa	2	3

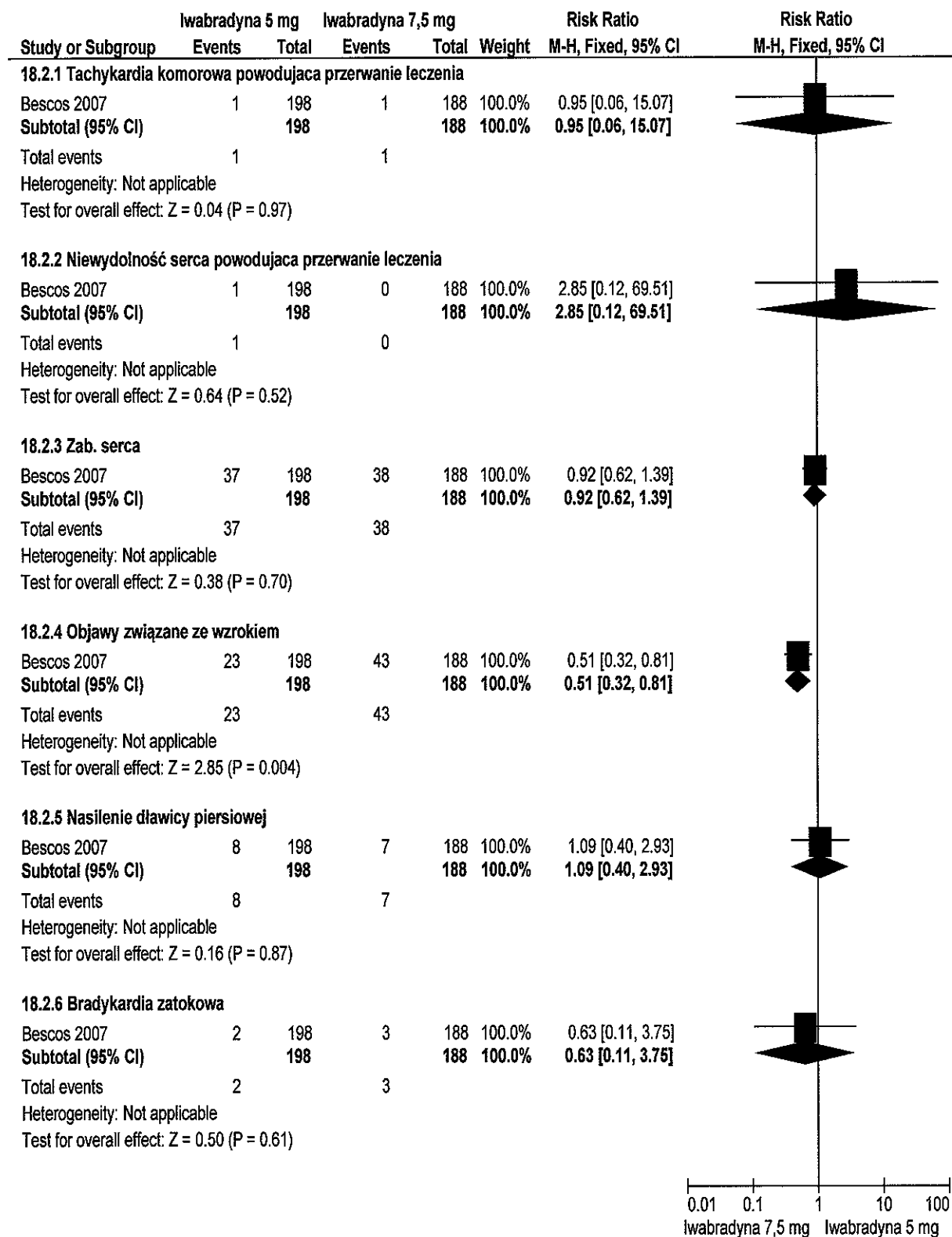
Rysunek 5. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 (RR).



Rysunek 6. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg - ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 (RD).



Rysunek 7. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 – cd. (RR)



Rysunek 8. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg - ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 - cd. (RD)

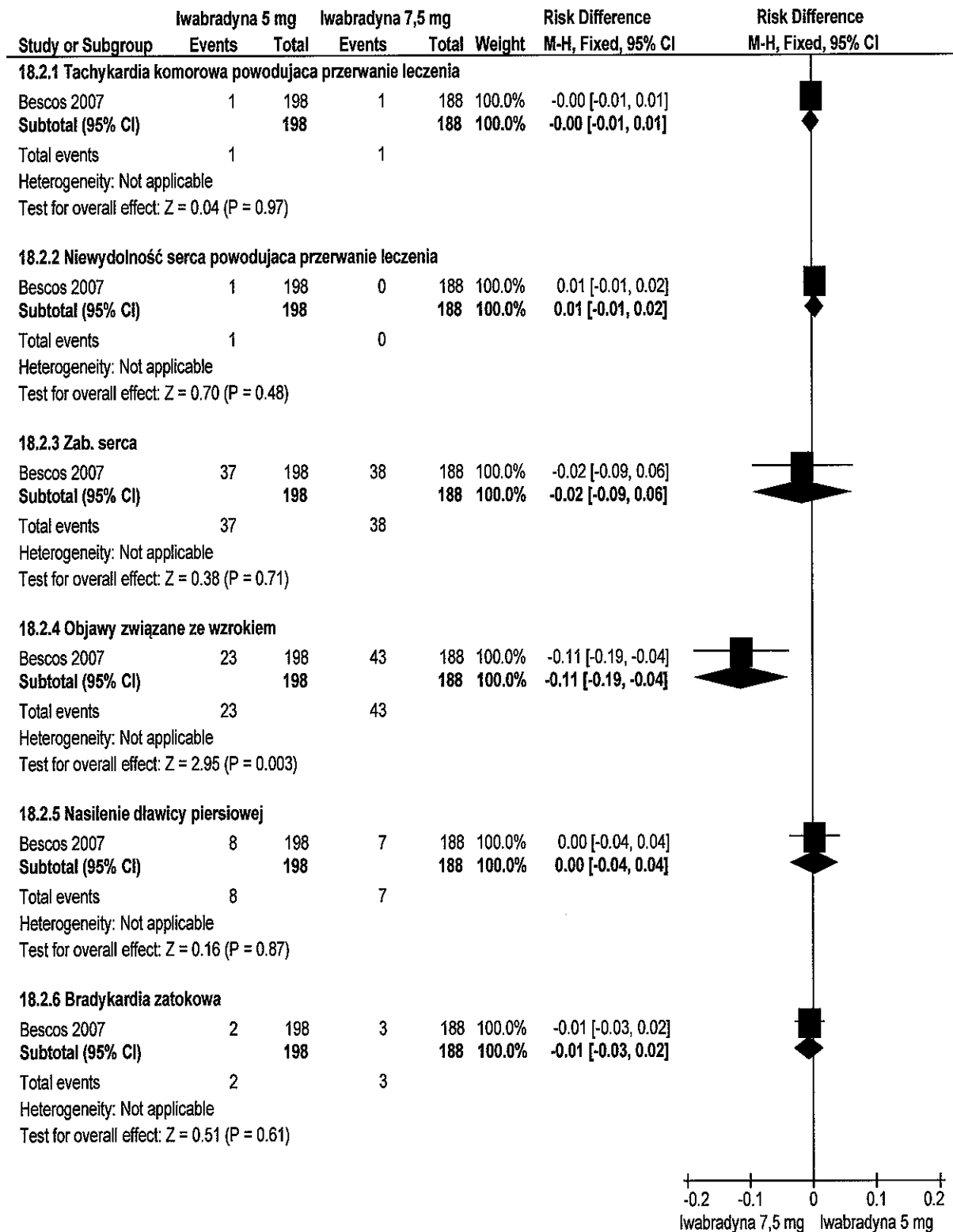
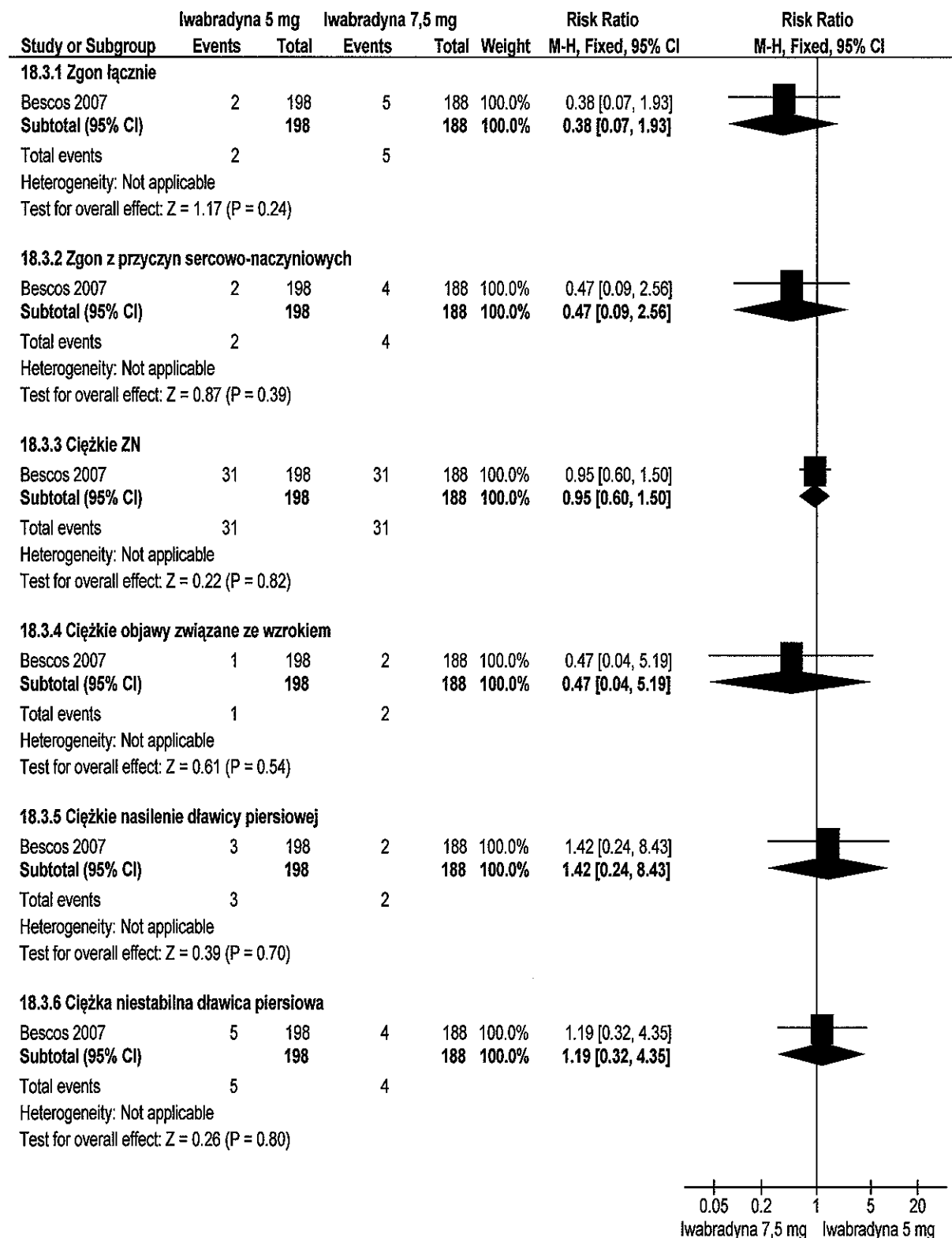


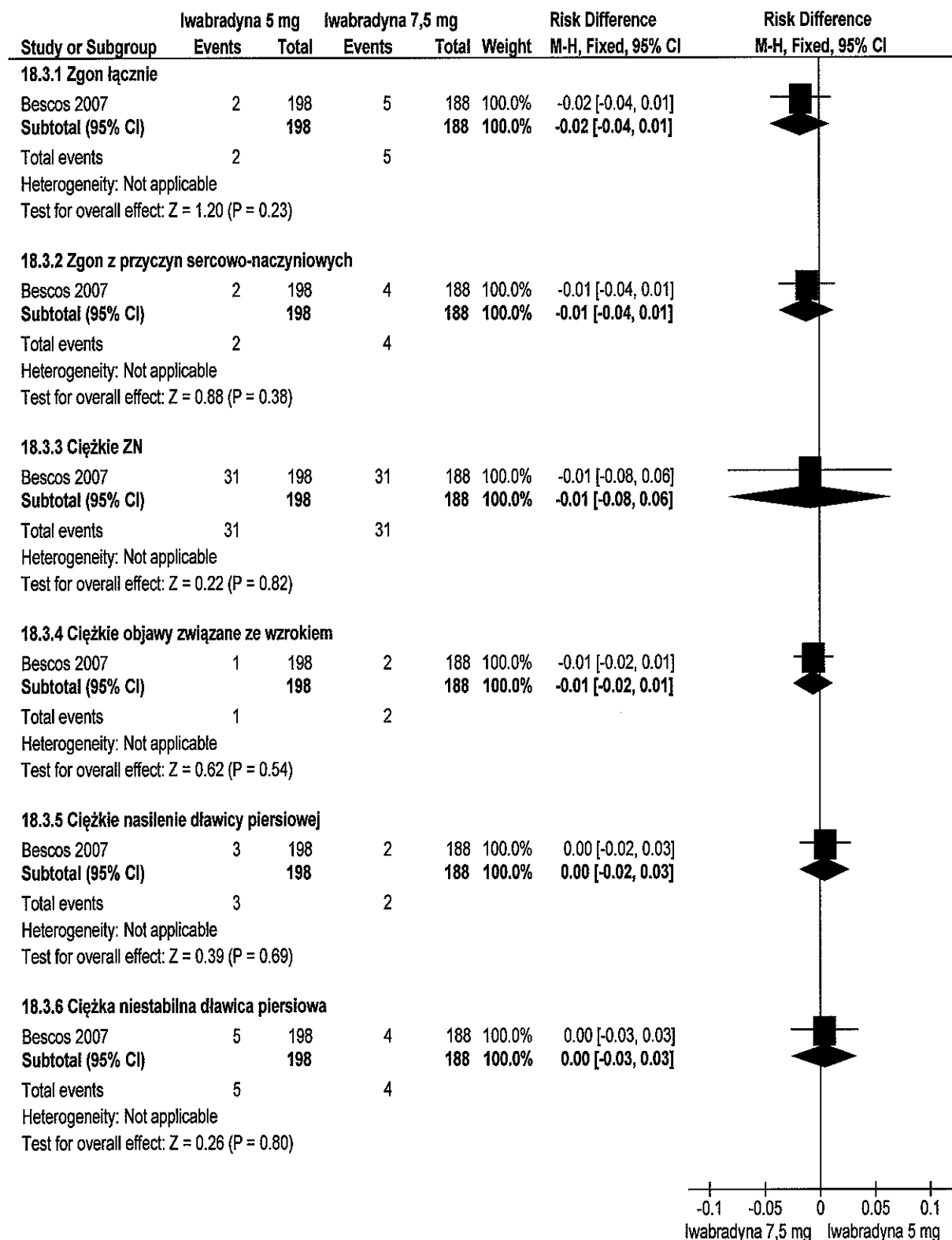
Tabela 45. Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007.

Zdarzenie niepożądane	Iwabradyna 5 mg/2xd, N=198	Iwabradyna 7,5 mg/2xd, N=188
Zgon łącznie	2	5
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	2	4
Ciężkie zdarzenia niepożądane	31	31
Ciężkie objawy związane ze wzrokiem	1	2
Ciężkie nasilenie dławicy piersiowej	3	2
Ciężka niestabilna dławica piersiowa	5	4
Zawał mięśnia sercowego	3	2
Ciężka tachykardia nadkomorowa	0	1
Ciężkie migotanie przedsionków	0	2
Ciężka tachykardia komorowa	1	1
Ciężka niewydolność serca	1	0

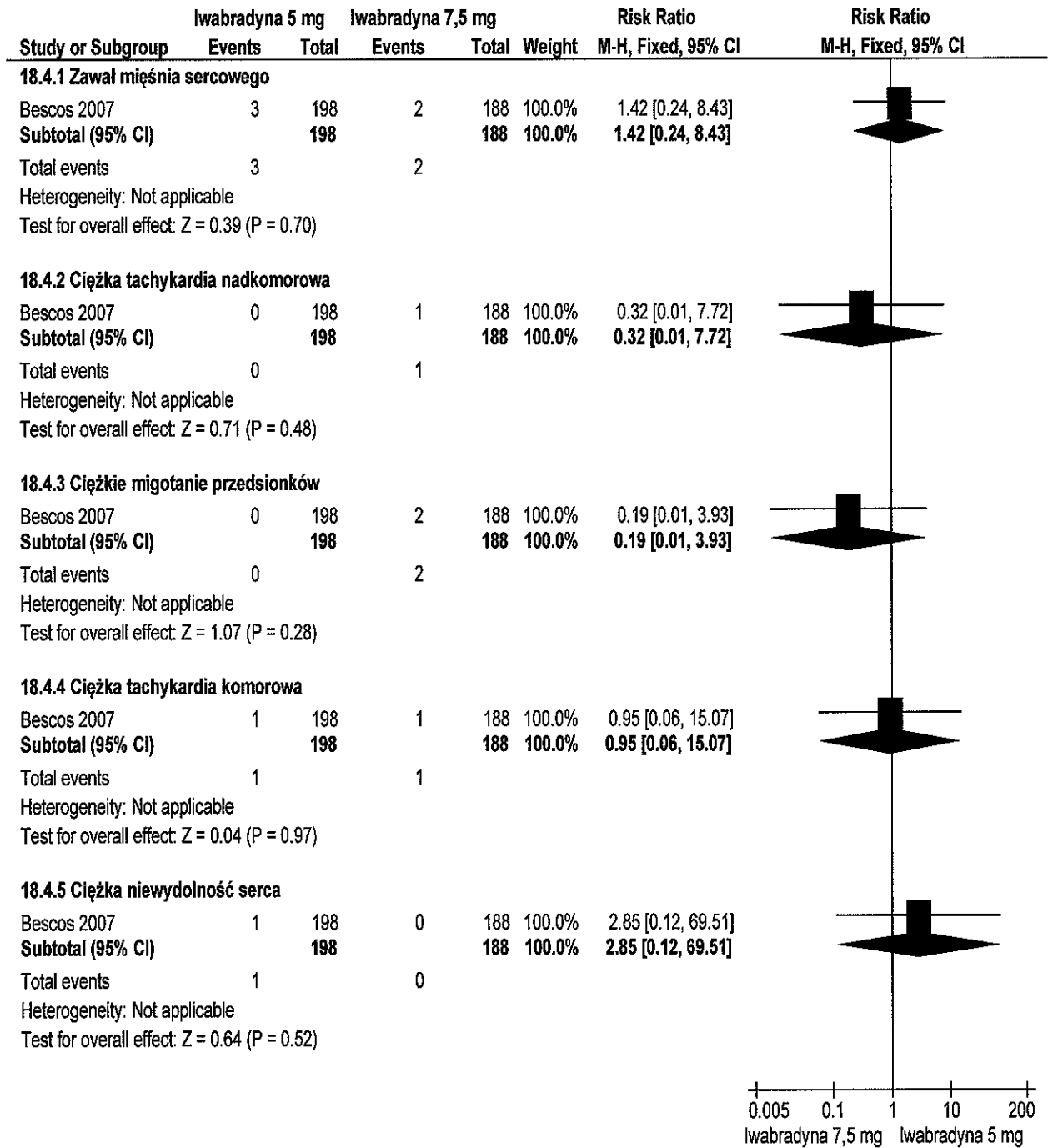
Rysunek 9. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 (RR).



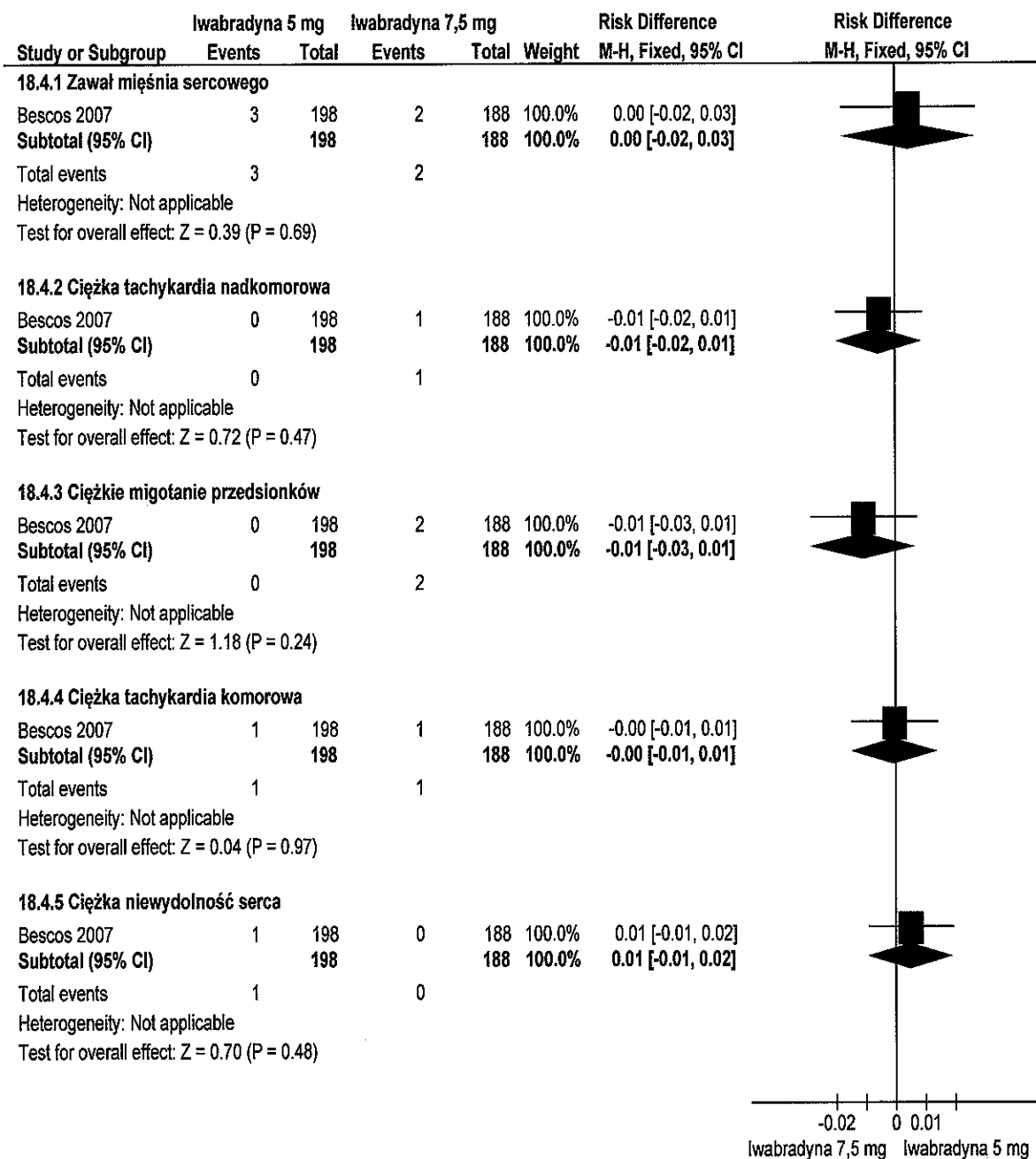
Rysunek 10. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 (RD).



Rysunek 11. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg - Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 - cd. (RR)



Rysunek 12. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 – cd. (RD)



6.2.2 CL3-064

Badanie CL3-064 było międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III, w którym oceniano stosowanie iwabradyny w skojarzeniu z lekiem przeciwdławicowym, u chorych ze stabilną wysiłkową dławicą piersiową. Badanie przeprowadzono w 50 ośrodkach w 4 krajach.

Iwabradynę w badaniu stosowano w dawce 5 mg/2x przez 2 tygodnie, a następnie w dawce 7,5 mg/2xd przez kolejne 4 tygodnie.

Do dnia 25.12.2009 r. do badania włączono 319 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych oraz o liczebności populacji w grupach iwabradyny i placebo). Dane przedstawione poniżej są w trakcie procesu weryfikacji poprawności.

130 chorych (40,7%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane podczas trwania leczenia. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (63 chorych, 19,7%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (24 chorych, 18,5%), badania diagnostyczne (22 chorych, 16,9%), zaburzenia serca (19 chorych, 6,0%), zaburzenia układu nerwowego (16 chorych, 5%).

Najczęściej zgłaszanymi poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi były: hiperlipidemia i dyslipidemia (odpowiednio 25 i 18 chorych, 7,8% i 5,6%).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano w 8 przypadkach, u 5 chorych (1,6%, 1 przypadek dławicy piersiowej, 1 przypadek tachykardii przedsionkowej, 1 przypadek bradykardii, 1 przypadek obrzęku oka, 1 nagły zgon, 1 przypadek bronchitis, 1 przypadek polipa pęcherzyka żółciowego, 1 przypadek cukrzycy).

6 chorych (1,9%) zgłosiło łącznie 7 ciężkich zdarzeń niepożądanych (prowadzących do zgonu lub nie) podczas trwania leczenia: 1 przypadek dławicy piersiowej, 1 przypadek niestabilnej dławicy piersiowej, 1 przypadek wrzodów żołądka, 1 przypadek polipa pęcherzyka żółciowego, 1 nagły zgon, 1 przypadek zapalenia pęcherzyka żółciowego, 1 przypadek raka dróg żółciowych.

6.2.3 CL3-068

Badanie CL3-068 było wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem fazy III, przeprowadzonym w 200 ośrodkach w 21 krajach (w tym w Polsce). W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny dodanej do terapii antagonistami kanału wapniowego w porównaniu z placebo w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową.

Do badania planowano włączyć łącznie 1 240 chorych.

Iwabradynę w badaniu podawano przez 6 tygodni: początkowo w dawce 5 mg/2xd przez 2 tygodnie, a następnie w dawce 7,5 mg/2xd przez kolejne 4 tygodnie. Spośród antagonistów kanału wapniowego podawano amlodypinę w dawce 5 mg/dzień lub nifedypinę w dawce 30 mg/dzień.

Do dnia 25.10.2009 r. do badania włączono 208 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych oraz o liczebności populacji w grupach iwabradyny i placebo) i raportowano następujące spośród zdarzeń niepożądanych monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem, które wystąpiły podczas stosowania leczenia:

- bradykardia (1 zdarzenie, w tym bradykardia z częstością rytmu serca <40 uderzeń/min – 0 zdarzeń);
- zaburzenia oka (3 zdarzenia, w tym 0 ciężkich);
- migotanie przedsionków (1 zdarzenie, w tym 0 ciężkich);
- trzepotanie przedsionków (0 zdarzeń);
- zaburzenia układu odpornościowego (0 zdarzeń).

Do dnia 25.12.2009 do badania włączono łącznie 288 chorych. Dane przedstawione poniżej są w trakcie procesu weryfikacji poprawności.

16 chorych (5,6%) zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane podczas trwania leczenia. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia oka (5 chorych, 1,7%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (5 chorych, 1,7%) oraz zaburzenia serca (4 chorych, 1,4%).

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano u 1 chorego (dławica piersiowa).

1 chory (0,3%) zgłosił co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane, które wystąpiło podczas stosowania leczenia (1 przypadek dławicy piersiowej).

Zgon nie wystąpił u żadnego chorego.

6.2.4 Amosova 2011

Badanie Amosova 2011 było kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją. Badanie przeprowadzono metodą pojedynczo ślepej próby. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową i lewokomorową niewydolnością serca przyjmujących bisoprolol 5 mg/d.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 29 chorych, których średni wiek wynosił 59 lat. Większość chorych stanowili mężczyźni (89,7%). Chorych randomizowano do dwóch grup: iwabradyny w skojarzeniu z bisoprololem (n=17) i bisoprololu w monoterapii (n=12). Iwabradynę w badaniu podawano w dawce 5 mg/2xd, którą po 2 tygodniach zwiększono do 7,5 mg/2xd. Iwabradyna podawana była w skojarzeniu z bisoprololem 5 mg/d. W grupie bisoprololu dawkę tego leku zwiększano z 5 mg/d do 7,5 mg/d, a następnie do 10 mg/d. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 miesiące.

W badaniu Amosova 2011 iwabradyna była dobrze tolerowana. W grupie bisoprololu wzrost dawki leku (5 mg/d → 7,5 mg/d → 10 mg/d) powodował występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym niedociśnienia tętniczego, które wymagało czasowego zmniejszenia dawki (u 2 chorych), oraz przemijającego skurczu oskrzeli (u 1 chorego z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc). U 1 chorego wystąpiły objawy niewydolności serca po 1 miesiącu od zwiększenia dawki bisoprololu, które wymagały hospitalizacji, zmniejszenia dawki beta-adrenolityku i stosowania leków moczopędnych. W badaniu nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w grupie iwabradyny.

6.2.5 Ageev 2010

Badanie Ageev 2010 było randomizowanym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny. Populację w badaniu stanowili chorzy ze stabilną dławicą piersiową i klinicznymi objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Okres obserwacji w badaniu wynosił 6 miesięcy.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 50 chorych, których średni wiek wynosił 62,8 roku. Większość chorych stanowili mężczyźni (88%). Na początku wszyscy chorzy otrzymywali bisoprolol do momentu pojawienia się lub nasilenia objawów nietolerancji leku (średnia dawka bisoprololu wynosiła wówczas 6,3 mg/d.). Następnie, chorych randomizowano do dwóch grup: iwabradyny w skojarzeniu z bisoprololem (n=25) oraz bisoprololu w monoterapii (n=25). Iwabradynę podawano w dawce 5-15 mg/dzień, natomiast bisoprolol w dawce tolerowanej przez chorego.

W badaniu wykazano, że leczenie chorych ze stabilną dławicą piersiową bisoprololem w skojarzeniu z iwabradyną w porównaniu do leczenia bisoprololem w monoterapii jest bezpieczne.

6.2.6 CL3-083

Badanie CL3-083 było wielośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III. W badaniu oceniano stosowanie iwabradyny w porównaniu z placebo u chorych z chorobą wieńcową i brakiem objawów niewydolności serca.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (złożony punkt końcowy). Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: zgon, zgon z przyczyn sercowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, rewaskularyzacja wieńcowa oraz nasilenie niewydolności serca.

Do badania planowano włączyć 11 330 chorych z 47 krajów (około 1 000 ośrodków). Iwabradynę w badaniu podawano w dawce 7,5 mg/2xd, którą następnie zwiększano do 10 mg/2xd lub utrzymywano na poziomie 7,5 mg/2xd, lub zmniejszano do 5 mg/2xd – w zależności od tolerancji i częstości rytmu serca chorego.

Planowany średni okres obserwacji w badaniu wynosił 2,5 roku.

Wszystkie wyniki badań, w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, miały być regularnie weryfikowane przez Komisję ds. Monitorowania Danych (ang. *Data Monitoring Committee*), która miała dokonywać przeglądu danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Do dnia 28.12.2009 do badania włączono 14 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych oraz o liczebności populacji w grupach iwabradyny i placebo) i raportowano 2 zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w fazie wstępnej badania (1 przypadek bólu głowy i 1 przypadek raka prostaty).

6.2.7 Arutyunov 2010

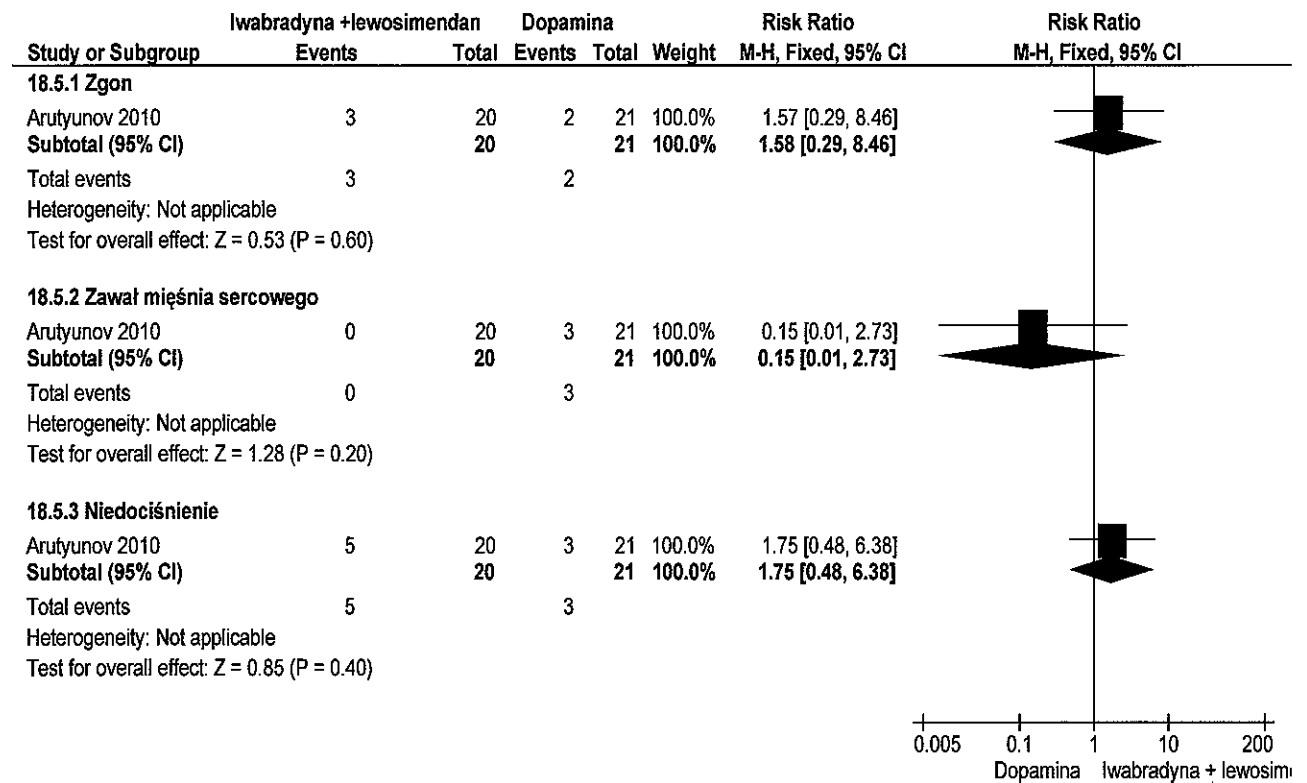
Badanie Arutyunov 2010 było otwartym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym w jednym ośrodku w Rosji. W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w skojarzeniu z lewosimendanem w porównaniu do stosowania dopaminy u chorych z niewydolnością serca powyżej 18. roku życia.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 41 chorych (20 mężczyzn i 21 kobiet), których randomizowano do grup przyjmujących iwabradynę (w dawce 5-7,5 mg/2xd; n=20) i lewosimendan oraz przyjmujących dopaminę (n=21). Średni wiek chorych zakwalifikowanych do badania wynosił 61 lat. Okres obserwacji w badaniu wynosił 30 dni.

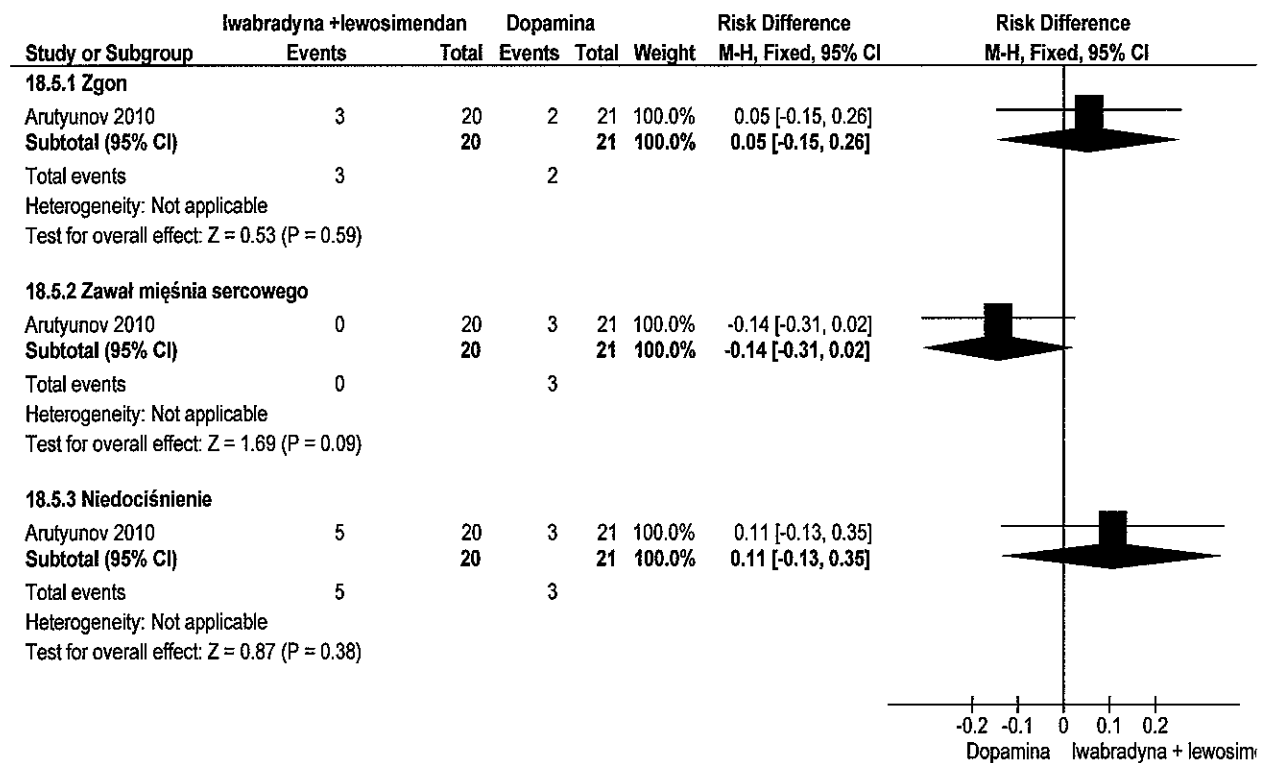
W badaniu wystąpiło łącznie 5 zgonów: 3 w grupie iwabradyny i lewosimendanu oraz 2 w grupie dopaminy (RR= 1,58 [95%CI: 0,29; 8,46], p=ns; RD= 0,05 [95%CI: -0,15; 0,26], p=ns; NNH_{30 dni}=na).

W badaniu zawał mięśnia sercowego wystąpił u 3 chorych przyjmujących dopaminę i u żadnego spośród chorych przyjmujących iwabradynę w skojarzeniu z lewosimendanem. Niedociśnienie raportowano u 3 chorych z grupy dopaminy i 5 chorych z grupy iwabradyny i lewosimendanu. Różnice w częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych były nieistotne statystycznie (odpowiednio: RR=0,15 [95%CI: 0,01; 2,73], p=ns; RD=-0,14 [95%CI: -0,31; 0,02], p=ns; NNH_{30 dni}=na oraz RR=1,75 [95%CI: 0,48; 6,38], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,13; 0,35], p=ns; NNH_{30 dni}=na).

Rysunek 13. Wyniki metaanalizy iwabradyna + lewosimendan vs dopamina – ZN w badaniu Arutyunov 2010 (RR).



Rysunek 14. Wyniki metaanalizy iwabradyna + lewosimendan vs dopamina – ZN w badaniu Arutyunov 2010 (RD).



6.2.8 CARVIVA HF

Badanie CARVIVA HF było otwartym, randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym w 3 ośrodkach, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 121 chorych (średni wiek - 66,8 lat; 32% kobiet), których randomizowano do grup: iwabradyny (7,5 mg/2xd; n=41), iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem (iwabradyna do 5 mg/2xd, karwedilol do 12,5 mg/2xd; n=42) lub karwedilolu (do 25 mg/2xd; n=38). Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni.

W badaniu wykazano, że stosowanie iwabradyny w monoterapii lub iwabradyny w skojarzeniu z karwedilolem jest bezpieczne u chorych z niewydolnością serca.

6.2.9 CL2-060

Badanie CL2-060 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy II. W badaniu oceniano stosowanie iwabradyny podanej dożylnie w porównaniu z placebo u chorych poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST.

Badanie przeprowadzono w 9 ośrodkach we Francji, 4 ośrodkach w Hiszpanii, 2 ośrodkach w Belgii, 7 ośrodkach w Niemczech i 2 ośrodkach w Australii.

Chorym podano iwabradynę doustnie w dawce 5 mg, a następnie dożylnie w postaci 8-godzinnej wlewu 5 mg.

Do dnia 25.10.2009 do badania włączono 124 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych oraz o liczebności populacji w grupach iwabradyny i placebo). Badanie było zakończone 20.04.2009 r.

Do dnia 25.10.2007 r. w badaniu raportowano następujące spośród zdarzeń niepożądanych monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem, które wystąpiły podczas stosowania leczenia:

- bradykardia (3 zdarzenia, w tym 1 ciężkie; bradykardia z częstością rytmu serca <40 uderzeń na min – 0 zdarzeń);
- zaburzenia oka (1 zdarzenie, w tym 0 ciężkich);
- migotanie przedsionków (4 zdarzenia, w tym 1 ciężkie);
- trzepotanie przedsionków (1 zdarzenie, w tym 0 ciężkich);
- zaburzenia układu odpornościowego (0 zdarzeń).

W okresie objętym piątym dokumentem PSUR (od 26.10.2007 do 25.10.2008) raportowano 1 nieciężkie zdarzenie niepożądane (migotanie przedsionków), natomiast w okresie objętym szóstym dokumentem PSUR (od 26.10.2008 do 25.10.2009) – kolejne nieciężkie zdarzenie niepożądane (migotanie przedsionków).

6.2.10 Portoles 2006a

Badanie Portoles 2006a było badaniem klinicznym z randomizacją typu *crossover*. W badaniu oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny, omeprazolu i lansoprazolu w monoterapii lub w skojarzeniu u zdrowych uczestników.

Badanie przeprowadzono w grupie 12 chorych (6 kobiet i 6 mężczyzn; średni wiek - 24,2 roku). Chorych randomizowano do 2 grup. W obu grupach pierwszego dnia terapii podano pojedynczą dawkę iwabradyny 10 mg. Przez kolejne 4 dni w pierwszej grupie chorzy przyjmowali omeprazol, następnie iwabradynę+omeprazol (1 dzień), a po przerwie (ang. *washout period*; 8 dni) - lansoprazol (przez 4 dni) i następnie iwabradynę+lansoprazol (1 dzień). W grupie drugiej zastosowano odwrotną kolejność przyjmowania leków (iwabradyna → lansoprazol → iwabradyna+lansoprazol → *washout period* → omeprazol → iwabradyna+omeprazol).

Iwabradynę podawano w dawce 10 mg/dzień, omeprazol w dawce 40 mg/dzień, natomiast lansoprazol w dawce 60 mg/dzień. Okres obserwacji w badaniu wynosił 20 dni.

W badaniu iwabradyna, omeprazol i lansoprazol, podawane w monoterapii lub w skojarzeniu, były dobrze tolerowane przez wszystkich chorych. Podczas badania raportowano łącznie 6 zdarzeń niepożądanych o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. 2 zdarzenia niepożądane (ból oka) raportowano podczas leczenia iwabradyną w skojarzeniu z omeprazolem, zaś pozostałe - podczas leczenia iwabradyną w skojarzeniu z lansoprazolem (1 przypadek hipotonii ortostatycznej, 2 przypadki bólu brzucha, 1 przypadek objawów związanych ze wzrokiem). W badaniu nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

6.2.11 Ragueneau 1998

Badanie Ragueneau 1998 było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u zdrowych uczestników.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 18 zdrowych uczestników (brak informacji o płci uczestników) w wieku od 19 do 31 lat, których randomizowano do 2 grup (po 9 osób). Pierwszej grupie podano pojedynczą dawkę iwabradyny 10 mg, a następnie iwabradynę w dawce 10 mg/2xd przez 4 dni. Drugiej grupie podano pojedynczą dawkę iwabradyny 20 mg, a następnie iwabradynę w dawce 20 mg/2xd przez 4 dni. Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej i tygodniowej przerwie w leczeniu (*washout period*) uczestnicy brali udział w fazie otwartej, w której wszystkim podawano iwabradynę doustnie w dawce 10 mg. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 tygodnie.

W badaniu nie zaobserwowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, a tolerancję sercowo-naczyniową iwabradyny oceniono jako doskonałą. Zdarzenia niepożądane

związane ze wzrokiem były jednak obserwowane nawet w grupie przyjmujących iwabradynę w mniejszej dawce.

6.2.12 CL3-066

Badanie CL3-066 było jednośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym fazy I. W badaniu oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo pojedynczej (2,5 mg, 5 mg i 10 mg) i powtarzanej (2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd, 10 mg/2xd przez 4,5 dnia) dawki iwabradyny w porównaniu z placebo u zdrowych mężczyzn z Chin.

Do badania włączono 36 zdrowych ochotników (brak informacji o wieku i płci chorych). Do dnia 2.02.2007 wszyscy ochotnicy ukończyli badanie.

Żaden z ochotników nie wycofał się ani nie został wykluczony z badania. W badaniu nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

6.2.13 CL3-075

Badanie CL3-075 było jednośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym fazy I. W badaniu oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę i bezpieczeństwo pojedynczej (2,5 mg, 5 mg i 10 mg) i powtarzanej (2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd, 10 mg/2xd przez 4,5 dnia) dawki iwabradyny w porównaniu z placebo u zdrowych mężczyzn z Korei.

Do badania włączono 36 uczestników (brak informacji o wieku i płci chorych; 3 grupy po 12 osób). Do 14.09.2007 wszyscy uczestnicy ukończyli badanie.

W badaniu nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych spośród monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem (bezpieczeństwo oka, bradykardia, migotanie przedsionków, tachyarytmia nadkomorowa).

6.2.14 PKE-001

Badanie PKE-001 było randomizowanym badaniem klinicznym typu *crossover*, przeprowadzonym bez zaślepienia, w którym oceniano farmakokinetykę iwabradyny i jej aktywnego metabolitu (S18982) po jednorazowym doustnym podaniu czterech form iwabradyny 20 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu. Populację w badaniu stanowili zdrowi ochotnicy płci męskiej.

Do dnia 25.10.2008 do badania włączono 6 z 12 planowanych uczestników (brak informacji o wieku i płci chorych). W okresie od 26.10.2008 do 25.10.2009 do badania włączono pozostałych 6 uczestników.

Do dnia 25.10.2009 w badaniu nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych spośród monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem (bezpieczeństwo oka, bradykardia, migotanie przedsionków, tachyarytmia nadkomorowa).

6.3 Analiza jakościowa – pozostałe dowody naukowe

6.3.1 Badania nierandomizowane z grupą kontrolną

6.3.1.1 Glezer 2010

Badanie Glezer 2010 (CONTROL) było wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym bez randomizacji, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w skojarzeniu z beta-adrenolitykami w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 1 777 chorych, których średni wiek wynosił 59 lat, a odsetki kobiet i mężczyzn były porównywalne (51% i 49%). Chorych podzielono na dwie grupy. W pierwszej grupie podawano leczenie standardowe (n=291), w drugiej zaś do leczenia standardowego dodawano iwabradynę (n=1 486) w dawce 5 mg/2xd, którą następnie zwiększano do 7,5 mg/2xd. Okres obserwacji w badaniu wyniósł 12 tygodni.

W badaniu raportowano łącznie 4 zgony (wszystkie w grupie iwabradyny), w tym 3 zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zdarzenia niepożądane raportowano u 29 chorych (10,0%) z grupy kontrolnej i 130 chorych (8,7%) z grupy iwabradyny. Szczegółowy opis tych zdarzeń dla 26 i 120 chorych odpowiednio z grupy kontrolnej i iwabradyny opisano w poniższej tabeli.

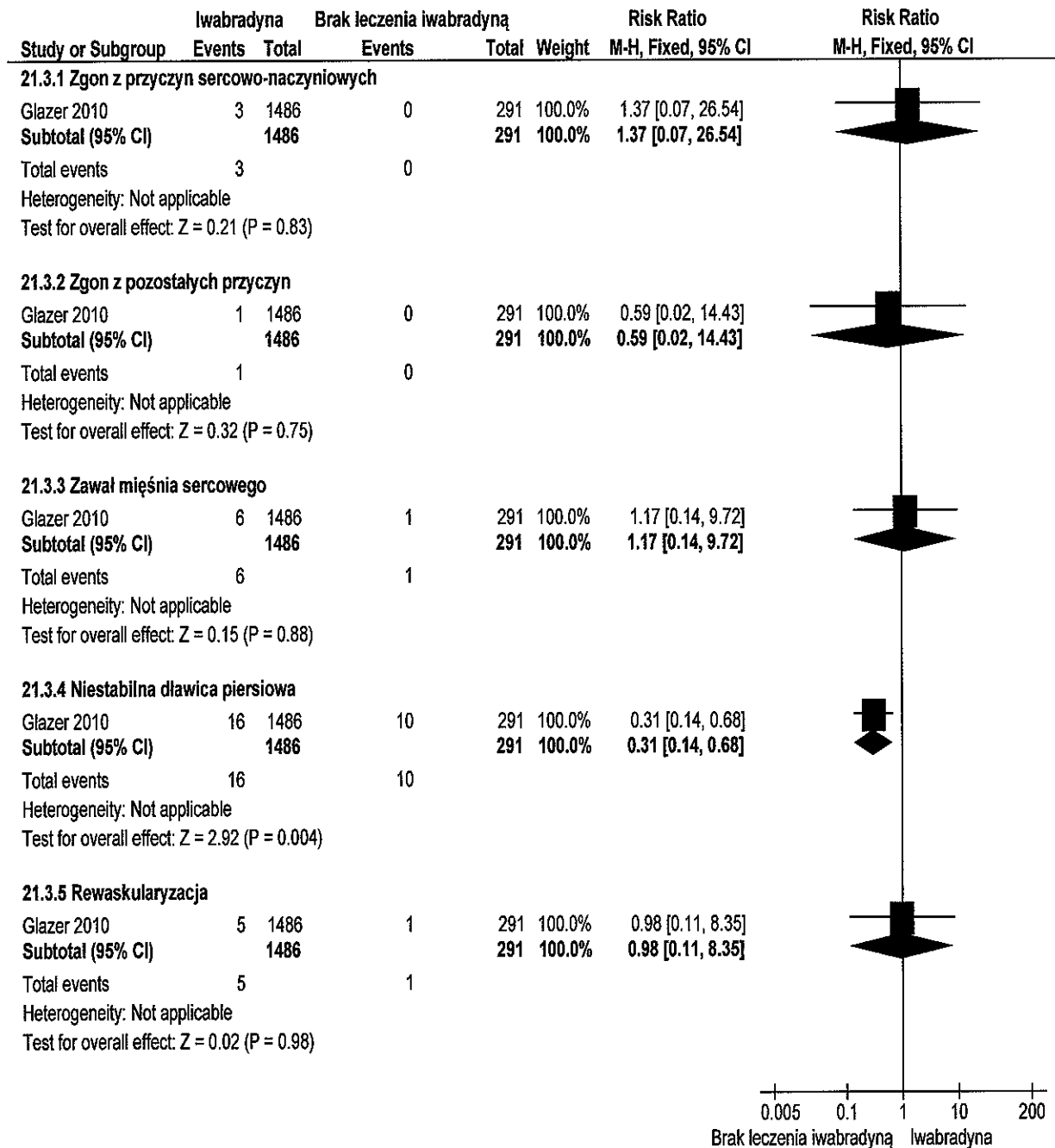
Częstości występowania zgonów, większości raportowanych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych łącznie w obu grupach były zbliżone. Istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie dla częstości występowania niestabilnej dławicy piersiowej (na korzyść leczenia iwabradyną; RR=0,31 [95%CI: 0,14; 0,68], p=0,004; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; -0,002], p=0,03), parametru RD dotyczącego **zaburzeń widzenia** (na niekorzyść leczenia iwabradyną; RD= 0,01 [95%CI: 0,001; 0,01], p=0,02) oraz dla parametru RR dotyczącego objawów niewydolności serca (na korzyść leczenia iwabradyną; RR= 0,33 [95%CI: 0,12; 0,89], p=0,03).

Tabela 46. Zgony i zdarzenia niepożądane w badaniu Glezer 2010.

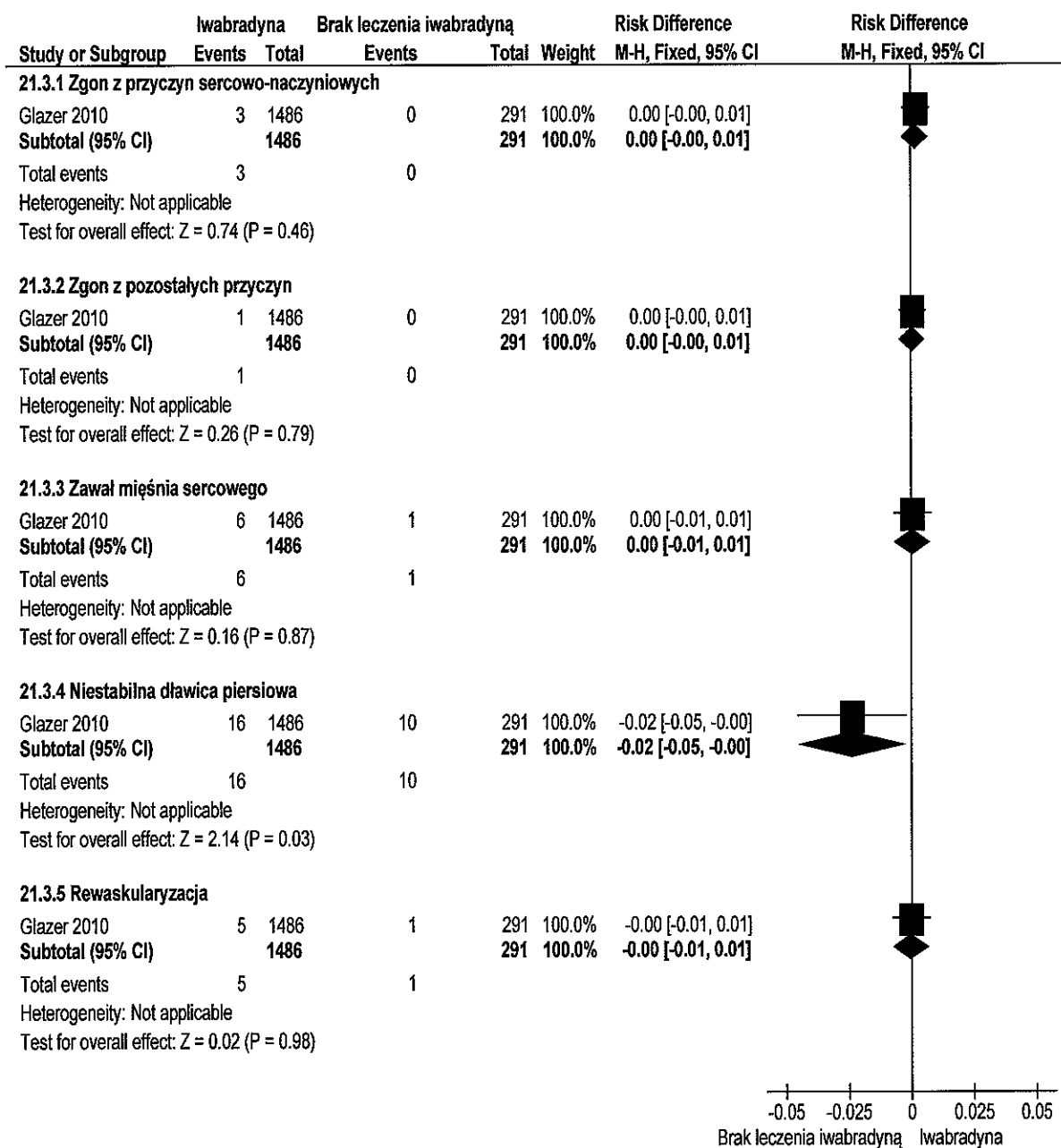
Zdarzenie niepożądane	Standardowe leczenie (N=291)*	Standardowe leczenie + iwabradyna (N=1 486)*
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0	3
Zgon z pozostałych przyczyn	0	1
Zawał mięśnia sercowego	1	6
Niestabilna dławica piersiowa	10	16
Rewaskularyzacja serca	1	5
Bradykardia	4	34
Inne zaburzenia rytmu serca	2	10
Zaburzenia widzenia	0	12
Niedociśnienie	1	15
Ból głowy	4	14
Zawroty głowy	4	13
Zmęczenie	5	16
Zab. żołądkowo-jelitowe	2	11
Reakcje alergiczne	2	7
Objawy neurologiczne	-	2
Objawy niewydolności serca	6	10
Zaburzenia metaboliczne	2	2
Kaszel	3	4
Liczba chorych zgłaszających co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	26	120

* jeden chory mógł zgłosić więcej niż jedno zdarzenie niepożądane.

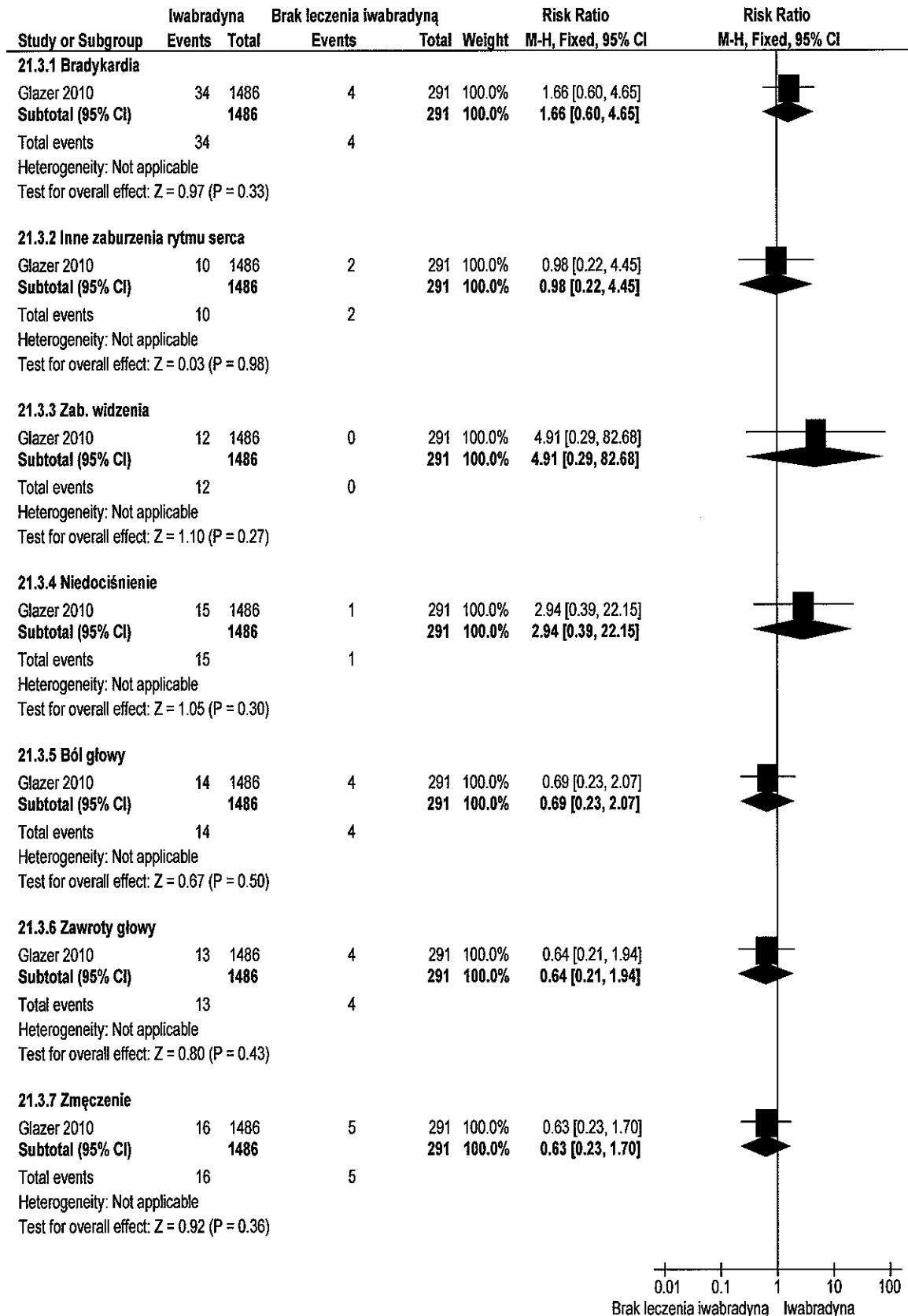
Rysunek 15. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo - ZN w badaniu Glazer 2010 cz. 1 (RR)



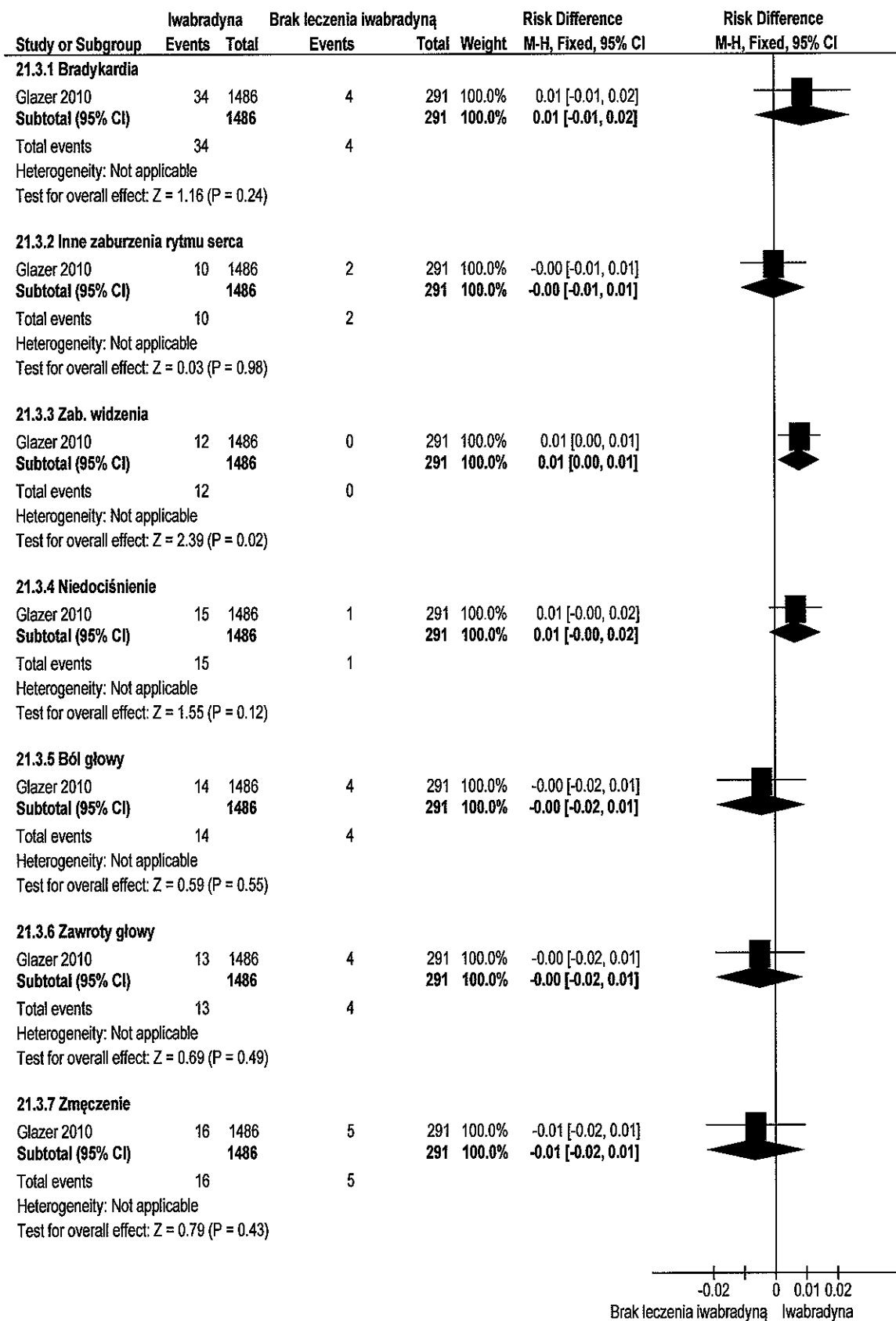
Rysunek 16. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 1 (RD)



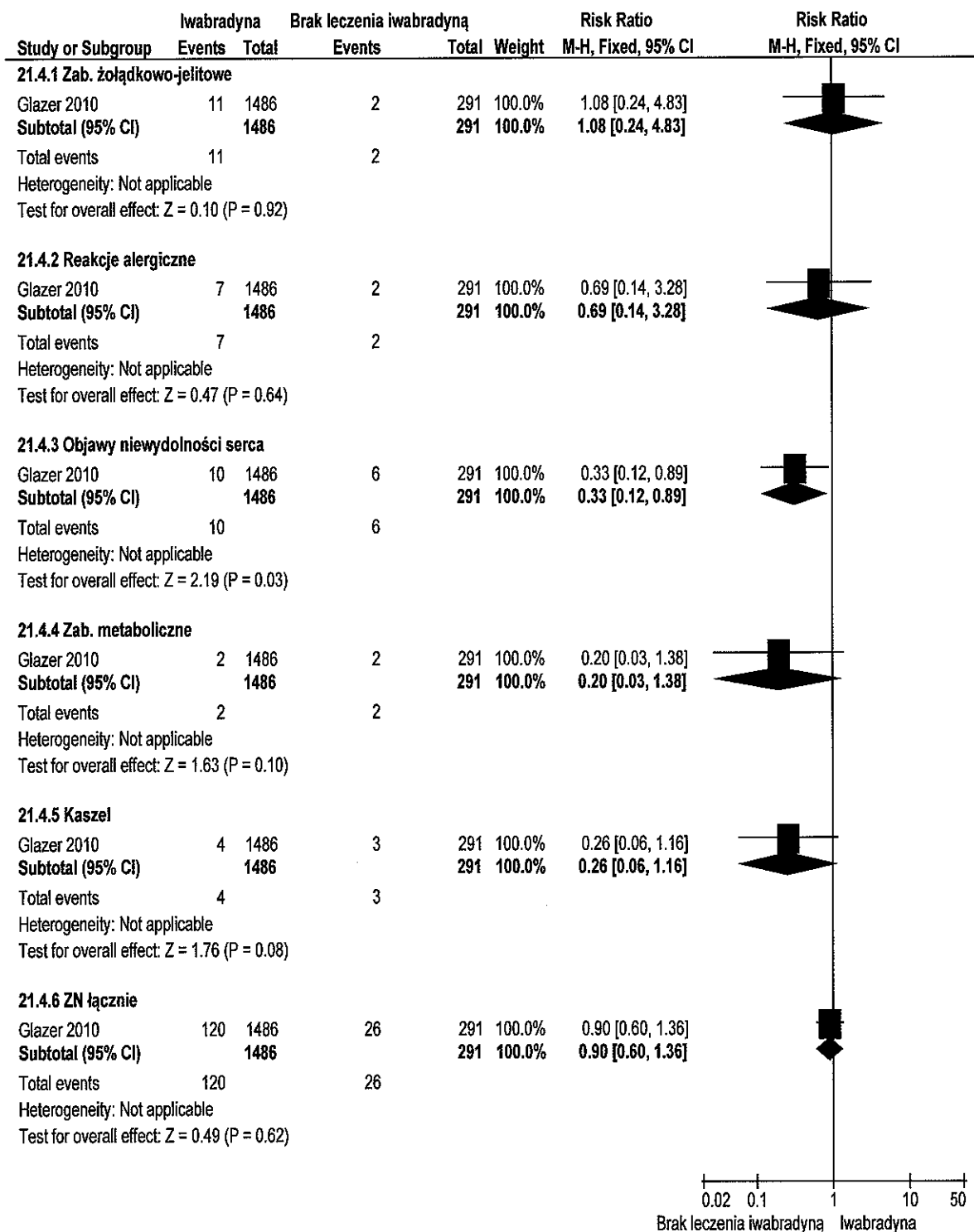
Rysunek 17. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo - ZN w badaniu Glazer 2010 cz. 2 (RR)



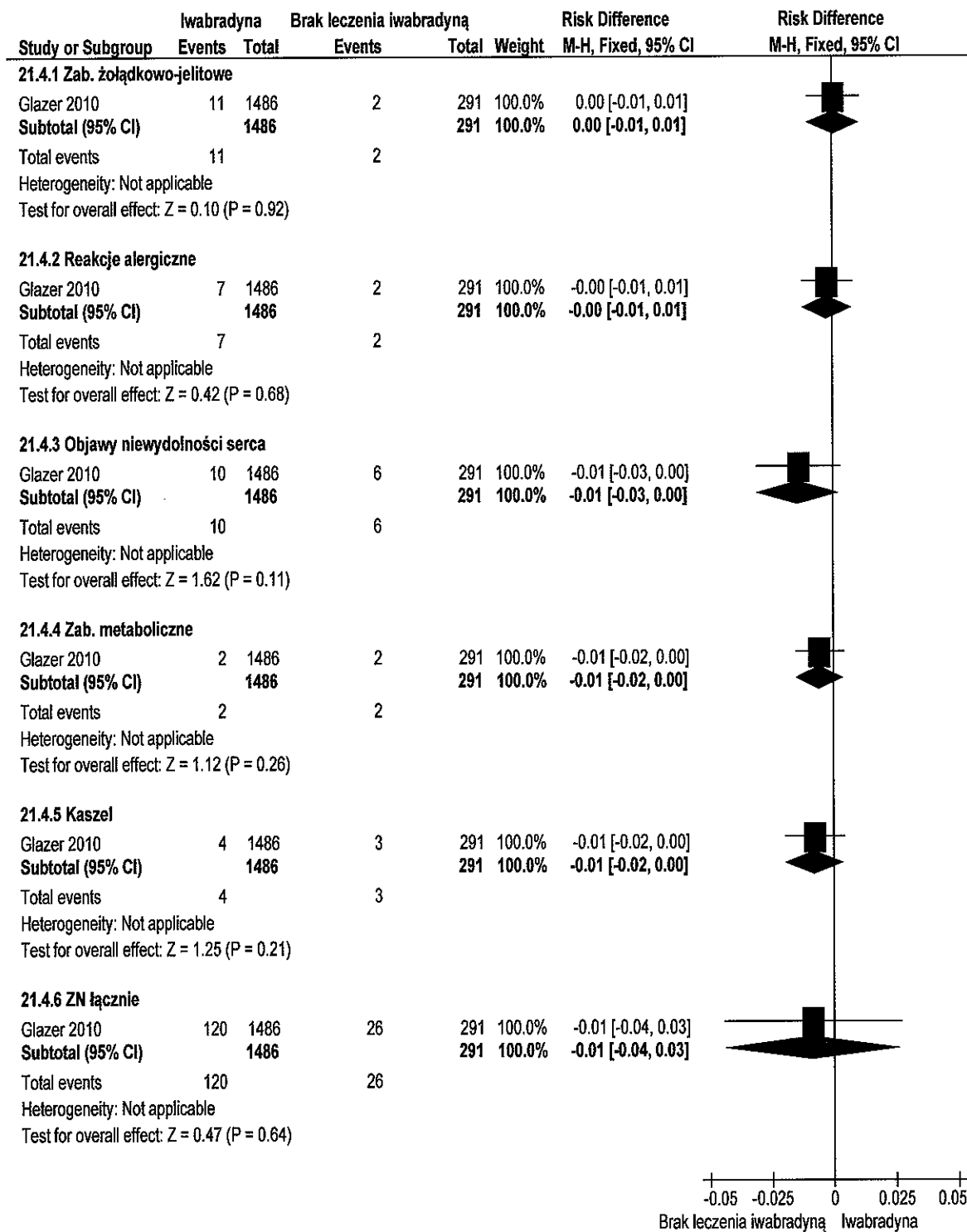
Rysunek 18. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glazer 2010 cz. 2 (RD)



Rysunek 19. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo - ZN w badaniu Glazer 2010 cz. 3 (RR)



Rysunek 20. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 3 (RD)



6.3.1.2 Kondratyev 2010

Badanie Kondratyev 2010 było prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesną grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z cukrzycą typu II i ostrym zespołem wieńcowym.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 36 chorych (średni wiek – 56 lat) z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą typu II oraz 18 zdrowych uczestników, którzy stanowili dopasowaną pod względem płci i wieku grupę kontrolną. 36 chorych podzielono na 2 grupy. Drugą grupę stanowili chorzy, u których leczenie beta-adrenolitykami nie powodowało wystarczającego zmniejszenia częstości akcji serca. Chorym z pierwszej grupy podawano metoprolol (50-100 mg/dzień), zaś chorym z drugiej grupy podawano iwabradynę (10-20 mg/dzień) oraz metoprolol (12,5-50 mg/dzień) w dawkach ustalonych indywidualnie. Okres obserwacji w badaniu wynosił 5 dni.

W badaniu nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Według autorów badania leczenie iwabradyną było dobrze tolerowane przez chorych z ostrym zespołem wieńcowym i cukrzycą typu II.

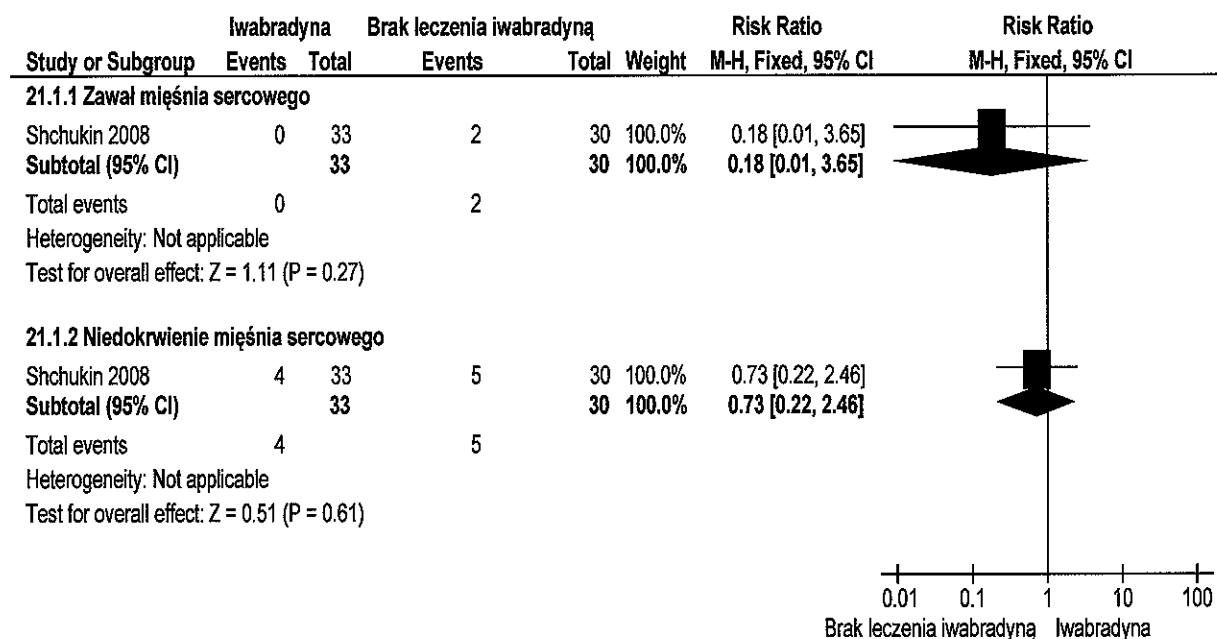
6.3.1.3 Shchukin 2008

Badanie Shchukin 2008 było retrospektywnym badaniem kohortowym, w którym oceniano wpływ leczenia metoprololem i iwabradyną na tempo rozwoju powikłań wieńcowych po endarterektomii tętnicy szyjnej.

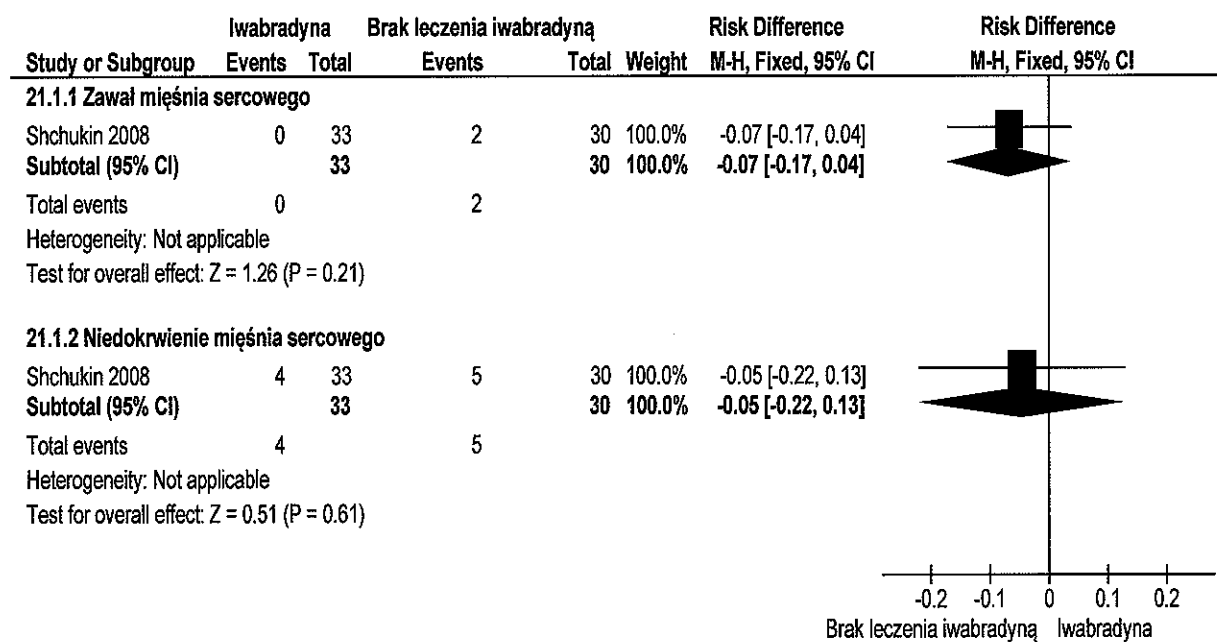
Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 111 chorych poddanych endarterektomii w latach 2006-2007. Średni wiek chorych wynosił 61 lat. Chorych podzielono na 3 grupy w zależności od stosowanego leczenia przed, w czasie i po zabiegu. Grupę pierwszą stanowili chorzy przyjmujący metoprolol (w dawce 50-100 mg/dzień; n=48), grupę drugą – chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia beta-adrenolitykami przyjmujący iwabradynę (w dawce 15 mg/dzień; n=33), natomiast grupę trzecią – chorzy nieprzyjmujący ani beta-adrenolityków ani iwabradyny (n=30). W publikacji nie podano dokładnej informacji o okresie obserwacji chorych (wyniki dotyczące skuteczności oceniano po 7 dniach leczenia).

W badaniu zawał mięśnia sercowego wystąpił u 2 chorych (6%) z grupy kontrolnej i u żadnego chorego z grup metoprololu i iwabradyny. Niedokrwienie mięśnia sercowego zaobserwowano u 5 chorych (17%) z grupy kontrolnej, 4 chorych (8%) z grupy metoprololu i 4 chorych (12%) z grupy iwabradyny. Różnice w częstości występowania zawału i niedokrwienia mięśnia sercowego były nieistotne statystycznie.

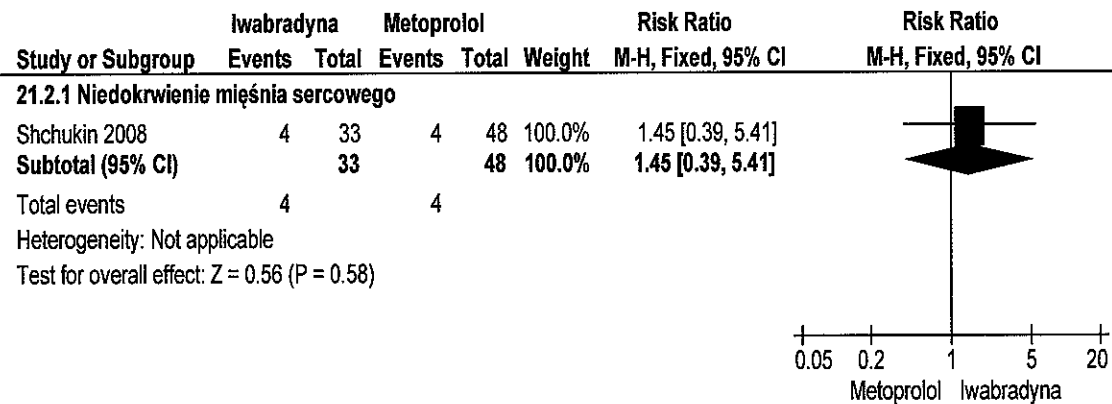
Rysunek 21. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs placebo – zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RR).



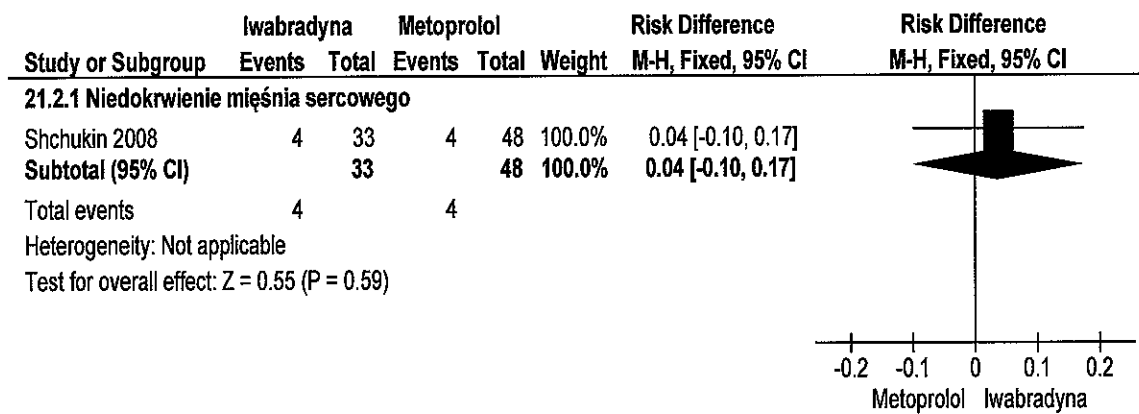
Rysunek 22. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs placebo – zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RD).



Rysunek 23. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs metoprolol 50-100 mg/d - niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RR).



Rysunek 24. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs metoprolol 50-100 mg/d - niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RD).



6.3.1.4 Doesch 2009

Badanie Doesch 2009 było jednośrodkowym, prospektywnym badaniem kohortowym z równoczesną grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych po transplatacji serca.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 30 chorych, z których zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (85,2%). Średni wiek chorych wynosił 53,3 roku, a czas od transplatacji serca – 5 lat. Chorym podawano iwabradynę w planowanej dawce 15 mg/dzień. U 40,7% chorych dawka ta nie została osiągnięta z powodu bezobjawowej bradykardii (n=10) oraz nudności (n=1). Iwabradynę w badaniu stosowano przez 12 miesięcy. 27 chorych, dopasowanych pod względem płci, wieku, rozpoznania przed transplatacją, czasu po transplatacji i przyjmowanych leków immunosupresyjnych, tworzyło grupę kontrolną.

W badaniu łącznie 3 chorych przerwało leczenie. Powodami przerwania leczenia były nudności (n=2) lub preferencje chorego (n=1).

W grupie iwabradyny łagodne zdarzenia niepożądane niepowodujące przerwania leczenia zaobserwowano u 14,8% chorych, którzy ukończyli leczenie (4 z 27 chorych). Zdarzenia te obejmowały: łagodne zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (n=2), nudności (n=1) oraz drżenie (n=1). W badaniu nie zaobserwowano żadnych objawów związanych ze wzrokiem (w tym fosfenów) ani klinicznych objawów bradykardii.

Autorzy badania sugerują, że leczenie iwabradyną jest bezpieczne u chorych po transplantacji serca.

6.3.1.5 Kolomoets 2008

Badanie Kolomoets 2008 było otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z chorobą niedokrwinną serca i patologią układu krążenia.

Do badania włączono 40 chorych, których średni wiek wynosił 53,4 roku. Zdecydowaną większość chorych stanowili mężczyźni (n=34). Grupę kontrolną stanowiło 32 chorych dopasowanych pod względem płci, wieku i chorób współistniejących. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie standardowe, zaś chorym z pierwszej grupy dodatkowo podawano iwabradynę w dawce 5 mg 2 razy dziennie przez 30 dni.

W badaniu nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Według badaczy iwabradyna w dawce 5 mg 2 razy dziennie była dobrze tolerowana u chorych z patologią układu krążenia.

6.3.2 Badania opisowe

6.3.2.1 CL3-044

Badanie CL3-044 było międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Populację w badaniu stanowili chorzy, którzy ukończyli jedno z 3 randomizowanych badań klinicznych (Littler 2002, Bescos 2007 lub CL3-022).

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 557 chorych, których średni wiek wynosił 62,6 roku, a zdecydowaną większość stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej (99,5%). Mężczyźni stanowili 80,8% chorych. Średni czas trwania choroby u chorych wynosił 8,2 roku.

W badaniu iwabradynę podawano w głównie w 3 schematach: 5 mg/2xd (48,3% chorych), 7,5/2xd (31,2% chorych) oraz 10 mg/2xd (12,4% chorych). Pozostałych 45 chorych otrzymywało jeden z 10 innych schematów leczenia. Okres obserwacji w badaniu wynosił do 5 lat (średnio 49,3 miesiąca). Bezpieczeństwo oceniano w populacji *Safety Set* (N=557).

Średni czas trwania leczenia w badaniu wynosił 48,7 miesięcy (co najmniej 36 miesięcy dla 78,6% chorych, co najmniej 48 miesięcy dla 70,6% chorych i co najmniej 54 miesiące dla 67,5% chorych). Czas trwania leczenia w najwyższej dawce dla 3 głównych schematów leczenia wynosił 48,0 miesiąca w grupie IVA 5 mg, 44,8 miesiąca w grupie IVA 5/7,5 mg oraz 40,3 miesiąca w grupie 5/7,5/10 mg.

W badaniu łącznie 184 (33%) chorych przerwało leczenie, w tym 128 (23%) z powodu zdarzeń niepożądanych. Główną przyczyną przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były zaburzenia serca (59 chorych, 10,6%):

- zaburzenia naczyń wieńcowych (33 chorych, 5,9%), w tym zawał mięśnia sercowego (13 chorych, 2,3%), niestabilna dławica piersiowa (11 chorych, 2,0%), dławica piersiowa (5 chorych, 0,9%) i inne zaburzenia naczyń wieńcowych (4 chorych, 0,7%);
- arytmie serca (14 chorych, 2,5%), w tym migotanie przedsionków (9 chorych, 1,6%), zahamowanie zatokowe u 1 chorego, zaburzenia przewodzenia u 3 chorych (0,5%) i tachykardia komorowa u 2 chorych (0,4%);
- objawowa bradykardia (3 chorych, 0,5%);
- niewydolność serca (4 chorych, 0,7%).

2 chorych przerwało leczenie z powodu objawów związanych ze wzrokiem (niewyraźne widzenie).

W poniższej tabeli przedstawiono powody przerwania leczenia w badaniu CL3-044.

Tabela 47. Powody przerwania leczenia w badaniu CL3-044.

Powody przerwania leczenia	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)	Inne schematy leczenia (N=45), n (%)	Łącznie (N=557), n (%)
Zdarzenia niepożądane	85 (32)	63 (36)	20 (29)	16 (36)	128 (23)
Powody niemedyczne	56 (21)	45 (26)	17 (25)	10 (22)	41 (7)
Odchylenie od protokołu	23 (9)	13 (7)	2 (3)	3 (7)	14 (3)
Poprawa kliniczna	6 (2)	5 (3)	1 (1)	3 (7)	1 (1)

Poniżej przedstawiono ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-044.

Tabela 48. Ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-044.

	<i>Safety Set (N=557), n (%)</i>
Zdarzenia niepożądane	460 (83)
ZN związane z leczeniem	91 (16)
ZN lub procedury związane z okiem	107 (19)
Ciężkie ZN	242 (43)
ZN powodujące przerwanie leczenia	104 (19)
Zgon z przyczyn naczyniowych	28 (5)
Zgon z przyczyn naczyniowych podczas leczenia	21 (4)

W badaniu u 460 (82,6%) chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (łącznie raportowano 2 354 ZN). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia serca (39,7%), zaburzenia naczyniowe (29,6%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (29,4%).

Najczęściej raportowane w badaniu zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów z podziałem na 3 najczęściej stosowane sekwencje dawek iwabradyny przedstawiono poniżej.

Tabela 49. Najczęściej raportowane ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 10% chorych chorych z którejkolwiek z grup) w badaniu CL3-044.

Zdarzenie niepożądane	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)
Łącznie	212 (79)	149 (85)	59 (86)
Zab. serca	91 (34)	76 (44)	36 (52)
Zab. naczyniowe	83 (31)	54 (31)	19 (28)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	79 (29)	48 (28)	17 (25)
Badania diagnostyczne	59 (22)	34 (20)	10 (14)
Zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	58 (22)	38 (22)	16 (23)
Zab. układu nerwowego	45 (17)	48 (28)	12 (17)
Zab. żołądka i jelit	55 (20)	30 (17)	16 (23)
Zab. oka	44 (16)	33 (19)	17 (25)
Zab. metabolizmu i odżywiania	47 (17)	31 (18)	7 (10)
Zab. ogólne i stany w miejscu podania	38 (14)	25 (14)	10 (14)

Zdarzenie niepożądane	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)
Zab. układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34 (13)	18 (10)	4 (6)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	25 (9)	21 (12)	8 (12)

Najczęściej raportowanymi w badaniu poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi były: niedostatecznie kontrolowane ciśnienie krwi (15,6%), zaburzenia widzenia (14,5%), dławica piersiowa (14,2%), niedociśnienie (7,0%), wzrost poziomu cholesterolu we krwi (5,4%), ból głowy (5,4%) oraz migotanie przedsionków (5,2%).

Zaburzeniami widzenia najczęściej były fosfeny (13,1%), spośród których 70% pojawiało się w pierwszym roku stosowania leczenia. Fosfeny powodowały zmniejszenie dawki iwabradyny lub przerwanie leczenia u <1% chorych. W badaniu wykazano, że częstość występowania zaburzeń widzenia jest zależna od dawki (IVA 5 mg – 12,6%, IVA 5/7,5 mg – 16,1%, IVA 5/7,5/10 mg – 26,1%).

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane z podziałem na 3 najczęściej stosowane sekwencje dawek iwabradyny.

Tabela 50. Najczęściej raportowane poszczególne ZN (u co najmniej 2% chorych z którejkolwiek z grup) w badaniu CL3-044.

Zdarzenie niepożądane	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)
Niedostatecznie kontrolowane ciśnienie krwi	44 (16)	27 (16)	10 (14)
Zaburzenia widzenia	28 (10)	26 (15)	16 (23)
Dławica piersiowa	28 (10)	27 (16)	19 (28)
Niedociśnienie	17 (6)	14 (8)	5 (7)
Wzrost poziomu cholesterolu we krwi	13 (4)	13 (7)	2 (3)
Ból głowy	12 (4)	9 (5)	6 (9)
Migotanie przedsionków	11 (4)	6 (3)	7 (10)
Cukrzyca niedostatecznie kontrolowana	13 (5)	12 (7)	1 (1)
Spadek częstości rytmu serca (bezobjawowa bradykardia)	14 (5)	4 (2)	-
Obrzęk obwodowy	12 (4)	9 (5)	5 (7)

W badaniu wystąpiły łącznie 44 zgony, w tym 28 z przyczyn naczyniowych i 16 z przyczyn pozostałych. 21 z 28 zgonów z przyczyn naczyniowych wystąpiło podczas przy-

mowania leczenia. Szczegółowy opis zgonów w badaniu CL3-044 przedstawiono poniżej.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w badaniu CL3-044.

Zdarzenie niepożądane	<i>Safety Set</i> (N=557), n (%)
Zgony z przyczyn naczyniowych	28 (5,0)
Nagły zgon	10 (1,8)
Zgon	5 (0,9)
Zawał mięśnia sercowego	4 (0,7)
Komplikacje po chirurgii naczyń wieńcowych	3 (0,5)
Udar mózgu	2 (0,4)
Wstrząs kardiogeny	1 (0,2)
Tętnia aorty	1 (0,2)
Tachykardia komorowa	1 (0,2)
Ostry zespół wieńcowy	1 (0,2)
Zgony z pozostałych przyczyn	16 (2,9)
Rak	9 (1,6)
Infekcja/wstrząs septyczny	2 (0,4)
Wrzód dwunastnicy	1 (0,2)
Wymioty (w kontekście cukrzycowej kwasicy ketonowej)	1 (0,2)
Odwodnienie	1 (0,2)
Samobójstwo	1 (0,2)
Wypadek (potrącenie przez pociąg)	1 (0,2)
Łącznie	44 (7,9)

W badaniu ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 242 chorych. Poniżej przedstawiono ciężkie ZN z poszczególnych układów z podziałem na 3 najczęściej stosowane sekwencje dawek iwabradyny.

Tabela 52. Ciężkie ZN z poszczególnych układów w badaniu CL3-044.

Zdarzenie niepożądane	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)
Łącznie	114 (42)	80 (46)	28 (41)
Zab. serca	43 (16)	36 (21)	16 (23)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	16 (6)	14 (8)	-
Zab. układu nerwowego	11 (4)	13 (7)	1 (1)
Zab. ogólne i stany w miejscu podania	11 (4)	6 (3)	4 (6)
Zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10 (4)	6 (3)	4 (6)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 (3)	6 (3)	2 (3)
Zab. żołądka i jelit	9 (3)	3 (2)	1 (4)
Zabiegi i procedury medyczne	9 (3)	3 (2)	1 (4)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5 (2)	8 (5)	2 (3)
Zab. naczyniowe	5 (2)	7 (4)	2 (3)
Zab. układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5 (2)	2 (1)	1 (1)
Zab. metabolizmu i odżywiania	2 (1)	2 (1)	2 (3)
Zab. układu rozrodczego i piersi	4 (1)	2 (1)	-

Najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: dławica piersiowa (6,5%), niestabilna dławica piersiowa (3,9%), zawał mięśnia sercowego (2,5%). Ciężkie migotanie przedsionków raportowano u 6 chorych (1,1%), a tachykardię komorową – u 3 chorych (0,5%).

Tabela 53. Najczęściej raportowane poszczególne ciężkie ZN (u >1% chorych z populacji *Safety Set*) w badaniu CL3-044.

Zdarzenie niepożądane	IVA 5 mg (N=269), n (%)	IVA 5/7,5 mg (N=174), n (%)	IVA 5/7,5/10 mg (N=69), n (%)	Safety Set (N=557)
Dławica piersiowa	17 (6)	12 (7)	5 (7)	36 (6)
Niestabilna dławica piersiowa	5 (2)	8 (5)	8 (12)	22 (4)
Zawał mięśnia sercowego	5 (2)	5 (3)	1 (1)	14 (3)
Ostry zawał mięśnia sercowego	5 (2)	3 (2)	1 (1)	10 (2)
Nagły zgon	7 (3)	1 (1)	1 (1)	10 (2)
Miejscowe zapalenie kości i stawów	4 (1)	1 (1)	2 (3)	7 (1)
Migotanie przedsionków	1 (1)	2 (1)	2 (3)	6 (1)
Rak prostaty	3 (1)	2 (1)	-	6 (1)

Wyniki tego 5-letniego, międzynarodowego, otwartego badania klinicznego przeprowadzonego u chorych ze stabilną dławicą piersiową potwierdziły, że iwabradyna podawana doustnie w dawkach 5 mg/2xd, 7,5 mg/2xd lub 10 mg/2xd jest skuteczna w redukcji objawów dławicy piersiowej.

Profil zdarzeń niepożądanych w badaniu był zgodny z profilem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego iwabradyny i nie ujawnił żadnych nowych zdarzeń niepożądanych w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową obserwowanych przez 5 lat. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim związanym z leczeniem iwabradyną były objawy związane ze wzrokiem oraz bezobjawowa i objawowa bradykardia. Nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych pojawiających się po dłuższym okresie stosowania iwabradyny, które miałyby związek z zastosowanym leczeniem.

6.3.2.2 CL3-022

Badanie CL3-022 było międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano długoterminowe bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych ze stabilną dławicą piersiową. Populację w badaniu stanowili chorzy, którzy ukończyli jedno z dwóch badań klinicznych (Tardif 2005 lub Tendera 2001).

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 660 chorych, których średni wiek wynosił 61 lat, a zdecydowaną większość stanowili przedstawiciele rasy kaukaskiej (93,5%). Mężczyźni stanowili 80,6% badanej populacji. Średni czas trwania choroby u chorych wynosił 88,1 miesiący.

Średni czas trwania leczenia w badaniu wynosił 11,2 miesiąca (zakres: 0,2-15,2 miesiąca).

W badaniu 95 chorych (14,4%) przerwało leczenie iwabradyną. Powody przerwania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Powody przerwania leczenia w badaniu CL3-022.

Powody przerwania leczenia	IWA 7,5 mg (N=660), n (%)
Łącznie	95 (14,4)
Zdarzenia niepożądane	60 (9,1)
Brak skuteczności	2 (0,3)
Powody niemedyczne	26 (3,9)
Odchylenie od protokołu	6 (0,9)
Inne	1 (0,2)

Bezpieczeństwo w badaniu oceniano w populacji *Safety Set* (chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę iwabradyny, N=659).

Poniżej przedstawiono ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-022.

Tabela 55. Ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-044.

	<i>Safety Set</i> (N=659), n (%)
Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny	392 (59,5)
ZN związane z leczeniem pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny*	92 (14,0)
Objawy związane ze wzrokiem pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny (w tym pogorszenie)	102 (15,5)
Objawy związane ze wzrokiem <i>de novo</i> lub nawracające	100 (15,2)
Ciężkie ZN**	108 (16,4)
Ciężkie ZN pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny**	104 (15,8)
Ciężkie ZN związane z leczeniem pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny	3 (0,5)
ZN powodujące przerwanie leczenia	60 (9,1)
ZN pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny i powodujące przerwanie leczenia	54 (8,2)
Objawy związane ze wzrokiem pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny i powodujące przerwanie leczenia	3 (0,5)
Ciężkie ZN niezakończone zgonem powodujące przerwanie leczenia	29 (4,4)
Ciężkie ZN związane z leczeniem pojawiające się w trakcie stosowania iwabradyny i powodujące przerwanie leczenia	3 (0,5)
ZN zakończone zgonem	12 (1,8)

* inne niż objawy związane ze wzrokiem; ** w tym zakończone zgonem.

W badaniu u 392 (59,5%) chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane podczas 12-miesięcznego okresu stosowania iwabradyny (łącznie raportowano 998 ZN). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia serca (23,7%) oraz zaburzenia oka (17,0%).

Najczęściej raportowane (u co najmniej 10% chorych) w badaniu zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów przedstawiono poniżej.

Tabela 56. Najczęściej raportowane ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 10% chorych) w badaniu CL3-022.

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń, n	Liczba chorych, n (%)
Łącznie	998	392 (59,5)
Zab. serca	193	156 (23,7)
Zab. oka	128	112 (17,0)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	103	79 (12,0)
Zab. naczyniowe	80	72 (10,9)

Najczęściej raportowanymi poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi podczas 12-miesięcznego okresu stosowania iwabradyny w badaniu były: zaburzenia widzenia niesklasyfikowane (15,5%), zaostrzenie dławicy piersiowej (6,1%) oraz bradykardia zatokowa (4,7%).

Około 2/3 zdarzeń niepożądanych wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy stosowania iwabradyny.

Poniżej przedstawiono najczęściej raportowane w badaniu poszczególne zdarzenia niepożądane (występujące u co najmniej 2% chorych).

Tabela 57. Najczęściej raportowane poszczególne ZN (u co najmniej 2% chorych) w badaniu CL3-022.

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń, n	Liczba chorych, n (%)
Zaburzenia widzenia niesklasyfikowane	110	102 (15,5)
Zaostrzenie dławicy piersiowej	40	40 (6,1)
Bradykardia zatokowa	31	31 (4,7)
Dodatkowe skurcze komorowe	26	26 (3,9)
Niedostatecznie kontrolowane ciśnienie krwi	22	22 (3,3)
Nadciśnienie niesklasyfikowane	21	21 (3,2)
Ból głowy niesklasyfikowany	24	21 (3,2)
Grypa	22	19 (2,9)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	20	18 (2,7)
Chirurgia naczyń wieńcowych	15	15 (2,3)
Zawał mięśnia sercowego	15	15 (2,3)

Łącznie 125 chorych w badaniu zgłosiło przynajmniej jedno zaburzenie związane ze wzrokiem. Większość chorych raportowało zjawiska świetlne (79,0%), głównie fosfeny. Wśród pozostałych zaburzeń związanych ze wzrokiem, nienależących do zjawisk świetlnych, najczęściej występowało przemijające niewyraźne widzenie. Żadne z zaburzeń związanych ze wzrokiem nie było ciężkie. U 7 na 100 chorych objawy te nie zostały uznane za mające związek z badanym lekiem. Łącznie tylko 5 chorych (0,8% populacji *Safety Set*) przerwało leczenie w związku z wystąpieniem zaburzeń związanych ze wzrokiem.

W badaniu raportowano 12 zgonów. 11 spośród nich wystąpiło podczas stosowania leczenia, natomiast 1 – 8 dni po podaniu ostatniej dawki iwabradyny. Wszystkie poza jednym były związane z czynnością serca (7 – zawał mięśnia sercowego, 4 – nagły zgon sercowy, 1 – niewyjaśniony nagły zgon). Wszystkie zgony zostały uznane przez badaczy za niemające związku ze stosowanym leczeniem.

Spośród 108 chorych, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, u 104 (15,8%) wystąpiły łącznie 134 ciężkie ZN podczas 12-miesięcznego okresu leczenia, u dwóch ciężkie ZN wystąpiły przed przyjęciem badanego leku, a u 2 – więcej niż 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Poniżej przedstawiono ciężkie ZN z poszczególnych układów występujące podczas 12-miesięcznego okresu stosowania iwabradyny.

Tabela 58. Najczęściej raportowane ciężkie ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 1% chorych) w badaniu CL3-022.

Zdarzenie niepożądane	Liczba zdarzeń, n	Liczba chorych, n (%)
Łącznie	134	104 (15,8)
Zab. serca	53	47 (7,1)
Zabiegi i procedury medyczne	23	22 (3,3)
Badania diagnostyczne	9	9 (1,4)
Zab. naczyniowe	10	9 (1,4)
Zab. żołądka i jelit	7	7 (1,1)

Najczęściej raportowanymi poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaostrzenie dławicy piersiowej (2,6%), zawał mięśnia sercowego (2,3%) oraz chirurgia naczyń wieńcowych (2,3%).

Wyniki badania potwierdziły, że iwabradyna podawana w dawce 7,5 mg/2xd przez 12 miesięcy była dobrze tolerowana u chorych z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu były objawy związane ze wzrokiem, które u większości chorych ustąpiły pomimo kontynuowania leczenia iwabradyną. Zgodnie z przypuszczeniami, u chorych z dławicą piersiową najcięższymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia serca.

6.3.2.3 REDUCTION 2009

Badanie REDUCTION 2009 było wieloośrodkowym, prospektywnym, otwartym, nieinterwencyjnym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny u chorych ze stabilną dławicą piersiową w codziennej praktyce.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 4 954 chorych, spośród których 59% stanowili mężczyźni. Średni wiek chorych wynosił 65,1 roku, zaś średni czas trwania stabilnej dławicy piersiowej – 3,6 roku. Okres obserwacji w badaniu wynosił 4 miesiące.

Chorzy początkowo leczeni byli iwabradyną w dawce 5 mg dwa razy dziennie. Zwiększenie dawki do 7,5 mg dwa razy dziennie było możliwe po 2-4 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Dawka zredukowana do 2,5 mg dwa razy dziennie była zalecana chorym spełniającym następujące kryteria: wiek \geq 75 lat, niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny $<$ 15 mL/min, częstość rytmu serca $<$ 50 uderzeń/min podczas leczenia, objawowa bradykardia.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji.

Tabela 59. Odsetki chorych stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji w badaniu REDUCTION 2009.

	Początkowo	Po 1 miesiącu obserwacji	Po 4 miesiącach obserwacji
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 2,5 mg/2xd (%)	19,7	9,3	8,8
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 5 mg/2xd (%)	80,3	76,3	71,8
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 7,5 mg/2xd (%)	0,0	14,3	19,4
Średnia dawka iwabradyny (mg)	9,0	10,2	10,5

2xd – dawka podawana dwa razy dziennie

Dla 1 575 chorych (32%) leczenie iwabradyną było pierwszym rodzajem terapii przeciwdławicowej. U 728 chorych (15%) iwabradyna została dodana do istniejącego schematu leczenia farmakologicznego. U 2 638 chorych (53%) leczenie iwabradyną zostało rozpoczęte podczas zmiany istniejącego schematu terapii.

U 4 646 chorych (95,2%) leczenie iwabradyną trwało dłużej niż 4 miesiące. 234 chorych (4,8%) przerwało leczenie wcześniej. Powodami przerwania leczenia iwabradyną były objawy nietolerancji leku (n=53), słabe przestrzeganie zaleceń przyjmowania leku (n=49), osiągnięcie niewystarczającego efektu zdrowotnego (n=20) oraz brak objawów choroby i kontynuowanie leczenia niezależnie (n=7).

W badaniu raportowano łącznie 78 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 57 chorych (1,2% z 4 954; 0,1% zakwalifikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane). Najczę-

ściżej występującym zdarzeniem niepożądanym były nudności (n=11, 0,22%) oraz zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (n=9, 0,18%). U 10 chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z widzeniem (7 przypadków zaburzeń widzenia, 1 przypadek niewyraźnego widzenia, 3 przypadki innych objawów). U 4 chorych odnotowano bóle głowy, a u 2 – omdlenia. Zdarzenia niepożądane związane z sercem, odnotowane u 11 chorych, obejmowały m.in. 4 przypadki migotania przedsionków oraz 3 przypadki bradykardii. Do pozostałych sercowych zdarzeń niepożądanych należał blok przedsionko-komorowy II stopnia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, tachykardia i niespecyficzne dolegliwości serca (u 1 chorego każde).

U jednego chorego w badaniu wystąpił zgon z powodu zaburzeń czynności wątroby związanych z alkoholową marskością wątroby podczas trwania badania. Zgon wystąpił również u chorego z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i niewydolnością serca (nagły zgon sercowy). 6 chorych zmarło z innych przyczyn, niesklasyfikowanych jako mające związek z leczeniem iwabradyną: 1 z powodu powtórnego zawału mięśnia sercowego i 5 z przyczyn niesercowych.

Zdarzenia niepożądane zostały uznane u 6 chorych za związane z leczeniem iwabradyną (głównie zaburzenia widzenia), u 18 chorych – za prawdopodobnie związane z leczeniem, u 22 chorych – za możliwie związane z leczeniem, a u 8 chorych – za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem. U 3 chorych niemożliwa była ocena związku zdarzenia niepożądanego z zastosowanym leczeniem.

Lekarze sklasyfikowali skuteczność iwabradyny jako doskonałą u 66,3% chorych, jako bardzo dobrą – u 31,9% chorych, jako umiarkowaną – u 1,3% chorych, oraz jako słabą – u 0,6% chorych.

Według autorów badania iwabradyna była dobrze tolerowana przez większość chorych i zaobserwowano mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w codziennej praktyce w porównaniu z częstością opisaną w dostępnych raportach z kontrolowanych badań klinicznych.

Chorzy powyżej 80 lat

Do analizy subpopulacji chorych powyżej 80 lat w badaniu REDUCTION 2009 włączono łącznie 382 chorych, których średni wiek wynosił 83 lata (zakres: 80-90 lat). Wśród chorych powyżej 80 lat większość (58%) stanowiły kobiety.

Okres obserwacji chorych wynosił 4 miesiące.

Po 4 miesiącach obserwacji leczenie iwabradyną było kontynuowane u 354 (94,4%) chorych. 21 osób (5,6%) wcześniej przerwało leczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki chorych powyżej 80 lat stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji.

Tabela 60. Odsetki chorych powyżej 80 lat stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji w badaniu REDUCTION 2009.

	Początkowo	Po 1 miesiącu obserwacji	Po 4 miesiącach obserwacji
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 2,5 mg/2xd (%)	44,5	25,9	24,6
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 5 mg/2xd (%)	55,5	65,8	62,2
Chorzy otrzymujący iwabradynę w dawce 7,5 mg/2xd (%)	0,0	8,3	13,2
Średnia dawka iwabradyny (mg)	7,8	9,1	9,4

2xd – dawka podawana dwa razy dziennie

U 4 chorych (1%) z ocenianej grupy wystąpiły zdarzenia niepożądane, z których jedno zostało zakwalifikowane jako ciężkie (omdlenie u 92-letniej kobiety 29 dni po rozpoczęciu leczenia iwabradyną – sklasyfikowane jako możliwe mające związek z leczeniem). Pozostałe zdarzenia niepożądane to: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (n=2 - sklasyfikowane jako prawdopodobnie i możliwe mające związek z leczeniem) oraz tachykardia (n=1 – prawdopodobnie niezwiązana z leczeniem). W opisywanej grupie chorych nie były zgłaszane zaburzenia widzenia, bradykardia ani blok przedsionkowo-komorowy.

Według badaczy leczenie iwabradyną było bezpieczne, a zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Dlatego iwabradyna wydaje się być korzystną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych powyżej 80 lat z dławicą piersiową.

Chorzy przyjmujący iwabradynę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami

Do analizy subpopulacji chorych przyjmujących iwabradynę w skojarzeniu z beta-adrenolitykami w badaniu REDUCTION 2009 włączono łącznie 344 chorych, których średni wiek wynosił 66 lat. Większość chorych w tej populacji stanowili mężczyźni (59%).

Okres obserwacji chorych wynosił 4 miesiące.

Najczęściej stosowanymi przez chorych beta-adrenolitykami były: metoprolol (41%; średnia dawka 99,0 mg), bisoprolol (27%; średnia dawka 5,7 mg), karwedilol (9%; średnia dawka 22,5 mg) oraz nebiwolol (9%; średnia dawka 5,1 mg).

Podczas 4 miesięcy obserwacji leczenie beta-adrenolitykami zostało przerwane u 30 chorych, a u 15 dawka leków z tej grupy została zredukowana. Głównymi powodami przerwania leczenia lub zredukowania dawki były: zmęczenie, depresja i objawy ze strony układu oddechowego. U dwóch chorych dawka beta-adrenolityków została zwiększona, a 28 chorych otrzymało beta-adrenolityki *de novo*.

Leczenie iwabradyną zostało przerwane u 18 z 344 chorych (5,4%). U 5 chorych raportowano nietolerancję, u 1 – bradykardię zatokową z częstością rytmu serca około 40 uderzeń/min. Wymienione zdarzenia niepożądane były odwracalne i ustąpiły po prze-

rwaniu leczenia bez żadnych następstw klinicznych. 3 chorych przerwało leczenie iwabradyną ze względu na niewystarczający efekt zdrowotny, 2 chorych – ze względu na słabe przestrzeganie zaleceń przyjmowania leku, zaś 8 chorych – z innych powodów.

U 330 chorych (96%) stosowano inne leki w skojarzeniu z iwabradyną i beta-adrenolitykami.

W analizie subpopulacji odnotowano łącznie 8 zdarzeń niepożądanych występujących u 5 chorych (1,5%; żadne ze zdarzeń nie zostało sklasyfikowane jako ciężkie). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (5 zdarzeń u 2 chorych) i zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (3 zdarzenia u 2 chorych). Żaden z chorych nie zgłaszał zjawisk świetlnych (zaburzeń widzenia). U 1 chorego wystąpił ból głowy. Sercowe zdarzenia niepożądane odnotowano u 1 chorego (bradykardia zatokowa ustępująca po odstawieniu iwabradyny). W analizie subpopulacji nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów.

7 zdarzeń niepożądanych u 4 chorych zostało uznanych za mające związek z leczeniem iwabradyną (głównie objawy żołądkowo-jelitowe). Jedno zdarzenie oceniono jako koniecznie mające związek z leczeniem (bradykardia), 3 – jako prawdopodobnie mające związek z leczeniem, oraz 3 – możliwie mające związek z leczeniem. Jedno zdarzenie było niemożliwe do sklasyfikowania.

Tolerancja iwabradyny została zaklasyfikowana jako bardzo dobra u 63,2% chorych, jako dobra – u 36,2% chorych, jako umiarkowana – u 0,6% chorych, i jako słaba – u 0,0% chorych.

Według badaczy iwabradyna w skojarzeniu z beta-adrenolitykami była bezpieczna i dobrze tolerowana u większości chorych. Skojarzenie leczenia iwabradyną z leczeniem beta-adrenolitykami wydaje się być rozsądną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych z przewlekłą stabilną dławicą piersiową.

6.3.2.4 ADDITIONS 2012

Badanie ADDITIONS 2012 było wieloośrodkowym, nieinterwencyjnym, prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym przeprowadzonym w 818 ośrodkach w Niemczech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w skojarzeniu z beta-adrenolitykami w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową.

Badanie przeprowadzono w grupie 2 330 chorych leczonych różnymi dawkami iwabradyny podawanej dwa razy dziennie w skojarzeniu z beta-adrenolitykami przez 4 miesiące. Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił 65,9 roku, a mężczyźni stanowili 59%.

Leczenie rozpoczynano od dawki iwabradyny 5 mg/2xd. Po 4 tygodniach możliwe było zwiększenie dawki do 7,5 mg/2xd. U chorych w wieku ≥ 75 lat lub z częstością rytmu serca < 50 uderzeń/min w trakcie leczenia, możliwe było stosowanie iwabradyny w dawce 2,5 mg/2xd.

Tolerancja iwabradyny w badaniu została oceniona przez 72% lekarzy jako bardzo dobra, przez 28% - jako dobra, przez 0,2% - jako umiarkowana i przez 0,05% - jako słaba. Działania niepożądane były raportowane u 14 (0,6%) chorych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: objawy związane ze wzrokiem (fosfeny; 3 chorych) i ból głowy (3 chorych). Nie zgłaszano przypadków wystąpienia bradykardii ani ciężkich działań niepożądanych.

Według autorów badania leczenie iwabradyną w skojarzeniu z beta-adrenolitykami jest bezpieczne u chorych ze stabilną dławicą piersiową w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

6.3.2.5 Lad 2008

W badaniu Lad 2008 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z objawową dławicą piersiową. Było to jednośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii.

W badaniu opisano serię 30 chorych, którzy rozpoczęli leczenie iwabradyną. Średni wiek chorych wynosił 71,3 roku (zakres: 52-87), mężczyźni stanowili 67%, a przedstawiciele rasy kaukaskiej – 60%. W badaniu planowano obserwować chorych do 12 miesięcy, jednak mediana okresu obserwacji wyniosła 12,6 tygodni.

Chorzy przyjmowali iwabradynę w dawce od 2,5 do 5 mg dwa razy dziennie.

Profil bezpieczeństwa iwabradyny okazał się korzystny, gdyż większość chorych nie zgłaszała zdarzeń niepożądanych. U trzech chorych wystąpiły zaburzenia widzenia, a jeden z nich zgłosił wrażenie występowania błyskających świateł w oku (znanego działania niepożądanego iwabradyny). U dwóch chorych wystąpiły objawy niewyraźnego widzenia, które jednak były również obecne przed rozpoczęciem stosowania iwabradyny (jeden z nich cierpiał na cukrzycową chorobę oczu). U jednego chorego wystąpił kaszel, a u 6 zawroty lub ból głowy (dane odczytane z wykresu).

Według badaczy poznany profil zdarzeń niepożądanych nie wpływa negatywnie na tolerancję lub codzienną aktywność chorych. Tylko 2 chorych przerwało leczenie iwabradyną z powodów związanych z jej działaniem.

6.3.2.6 Makolkin 2008

Badanie Makolkin 2008 było prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny w praktyce klinicznej.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 44 chorych (28 mężczyzn, 16 kobiet) z chorobą niedokrwienną serca i objawami stabilnej dławicy piersiowej w wieku 40-66 lat.

Chorym podawano iwabradynę w dawce 10 mg/d podawanej w dwóch dawkach podzielonych (2 × 5 mg). W przypadku, gdy częstość rytmu serca nie zmniejszyła się wystarczająco, dawkę leku zwiększano do 12,5 mg/d, a następnie do 15 mg/d. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni. Pod koniec badania 13 chorych otrzymywało iwabra-

[REDACTED]

dynę w dawce 15 mg/d, 6 chorych – w dawce 12,5 mg/d, a 25 chorych – w dawce 10 mg/d.

W badaniu u 3 chorych (6,8%) zaobserwowano fotopsję (powstawanie błysków świetlnych), u 3 chorych – bradykardię do 46-48 uderzeń/min, u 1 chorego – niewyraźne widzenie, u 1 – ból głowy i u 1 – nudności. U tych chorych dawka iwabradyny została zmniejszona do 10 mg/dzień.

Według autorów badania iwabradyna była dobrze tolerowana, a zdarzenia niepożądane występowały z niewielką częstością i nie powodowały przerwania leczenia.

6.3.2.7 Murat 2009

Badanie Murat 2009 było prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym oceniającym arytmogenny potencjał iwabradyny u chorych ze stabilną dławicą piersiową po koronarografii.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 21 chorych, których średni wiek wynosił 58 lat. W badaniu wzięło udział 16 mężczyzn i 5 kobiet. Chorzy stosowali iwabradynę przez 1 miesiąc (brak informacji o dawce leku). Oceniano czas trwania QT, dyspersję QT, maksymalny i minimalny czas trwania odstępu QT, dyspersję załamka P oraz maksymalny i minimalny czas trwania załamka P.

W badaniu wykazano, że stosowanie iwabradyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia arytmii komorowych i przedsionkowych u chorych z chorobą wieńcową.

6.3.2.8 DeFerrari 2008

Badanie DeFerrari 2008 było jednośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym fazy II. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny u chorych z niewydolnością serca, zaawansowaną dysfunkcją lewej komory i częstością rytmu serca ≥ 80 uderzeń/min.

Badanie przeprowadzono w populacji 10 chorych, których średni wiek wynosił 50 lat, a ciężkość objawów sklasyfikowano jako III wg NYHA. 80% chorych stanowili mężczyźni. Chorzy otrzymywali optymalne leczenie podstawowe (leki moczopędne 100% chorych, inhibitory konwertazy angiotensyny/blokery receptora angiotensynowego 80% chorych, beta-adrenolityki 60% chorych i digoksyna 40% chorych).

W badaniu iwabradynę podano w dwóch wlewach dożylnych: początkowo w dawce 0,1 mg/kg przez 90 min, a następnie w dawce 0,075 mg/kg lub 0,05 mg/kg (jeżeli HR spadło o ponad 15 uderzeń/min) przez 90 min. Całkowity czas podawania iwabradyny wynosił 3 godziny. Wlew zatrzymywano jeżeli HR spadło poniżej 60 uderzeń/min.

5 spośród 10 chorych zgłosiło łącznie 6 zdarzeń niepożądanych. Wśród zgłoszonych zdarzeń niepożądanych był 1 przypadek bradykardii zatokowej (spadek HR poniżej 60 uderzeń/min, który prowadził do przerwania infuzji iwabradyny) oraz dwa przypadki

niewielkich zaburzeń widzenia, które zostały uznane za prawdopodobnie mające związek z zastosowanym leczeniem. W badaniu zaobserwowano również jeden przypadek hipokaliemii, krótki okres (<10 uderzeń) tachykardii komorowej oraz jeden przypadek hipertermii (maksymalna temperatura wewnętrzna 38,5°C). Wymienione zdarzenia zostały uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w badaniach krwi po infuzji iwabradyny. Nie zaobserwowano również istotnego wpływu iwabradyny na odstępy PR, QRS i QT.

Według autorów badania podawanie iwabradyny było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

6.3.2.9 CL2-061

Badanie CL2-061 było badaniem klinicznym fazy II oceniającym stosowanie iwabradyny u chorych z objawową niewydolnością serca (brak szczegółowych informacji o metodach badania). Badanie przeprowadzono w 20 ośrodkach we Francji.

Iwabradyna w badaniu podawana była doustnie w dawkach 2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd i 7,5 mg/2xd przez 24 tygodnie. Chorym, u których wykazano poprawę podczas leczenia iwabradyną w badaniu proponowano udział w przedłużonej fazie leczenia (2 lata).

Do dnia 25.04.2007 do badania włączono 67 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych). 50 z nich ukończyło badanie, a 11 przerwało przedwcześnie. 25 chorych zostało włączonych do fazy przedłużonej.

W okresie objętym czwartym dokumentem PSUR (od 26.04.2007 do 25.10.2007) do badania włączono 8 chorych, natomiast w okresie objętym piątym dokumentem PSUR (od 26.10.2007 do 25.10.2008) – 3 chorych. Badanie było zakończone 02.06.2008 r.

Do 25.10.2008 r. w badaniu raportowano następujące spośród zdarzeń niepożądanych monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem, które wystąpiły podczas stosowania leczenia:

- bradykardia (3 zdarzenia, w tym bradykardia z częstością rytmu serca <40 uderzeń na min – 0 zdarzeń);
- zaburzenia oka (9 zdarzeń, w tym 1 ciężkie);
- migotanie przedsionków (5 zdarzeń, w tym 1 ciężkie);
- trzepotanie przedsionków (0 zdarzeń);
- zaburzenia układu odpornościowego (1 zdarzenie, w tym 0 ciężkich).

6.3.2.10 CL2-062

Badanie CL2-062 było międzynarodowym, wieloośrodkowym otwartym badaniem klinicznym fazy II, przeprowadzonym w 23 ośrodkach w Europie. W badaniu oceniano stosowanie iwabradyny u chorych z umiarkowaną do ciężkiej, stabilną, przewlekłą, skurczową niewydolnością serca leczonych beta-adrenolitykami.

Iwabradynę w badaniu podawano doustnie w dawkach 2 mg/2xd, 5 mg/2xd i 7,5 mg/2xd, przez 6 tygodni.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 tygodni.

Do badania włączono 87 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych). 12 chorych przerwało leczenie, a 75 ukończyło badanie. Badanie zakończono 31.01.2007 r.

Do dnia 25.04.2007 r. w badaniu raportowano następujące spośród zdarzeń niepożądanych monitorowanych w ramach Planu Zarządzania Ryzykiem, które wystąpiły podczas stosowania leczenia:

- bradykardia (5 zdarzeń, w tym bradykardia z częstością rytmu serca <40 uderzeń na min – 3 zdarzenia);
- zaburzenia oka (12 zdarzeń, w tym 0 ciężkich);
- migotanie przedsionków (0 zdarzeń);
- trzepotanie przedsionków (0 zdarzeń).

6.3.2.11 CL3-073

Badanie CL3-073 było wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym fazy II przeprowadzonym w 11 ośrodkach we Francji. Głównym celem badania była ocena wpływu iwabradyny na skurczowe ciśnienie krwi u chorych z niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym leczonych peryndoprylem (4 mg/d).

Iwabradynę w badaniu podawano w dawkach 5 mg/2xd i 7,5 mg/2xd przez 90 dni.

Do 25.10.2008 do badania włączono 9 chorych, a po tym dniu – kolejnych dwóch (brak informacji o wieku i płci chorych). Badanie zostało zakończone 7.05.2009.

W okresie od 26.10.2007 do 25.10.2009 nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych w badaniu.

6.3.2.12 Rayan 2011

Badanie Ryan 2011 było prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową.

Badanie przeprowadzono w populacji 35 chorych, których średni wiek wynosił 44,2 roku. Mężczyźni stanowili 60% chorych. U większości chorych (85,7%) ciężkość objawów sklasyfikowano jako III wg NYHA.

Chorzy otrzymywali iwabradynę jako leczenie dodatkowe, w dawce stopniowo zwiększanej do osiągnięcia HR=60 uderzeń/min lub do osiągnięcia dawki 7,5 mg dwa razy dziennie. Początkowa dawka iwabradyny wynosiła 2,5 mg co 12 godzin przez 2 tygodnie. Następnie dawkę zwiększono do 5 mg co 12 godzin przez 2 tygodnie. Kolejnym etapem było stosowanie dawki 7,5 mg co 12 godzin do zakończenia 3 miesięcy terapii iwabradyną. Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące.

U jednego chorego w badaniu wystąpiła dekompensacja i leczenie beta-adrenolitykami zostało przerwane i wznowione po 10 dniach. U innego chorego wystąpiły błyski, gdy dawka iwabradyny została zwiększona do 15 mg/dzień. 33 chorych ukończyło 3 miesięczny okres obserwacji bez zgłaszania dolegliwości oraz bez konieczności zmiany dotychczasowego leczenia.

Według badaczy stosowanie iwabradyny u chorych z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową jest skuteczne i bezpieczne.

6.3.2.13 McDonald 2011

Badanie McDonald 2011 było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w UK.

W badaniu zidentyfikowano 22 chorych, którym przypisano iwabradynę w celu leczenia zespołu tachykardii postawno-ortostatycznej. U żadnego z chorych nie stwierdzono choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie. Dane były dostępne dla 20 chorych. Średni wiek chorych wynosił 35 lat, a zdecydowaną większość stanowiły kobiety (kobiety:mężczyźni = 5:1). Wszyscy chorzy próbowali przynajmniej jednego innego leczenia zespołu tachykardii postawno-ortostatycznej przed zastosowaniem iwabradyny i najczęściej był to lek z grupy beta-adrenolityków.

Chorym przypisano początkowo iwabradynę w dawce 2,5 mg/dzień. Podczas kolejnych wizyt w klinice dawka iwabradyny była zwiększana w zależności od występowania objawów.

W czasie analizowania danych 11 chorych (55%) kontynuowało leczenie iwabradyną. Mediana czasu stosowania leczenia wynosiła 25 tygodni (zakres: 7-113), natomiast mediana dobowej dawki iwabradyny – 5 mg (zakres: 2,5-15) przyjmowanych w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Chorzy, którzy kontynuowali leczenie iwabradyną w czasie analizy (55%) zgłaszali mniej epizodów palpacji i tachykardii. Ośmiu chorych (44%) zgłosiło zmniejszenie zmęczenia. Poprawa zmęczenia obserwowana była jedynie u chorych, którzy zgłosili zmniejszenie częstości występowania tachykardii. Najczęściej wymienianym powodem przerwania leczenia iwabradyną był brak poprawy w objawach choroby przy stosowaniu maksymalnej dawki (n=6).

Pięciu chorych zgłosiło zdarzenia niepożądane, które u dwóch z nich doprowadziły do przerwania leczenia iwabradyną. Jeden z nich zgłosił zmniejszenia HR przy zwiększeniu zmęczenia, a dwóch – zaburzenia wzroku. W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia w badaniu McDonald 2011.

Tabela 61. Zgłoszone zdarzenia niepożądane w badaniu McDonald 2011.

Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych zgłaszających zdarzenie niepożądane	Liczba chorych, którzy przerwali leczenie iwabradyną z powodu zdarzeń niepożądanych
Wrażliwość na światło	2	0
Ból głowy	1	0
Zawroty głowy z zaburzeniem równowagi	2	1
Nudności	1	0
Zwiększone zmęczenie	1	1

6.3.2.14 Kaplinsky 2010

Badanie Kaplinsky 2010 było jednoośrodkowym, prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena stosowania iwabradyny u chorych z tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono w grupie 4 chorych płci żeńskiej, których średni wiek wynosił 33,7 roku (zakres: 21-44). Wszystkie chore były przedstawicielkami rasy kaukaskiej. Chore nie stosowały wcześniejszego leczenia (batablokerów lub werapamilu).

W badaniu chore stosowały iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy dziennie przez pierwszy tydzień. Następnie dawka została zwiększona do 7,5 mg dwa razy dziennie i stosowana do ukończenia 3 miesięcy terapii. Okres obserwacji w badaniu wynosił 3 miesiące.

W badaniu nie zidentyfikowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania iwabradyny.

Według autorów badania iwabradyna okazała się skutecznym i bezpiecznym sposobem zmniejszenia HR u chorych z tachykardią zatokową.

6.3.2.15 Calo 2010

Badanie Calo 2010 było prospektywnym badaniem klinicznym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 18 chorych (2 mężczyzn i 16 kobiet), których średni wiek wynosił 45 lat. 16 chorych (88,9%) było wcześniej bezskutecznie leczonych beta-adrenolitykami, natomiast 2 (11,1%) – pochodnymi dihydropirydyny. Terapia tymi lekami została przerwana przed rozpoczęciem badania.

W chwili rozpoczęcia badania wszyscy chorzy otrzymywali iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy dziennie. Dawka była zwiększana do 7,5 mg dwa razy dziennie w przypadku utrzymywania się objawów choroby i/lub spoczynkowego HR > 85 uderzeń/min, a

zmniejszana do 2,5 mg dwa razy dziennie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych (zaburzenia widzenia, podwójne widzenie, objawowa bradykardia). Średnia dawka iwabradyny stosowana w badaniu wynosiła 5 mg dwa razy dziennie.

W badaniu raportowano jeden przypadek podwójnego widzenia (po 7 dniach leczenia) i jeden przypadek zaburzeń widzenia (po 14 dniach leczenia). Jeden chory przerwał badanie po 4 tygodniach z powodu wcześniejszego wystąpienia zaburzeń widzenia (po 2 tyg.) pomimo zmniejszenia dawki iwabradyny do 2,5 mg dwa razy dziennie. Inny chory został wykluczony z badania w tym samym czasie z powodu nie przestrzegania protokołu. U chorego z podwójnym widzeniem całkowite ustąpienia objawów obserwowano 4 dni po zmniejszeniu dawki iwabradyny z 5 mg do 2,5 mg dwa razy dziennie. W badaniu nie raportowano przypadków objawowej bradykardii.

Według badaczy średnioterminowe stosowanie iwabradyny u chorych z tachykardią zatokową wydaje się być bezpieczne w kontekście częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w szczególności ciężkiej bradykardii. Leczenie iwabradyną powinno być rozważone jako terapia drugiej linii u chorych po niepowodzeniu leczenia beta-adrenolitykami lub z nietolerancją beta-adrenolityków i antagonistów kanału wapniowego.

6.3.2.16 Zellerhoff 2010

Badanie Zellerhoff 2010 było jednośrodkowym, prospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w Niemczech. Celem badania była ocena stosowania iwabradyny u chorych z tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 10 chorych płci żeńskiej po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii antyarytmicznej w leczeniu objawowej tachykardii zatokowej (beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, leki antyarytmiczne klasy Ic; n=8) lub po odmowie przyjmowania konwencjonalnej terapii (n=2). Średni wiek chorych wynosił 32,5 roku (zakres: 12-57).

Spośród 10 chorych trzy stosowały iwabradynę w leczeniu skojarzonym (z bisoprololem 5 mg i werapamilem 160 mg, metoprololem 47,5 mg lub bisoprololem 10 mg). Pozostałe chore otrzymywały iwabradynę w monoterapii.

W badaniu 7 chorych przyjmowało iwabradynę w dziennej dawce 10 mg, natomiast 3 – w dziennej dawce 15 mg.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 16 miesięcy (zakres: 6-27).

U 3 chorych raportowano przemijające zaburzenia widzenia, natomiast u 5 nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Nie podano informacji o zdarzeniach niepożądanych u pozostałych dwóch chorych.

W badaniu nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, w szczególności objawów związanych z bradykardią.

Według badaczy iwabradyna wydaje się być skuteczną i bezpieczną terapią w grupie chorych z tachykardią zatokową oporną na inne metody leczenia.

6.3.2.17 Rakovec 2009

Badanie Rakovec 2009 było prospektywnym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 13 chorych (11 kobiet i 2 mężczyzn), z których większość (n=7) była wcześniej leczona beta-adrenolitykami (różne leki i różne dawki). U niektórych chorych leczenie beta-adrenolitykami było przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych. Średni wiek chorych w badaniu wynosił 42 lata (zakres: 27-66 lat).

W badaniu chorzy otrzymywali iwabradynę w monoterapii w dawce 15 mg/dzień przez 2 tygodnie. Chorzy nie stosowali beta-adrenolityków lub innych leków zmniejszających częstość rytmu serca. Okres obserwacji w badaniu wynosił 2 tygodnie.

Iwabradyna nie powodowała wizualnych lub innych zdarzeń niepożądanych u chorych i była dobrze tolerowana. U chorego, który zmienił leczenie metoprololem 300 mg/ dzień na iwabradynę bez przerwy, po 6 miesiącach leczenia iwabradyną nastąpiła poprawa m.in. ogólnego poczucia komfortu w porównaniu z leczeniem beta-adrenolitykiem.

Według badaczy tachykardia zatokowa może być skutecznie leczona iwabradyną. Leczenie to może być szczególnie przydatne u chorych, u których beta-adrenolityki są przeciwwskazane lub źle tolerowane.

6.3.2.18 Vitale 2010

Badanie Vitale 2010 było prospektywnym opisowym badaniem klinicznym, w którym przedstawiono serię przypadków chorych z tachykardią zatokową wywołaną katecholaminami po zabiegu kardiochirurgicznym wysokiego ryzyka.

W badaniu przedstawiono serię przypadków 15 chorych, których średni wiek wynosił 74,3 roku, a mężczyźni stanowili 73% populacji. Chorzy przyjmowali leki o działaniu inotropowym i zdiagnozowano u nich tachykardię zatokową (HR>90 uderzeń/min). Chorym podano iwabradynę przez sondę żołądkową w pojedynczej dawce 10 mg, a następnie dawkę podtrzymującą – 5 mg/2xd.

W badaniu wystąpił 1 zgon spowodowany wstrząsem septycznym 18. dnia po zabiegu.

6.3.2.19 Lage-Galle 2010

Badanie Lage-Galle 2010 było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny u chorych z tachykardią zatokową po przeszczepie serca.

Spośród 316 chorych po przeszczepie serca w ośrodku, 15 chorym podawano iwabradynę. Zdecydowaną większość chorych włączonych do analizy stanowili mężczyźni (87%), a ich średni wiek wynosił 46 lat.

Iwabradyna podawana była w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u 4 chorych. U pozostałych chorych wystąpiły przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków. Okres obserwacji w badaniu wynosił 1,13 roku.

W badaniu nie raportowano istotnych zdarzeń niepożądanych. U wszystkich chorych możliwe było osiągnięcie maksymalnej dawki iwabradyny (dawka maksymalna według Charakterystyki Produktu Leczniczego to 7,5 mg dwa razy dziennie). U chorych nie obserwowano występowania zaburzeń widzenia ani żadnych istotnych zmian w immunosupresji stężenia leku we krwi. U wszystkich chorych odnotowano znaczną poprawę kliniczną.

Według autorów badania stosowanie iwabradyny jest bezpieczne, dobrze tolerowane i skuteczne w leczeniu chorych po przeszczepie serca.

6.3.2.20 Zhang 2008

Badanie Zhang 2008 było jednośrodkowym retrospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w Niemczech. W badaniu oceniano stosowanie iwabradyny u chorych po przeszczepie serca z przewlekłą tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 26 chorych. U 3 chorych (11,5%) leczenie iwabradyną zostało przerwane w ciągu pierwszego tygodnia z powodu zawrotów głowy z zaburzeniem równowagi (n=1), zawrotów głowy z uczuciem wirowania (n=1) oraz bradykardii (n=1). Większość spośród pozostałych 23 chorych stanowili mężczyźni (n=17, 73,9%). Średni wiek chorych wynosił 55 lat (zakres: 24-72 lata).

Chorym w ośrodku podawano iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy dziennie w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do leczenia beta-adrenolitykami, w przypadku ich nietolerancji lub w przypadku niewystarczającej redukcji HR. Iwabradynę w badaniu podawano przez 12 tygodni.

Pomimo przerwania leczenia iwabradyną u 3 chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, iwabradyna była ogólnie dobrze tolerowana u pozostałych 23 chorych. Podczas 12-tygodniowego okresu obserwacji zaobserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u tych 23 chorych były zmęczenie (n=2, 8,7%) oraz fosfeny (n=1, 4,3%). Objawy te były przemijające i charakteryzowały się łagodnym przebiegiem. W badaniu nie obserwowano żadnych ciężkich sercowych zdarzeń niepożądanych ani objawów odrzucenia przeszczepu.

Według badaczy iwabradyna wydaje się być bezpieczną opcją terapeutyczną u chorych po przeszczepie serca z przewlekłą tachykardią zatokową.

6.3.2.21 Zhang 2012

Badanie Zhang 2012 było retrospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w jednym ośrodku w Niemczech. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny u chorych po przeszczepie serca z przewlekłą tachykardią zatokową.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 29 chorych. 3 chorych przerwało leczenie iwabradyną w ciągu pierwszego tygodnia z powodu silnych zawrotów głowy z zaburzeniem równowagi, zawrotów głowy z uczuciem wirowania lub bradykardii. Średni wiek pozostałych 26 chorych wynosił 57,9 roku, a zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (76,9%).

Iwabradynę w badaniu podawano w dawce 5 mg/2xd, natomiast okres obserwacji wynosił 48 miesięcy (21 chorych było leczonych iwabradyną przez ponad 4 lata).

Zgon w badaniu wystąpił u 3 chorych. Przyczynami zgonu były: rak płuc (2 chorych) oraz piorunująca postać zapalenia płuc (1 chory).

U 2 chorych wystąpiło łagodne przejściowe zmęczenie, natomiast u jednego – fosfeny (w ciągu pierwszych 3 miesięcy). Nie obserwowano odrzucenia przeszczepu ani znaczącej waskulopatii w przeszczepionym sercu na podstawie angiografii tętnic wieńcowych. Wartość LVEF pozostawała stabilna podczas długoterminowej obserwacji.

Według autorów badania iwabradyna była ogólnie dobrze tolerowana.

6.3.2.22 Doesch 2007

Badanie Doesch 2007 było jednoośrodkowym, prospektywnym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metoprololu i iwabradyny u chorych po przeszczepie serca z łagodnym uczuciem dyskomfortu spowodowanym tachykardią.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 25 chorych, z których większość stanowili mężczyźni (n=21, 84%). Średni wiek chorych wynosił 54,3 roku (zakres: 23-72 lata).

Chorym początkowo podawano metoprolol w dawce do 190 mg/dzień przez 8 tygodni. Wszyscy chorzy, którzy ukończyli terapię metoprololem (n=21, 4 chorych przerwało leczenie) byli po 10-dniowej przerwie (*wash-out period*) leczeni iwabradyną w dawce do 15 mg/dzień przez 8 tygodni (1 chory przerwał leczenie).

Średnia dawka metoprololu stosowana w badaniu wynosiła 147,3 mg/dzień, zaś iwabradyny – 14,8 mg/dzień.

Powodami przerwania leczenia metoprololem u 4 chorych były: zmęczenie (n=2, 8%), bóle stawów (n=1, 4%) oraz bezsenność (n=1, 4%). Powodem przerwania leczenia iwabradyną u 1 chorego były nudności (n=1, 4%).

Łagodne zdarzenia niepożądane niewymagające przerwania leczenia raportowano u 45% chorych podczas leczenia metoprololem oraz u 20% chorych podczas leczenia iwa-

bradyną ($p=0,09$). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane niewymagające przerwania leczenia w badaniu.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane niewymagające przerwania leczenia w badaniu Doesch 2007.

Zdarzenie niepożądane	Liczba chorych, n (%)
Podczas leczenia metoprololem	
Zmęczenie	4 (20)
Ból stawów	2 (10)
Ból mięśni	2 (10)
Podrażnienie skóry	1 (5)
Łącznie	9 (45)
Podczas leczenia iwabradyną	
Łagodne zawroty głowy z zaburzeniem równowagi	2 (10)
Nudności	1 (5)
Drżenie	1 (5)
Łącznie	4 (20)

Według autorów badania iwabradyna była ogólnie dobrze tolerowana, a zdarzenia niepożądane miały łagodny przebieg. Jednak ze względu na krótki czas trwania badania nie jest możliwa ocena długoterminowego bezpieczeństwa iwabradyny.

6.3.2.23 Cicek 2010

Badanie Cicek 2010 było prospektywnym badaniem klinicznym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z objawową tachykardią zatokową, z zespołem wypadania płątka zastawki mitralnej.

Do badania włączono 48 chorych z zespołem wypadania płątka zastawki mitralnej, którzy nie tolerowali leczenia beta-adrenolitykami ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych. Średni wiek chorych wynosił 28,8 roku, a zdecydowaną większość stanowiły kobiety (80%).

Iwabradynę w badaniu podawano w dawce 5 mg dwa razy dziennie przez 1 miesiąc.

Trzech chorych przerwało leczenie iwabradyną z powodu wystąpienia zaburzeń widzenia.

Według autorów iwabradyna może stanowić alternatywną metodę leczenia chorych z zespołem wypadania płątka zastawki mitralnej, którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami. Długoterminowe bezpieczeństwo iwabradyny wymaga jednak przeprowadzenia dodatkowej oceny.

6.3.2.24 Habbab 2010

Badanie Habbab 2010 było retrospektywnym badaniem klinicznym przeprowadzonym w jednym ośrodku w Arabii Saudyjskiej. Celem badania była ocena występowania objawów w jamie ustnej u chorych stosujących leki sercowo-naczyniowe.

W badaniu analizowano 531 chorych, z których jedynie dwóch (0,4%) przyjmowało iwabradynę. Wśród 531 chorych było 323 mężczyzn i 208 kobiet. Średni wiek chorych wynosił 58,5 roku (zakres: 15-93 lat).

W badaniu odnotowano 79 zaburzeń w obrębie jamy ustnej u 75 chorych (14,1%). U chorych przyjmujących iwabradynę raportowano jeden przypadek uczucia pieczenia jamy ustnej.

Według autorów badania występowanie objawów w obrębie jamy ustnej nie jest znacząco związane z poszczególnymi lekami sercowo-naczyniowymi, ale może mieć związek z liczbą leków przyjmowanych przez chorych.

6.3.2.25 Komlev 2010

Badanie Komlev 2010 było otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwabradyny u chorych z chorobą niedokrwienną serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Badanie przeprowadzono łącznie w grupie 59 chorych (50 mężczyzn i 9 kobiet) w wieku 49-70 lat.

Iwabradynę podawano w dawce 10 mg/dzień przez 2 tygodnie.

W ciągu całego okresu otrzymywania iwabradyny w badaniu u żadnego chorego nie zaobserwowano nasilenia kaszlu, duszności, występowania dolegliwości ze strony układu oddechowego, obniżenia ciśnienia krwi ani bólu w okolicy serca.

Według autorów badania iwabradyna może być stosowana w praktyce klinicznej w leczeniu chorych z chorobą niedokrwienną serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

6.3.2.26 NIS/03/2007

Badanie NIS/03/2007 było nieinterwencyjnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym w Czechach, w którym monitorowano bezpieczeństwo iwabradyny podczas codziennego stosowania.

Do badania włączono 329 chorych (brak informacji o wieku i płci chorych) leczonych średnio 4 miesiące w okresie od maja 2007 do lipca 2008.

W badaniu raportowano łącznie 15 zdarzeń niepożądanych (4,6%), wśród których nie było zdarzeń ciężkich:

- zdarzenia niepożądane związane z okiem – u 5 chorych;
- niestrawność i zawroty głowy – u 2 chorych;

- bradykardia, nudności, bóle głowy, zawroty głowy, nieokreślone arytmie, zapaść i duszność – u 1 chorego każde.

6.3.2.27 Portoles 2006b

Badanie Portoles 2006b było jednośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym fazy I oceniającym wpływ stosowania ekstraktu z dziurawca na farmakokinetykę pojedynczej dawki iwabradyny.

Badanie przeprowadzono w łącznej grupie 12 zdrowych uczestników (6 kobiet i 6 mężczyzn), których średni wiek wynosił 22,7 roku. Chorzy nie przyjmowali żadnych leków przez 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

Iwabradynę w badaniu podano w dawce 10 mg pierwszego dnia. 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki leku rozpoczęto podawanie wyciągu z dziurawca w dawce 300 mg trzy razy dziennie przez 14 dni. Następnie 16 dnia badania uczestnikom podano pojedynczą dawkę iwabradyny 10 mg w skojarzeniu z wyciągiem z dziurawca 300 mg.

Podczas podawania wyciągu z dziurawca zaobserwowano łagodne objawy żołądkowo-jelitowe u 4 uczestników oraz ból głowy u 1 uczestnika badania. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych, które mogłyby mieć związek ze stosowaniem iwabradyny. Nie raportowano również zaburzeń widzenia.

Według badaczy iwabradyna i wyciąg z dziurawca, podawane osobno lub w skojarzeniu, były dobrze tolerowane w badaniu.

6.3.2.28 Camm 2003

Badanie Camm 2003 było jednośrodkowym, otwartym, niekontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym w UK. Celem badania była ocena zastosowania pojedynczej dawki iwabradyny podanej we wlewie dożylnym u osób z prawidłowymi wynikami badania elektrofizjologicznego.

Badanie przeprowadzono w grupie 14 osób, spośród których większość stanowili mężczyźni (n=12). Średni wiek uczestników badania wynosił 38,6 roku (zakres: 18-75 lat).

Uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę iwabradyny 0,2 mg/kg podaną we wlewie dożylnym. Okres obserwacji w badaniu wynosił do 49 dni po podaniu leku.

Jeden uczestnik został wykluczony z badania z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przed zastosowaniem leku. Pozostałych 13 uczestników włączono do analizy bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 3 spośród 13 uczestników. Spośród 4 zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez tych uczestników 3 miały łagodny przebieg (migotanie przedsionków, objawy wizualne, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi), zaś jedno – umiarkowany (zawroty głowy z zaburzeniem równowagi). Dwa spośród wymienionych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie miały związek z zastosowanym leczeniem: przemijające objawy wizualne (łagodne zaburzenia widzenia, które ustępowały samo-

[REDACTED]

istnie) oraz umiarkowane zawroty głowy z zaburzeniem równowagi. Oba zdarzenia były zgłoszone przez jednego uczestnika. Wszystkie zgłoszone przez uczestników zdarzenia niepożądane ustąpiły. W badaniu nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych ani zgonów. Nie stwierdzono klinicznie istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Według badaczy iwabradyna była ogólnie dobrze tolerowana w badaniu.

6.3.2.29 Opisy przypadków

W publikacji de Ruvo 2012 opisano przypadek 79-letniego chorego z epizodem niewydolności serca wywołanym ostrą stymulacją prawej komory. Chory, cierpiący od 10 lat na kardiomiopatię rozstrzeniową, został przyjęty do kliniki z dusznością w spoczynku spowodowaną zmniejszeniem dawki bisoprololu na skutek zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. 7 miesięcy wcześniej mężczyźnie wszczepiono kardiowerterdefibrylator serca (ICD) z powodu epizodu tachykardii komorowej. Choroba wieńcowa została wykluczona 6 miesięcy wcześniej. Poza beta-adrenolitykami chory otrzymywał standardowe leczenie w niewydolności serca obejmujące inhibitory ACE, digoksynę, furosemid i spironolakton. Badanie elektrokardiograficzne wykazało rytm zatokowy i częstość rytmu serca 105 uderzeń/min. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła 39%. U chorego podejrzewano blok przedsionkowo-komorowy zależny od częstości rytmu serca i zdecydowano o rozpoczęciu terapii iwabradyną w dawce 5 mg/2xd w celu zmniejszenia częstości rytmu serca. Leczenie bisoprololem zostało przerwane. Chory zgłosił szybką i wyraźną poprawę. Trzy dni po przyjęciu chorego był on wolny od objawów w spoczynku i został wypisany z częstością rytmu serca wynoszącą 51 uderzeń/min oraz wartością LVEF=45%. Mężczyzna nie raportował żadnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania iwabradyny.

W publikacji Franke 2011a opisano 2 przypadki chorych z ostrą niewydolnością serca spowodowaną zapaleniem mięśnia sercowego. Pierwszy przypadek dotyczył 18-letniego chorego przyjętego na oddział intensywnej terapii z objawami rozpoczynającej się ostrej niewydolności serca. Pomimo prób stabilizacji stanu chorego, obejmujących stosowanie leków inotropowych, lewosimendanu, wysokich dawek furosemidu *i.v.*, objawy kliniczne niewydolności serca znacznie pogorszyły się w ciągu kilku dni. Wcześniejsza historia kliniczna chorego wskazywała na początek objawów grypopodobnych (suchy kaszel i gorączka utrzymująca się od siedmiu dni), a następnie na rozwój duszności, który doprowadził do przyjęcia do szpitala. W dniu przekazania chorego na oddział intensywnej terapii mężczyzna cierpiał na ostrą niewydolność serca oraz niewydolność wielonarządową. Częstość rytmu serca chorego wynosiła 115 uderzeń/min, zaś LVEF – 20%. W celu selektywnej redukcji częstości rytmu serca choremu podano iwabradynę w dawce 5 mg/2xd. Po 1 dniu terapii częstość rytmu serca wynosiła 75 uderzeń/min. Po wypisaniu ze szpitala chory przeszedł dokładną obserwację kliniczną. Po stopniowym zwiększeniu dawki beta-adrenolityku (karwedilol) leczenie iwabradyną zostało przerwane (po około 9 miesiącach; 274 dniach) bez komplikacji. Obserwacja chorego trwała do 463 dnia po

rozpoczęciu terapii iwabradyną. Drugi przypadek dotyczył 28-letniego chorego z objawami ostrej niewydolności serca i niewydolności wielonarządowej oraz częstością rytmu serca 120 uderzeń/min. Pomimo stosowania leków inotropowych i lewosimendanu przez 5 dni, nie osiągnięto stabilizacji klinicznej. U chorego rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 5 mg/2xd, co spowodowało redukcję częstości rytmu serca do 89 uderzeń/min, a następnie do 75 uderzeń/min (następnego dnia). Po 35 dniach leczenie iwabradyną zostało przerwane i zastąpione przez terapię beta-adrenolitykami. Podczas stosowania iwabradyny nie obserwowano komplikacji klinicznych.

W publikacji Hoppe 2007 przedstawiono przypadek 77-letniej chorej z ciężką kardiomiopatią rozstrzeniową. Ciśnienie krwi chorej wynosiło 90/60 mmHg, zaś częstość rytmu serca – 112 uderzeń/min. W celu zmniejszenia częstości rytmu serca, chorej podano iwabradynę w dawce 2,5 mg/2xd. Lek ten był dobrze tolerowany, a częstość rytmu serca spadła do 100 uderzeń/min, a zatem 3 dni później jego dawkę zwiększono do 5 mg/2xd. 6 dnia po przyjęciu chorej jej częstość akcji serca wynosiła 94 uderzenia/min i nie obserwowano objawów kardiomiopatii w spoczynku. Dwa tygodnie później dawkę iwabradyny zwiększono do 7,5 mg/2xd.

W publikacji Romeo 2011 opisano przypadek 16-letniego chłopaka z kardiomiopatią wywołaną przez tachykardię zatokową. Chory był oporny na leczenie konwencjonalnymi lekami zmniejszającymi częstość rytmu serca. Rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie, którą następnie zwiększono do 7,5 mg dwa razy dziennie. Po 3 miesiącach terapii iwabradyną zaobserwowano spadek częstości rytmu serca. Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Autorzy sugerują, że iwabradyna może być rozważona jako leczenie II linii u chorych z tachykardią zatokową.

W publikacji Winum 2009 opisano przypadek kobiety w wieku 67 lat z kardiomiopatią wywołaną przez tachykardię zatokową. Chora była oporna i/lub nie tolerowała leczenia konwencjonalnymi lekami zmniejszającymi częstość rytmu serca. Rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 5 mg dwa razy dziennie. Po 3 dniach od rozpoczęcia terapii zaobserwowano spadek częstości rytmu serca. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych. Po 18 miesiącach leczenie iwabradyną było nadal kontynuowane i pozwalało na utrzymanie częstości rytmu serca oraz frakcji wyrzutowej lewej komory w normie. Autorzy sugerują, że iwabradyna powinna być rozważona jako leczenie II linii u chorych z objawową tachykardią zatokową.

W publikacji Nakatani 2012 opisano przypadek 42-letniej kobiety z zespołem tachykardii ortostatycznej. Ze względu na zdarzenia niepożądane i ograniczoną skuteczność chora nie mogła być leczona wieloma spośród leków z następujących grup: antagoniści receptorów alfa, beta-adrenolityki, blokery kanałów wapniowych. Rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie, co skutecznie zmniejszyło częstość rytmu serca i poprawiło objawy hipotonii. Iwabradyna musiała jednak zostać wycofana ze względu na **reakcję alergiczną**.

W publikacji Lappegard 2012 przedstawiono przypadek 25-letniej kobiety z trwającą od 5 lat tachykardią. Częstość rytmu serca chorej wynosiła > 100 uderzeń/min. Sen chorej był słaby i często przerywany kołataniem serca, jednak nigdy nie doświadczała koszmarów. U chorej stwierdzono tachykardię zatokową i zastosowano metoprolol, który jednak musiał zostać wycofany z powodu zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, zimne kończyny). Rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 5 mg dwa razy dziennie, po którym nastąpiła natychmiastowa poprawa częstości rytmu serca i objawów choroby. W ciągu kilku dni chora zaczęła jednak doświadczać **koszmarów** występujących kilka razy w tygodniu. Ze względu na poprawę ogólnego samopoczucia kobieta zdecydowała się na kontynuowanie leczenia iwabradyną. Po 4 tygodniach leczenia u chorej stwierdzono ciążę i iwabradyna została odstawiona. Chora nie stosowała innych leków, a koszmary zniknęły. Po zakończeniu ciąży kobieta wróciła do terapii iwabradyną i po kilku dniach znowu pojawiły się koszmary. Leczenie iwabradyną było jednak kontynuowane i nie wystąpiła zmiana częstości ani intensywności koszmarów.

W publikacji Celebi 2010 opisano przypadek 16-letniej dziewczyny z tachykardią zatokową (HR=160 uderzeń/min). Po zastosowaniu iwabradyny w dawce 5 mg dwa razy dziennie częstość rytmu serca spadła. Dawkę iwabradyny zwiększono do 7,5 mg dwa razy dziennie i po miesiącu terapii częstość rytmu serca w spoczynku wynosiła 58 uderzeń/min. U chorej podczas stosowania iwabradyny wystąpiły **zaburzenia widzenia**, jednak z powodu łagodnego przebiegu postanowiono kontynuować leczenie. Zaburzenia widzenia samoistnie zniknęły podczas sześciu miesięcy obserwacji.

W publikacji Wilson 2009 opisano przypadek 62-letniej kobiety z tachykardią zatokową. Początkowe leczenie tachykardii beta-adrenolitykami było źle tolerowane. Zastosowanie diltiazemu zmniejszyło częstość rytmu serca jedynie w niewielkim stopniu i nie przyniosło poprawy klinicznej. U chorej rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 7,5 mg dwa razy dziennie. Po miesiącu terapii zaobserwowano znaczną poprawę objawów i spadek spoczynkowej częstości rytmu serca ze 106 na 89 uderzeń/min. Podczas obserwacji trwającej 18 miesięcy kobieta kontynuowała leczenie iwabradyną i pozostawała zdrowa.

W publikacji Schulze 2008 opisano przypadek kobiety w wieku 30 lat leczonej od 1995 roku na zaburzenia takie jak kołatanie serca, ból w klatce piersiowej oraz duszność. Elektrokardiogram wykazał rytm zatokowy bez objawów niedokrwienia. Średnia częstość rytmu serca w ciągu 24 godzin wynosiła 101 uderzeń/min (zakres: 63-160). U chorej rozpoczęto terapię beta-adrenolitykami, która jednak nie była dobrze tolerowana ze względu na wystąpienie zmęczenia i niedociśnienia. Od 2003 roku zaburzenia chorej pogorszyły się, częstość rytmu serca rano i po wysiłku fizycznym wynosiła 150-200 uderzeń/min. Chorej podano werapamil 120 mg/dzień, jednak nie osiągnięto trwałego efektu nawet po zwiększeniu dawki werapamilu do 400 mg/dzień. Podjęto decyzję o podawaniu iwabradyny w dawce 10 mg/dzień. Częstość rytmu serca spadła do średniej wartości 87 uderzeń/min (zakres: 40-125), zauważono poprawę objawów choroby i

wzrost wytrzymałości fizycznej. Dzienną dawkę iwabradyny zwiększono do 15 mg i nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia. Długoterminowy elektrokardiogram wykazał zakres częstości rytmu serca pomiędzy 52 a 140 uderzeń/min, za średnią wartością 76 uderzeń/min.

W publikacji Jamil-Copley 2010 opisano przypadek 25-letniej kobiety z zespołem tachykardii ortostatycznej. Jej objawy zostały opisane jako ostry ból po lewej stronie głowy, a następnie kołatanie serca. Oprócz wymienionych objawów chora doświadczała zawrotów głowy i utraty przytomności na kilka sekund. Chora miała stwierdzone w wywiadzie nadciśnienie leczone rampiryłem i bisoprololem. U kobiety zaobserwowano tachykardię zatokową z rytmem serca 100 uderzeń/min i spoczynkowym ciśnieniem krwi 140/80 mmHg. Gdy chora zaczęła przyjmować iwabradynę w dawce 5 mg dwa razy dziennie jej objawy poprawiły się i częstość rytmu serca spadła do 90 uderzeń/min. Trzy tygodnie później stwierdzono, że chora czuje się dobrze. Nie stwierdzono kolejnych epizodów omdlenia.

W publikacji Khan 2009 przedstawiono przypadek 44-letniej kobiety z zespołem tachykardii ortostatycznej i stymulatorem serca. U chorej beta-adrenolityki były źle tolerowane ze względu na współistniejący zespół Raynauda. Chora była leczona diltiazem w dawce do 120 mg dwa razy dziennie, ale nie zaobserwowano poprawy w częstości rytmu serca. Rozpoczęto leczenie iwabradyną w dawce 5 mg dwa razy dziennie, co spowodowało zmniejszenie częstości akcji serca w pozycji leżącej i stojącej odpowiednio do 80 i 90 uderzeń/min przy jednoczesnej znacznej poprawie klinicznej. U chorej wystąpiły łagodne, przemijające **zaburzenia widzenia**, ale była ona gotowa tolerować te efekty uboczne ze względu na znaczną korzyść kliniczną.

W publikacji Muros 2012 opisano przypadek 63-letniej kobiety z rakiem piersi, leczonej chirurgicznie i przy pomocy hormonoterapii. 10 lat później chora otrzymała 4 mg kwasu zoledronowego na złamania osteoporotyczne. Miesiąc później kobieta była hospitalizowana z powodu możliwej infekcji układu oddechowego. Rozpoczęto leczenie karbimazolem 5 mg/d z powodu podejrzenia nadczynności tarczycy oraz iwabradyną 5 mg/2xd z powodu niewydolności oddechowej z tachykardią, prawdopodobnie spowodowaną zakażeniem. Po miesiącu przyjmowania obu leków u chorej pojawiła się **nerwowość, halucynacje wzrokowe i fosfeny**, więc zdecydowano przerwać leczenie. 3 dni później chorą przyjęto na oddział chorób wewnętrznych z powodu **pogorszenia się stanu neurologicznego**. Z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia, dezorientacji przestrzennej, uczucia niepokoju i nietrzymania zwieraczy odbytu, chorą przeniesiono na oddział intensywnej terapii. Po uzyskaniu klinicznej poprawy u kobiety wystąpiła krwawa biegunka i brak kontroli nad zwieraczami odbytu utrzymywał się. Chora została wypisana ze szpitala po 24 dniach od przyjęcia. Nie odnaleziono opisów podobnych przypadków dotyczących żadnego z dwóch stosowanych leków. Stopień nasilenia reakcji i jej możliwy związek z mechanizmem działania iwabradyny podkreśla potrzebę obserwacji możliwych neurologicznych działań niepożądanych leku. Podejrzewa się, że

opisane zdarzenie może być skutkiem nasilenia działania leku poprzez zmianę jego metabolizmu np. z powodu niewydolności wątroby.

W publikacji Kurpesa 2010 opisano przypadek 56-letniej kobiety z krańcową niewydolnością nerek po transplantacji serca. Chora w ciągu ostatnich 12 miesięcy przyjmowała metoprolol MR 50 mg/dzień, aspirynę 75 mg/dzień, walsartan 160 mg/dzień, simwastatinę 20 mg/dzień, amlodypinę 10 mg/dzień oraz cyklosporyny 100 mg/2xd. Częstość rytmu serca chorej wynosiła > 100 uderzeń/min, a frakcja wyrzutowa lewej komory – 64%. Chorej podano iwabradynę w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie, która została podwojona po 3 dniach leczenia. Częstość rytmu serca spadła do 90 uderzeń/min. Nie zaobserwowano żadnych objawów nietolerancji iwabradyny. Chora była zwolniona z obserwacji podczas przyjmowania iwabradyny w dawce 5 mg/2xd. Po 3 miesiącach kobieta zgłosiła poprawę we wszystkich objawach, które były przyczyną jej pobytu z szpitalu.

W publikacji Correale 2012 opisano przypadek 60-letniej kobiety z twardziną układową i nadciśnieniem płucnym. Chora została przyjęta do szpitala z powodu duszności. Rozpoczęto leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, glikozydami naparstnicy i diuretykami. Po ponad roku kobieta skarżyła się na wystąpienie palpacji serca i pogorszenie duszności. Wykluczono dysfunkcję lewej komory i zalecono terapię sildenafilem w dawce 20 mg/3xd. Pół roku później chora zgłosiła częste kołatanie serca i pogorszenie duszności w spoczynku, bez zatorów, ale ze zwiększeniem częstości rytmu serca (114 uderzeń/min). Zdecydowano się na podanie iwabradyny w dawce 5 mg/2xd. Po 3 miesiącach zaobserwowano znaczną poprawę stanu chorej i zmniejszenie częstości rytmu serca do 75 uderzeń/min. Długotrwałe leczenie iwabradyną było bezpieczne i dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano interakcji farmakologicznych (z bosertanem, sildenafilem, iloprostem oraz warfaryną).

6.3.3 Abstrakty konferencyjne

Wyniki badań odnalezione w abstraktach konferencyjnych przedstawiono łącznie z ich charakterystyką w rozdziale 5.12.4.


7 Ograniczenia

Iwabradynę w badaniach włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) przyjmowało łącznie 12 403 chorych, w badaniach włączonych do analizy jakościowej – ponad 627 chorych, w badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną – 1 607, w badaniach opisowych – 9 472, natomiast w badaniach opisanych w abstraktach konferencyjnych – łącznie 12 166 chorych. Niektóre dowody naukowe, głównie abstrakty konferencyjne, ze względu na fragmentaryczność mogą pokrywać się i dotyczyć tego samego badania. Istnieje więc ryzyko podwójnego liczenia i oszacowaną populację chorych w badaniach o niższej wiarygodności należy interpretować ostrożnie.

Czas obserwacji w 14 spośród 23 badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) wynosił od 2 do 22,9 miesiąca, natomiast w 5 badaniach – 12-21 dni. W czterech badaniach oceniano pojedyncze podanie iwabradyny w porównaniu z placebo (czas obserwacji w badaniu Manz 2003 wynosił 24 godziny, w badaniu CL2-006 - 4 dni, zaś w badaniach Pichler 2012 i CL3-078 nie podano informacji o czasie obserwacji). Dodatkowo ograniczeniem badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) jest fakt, że 4 z nich nie są opublikowane (Littler 2002, Tendera 2001, CL2-006 oraz CL3-078), a ich wyniki odnaleziono w dokumentach PSUR lub we wstępnych raportach dostarczonych przez Zleceniodawcę. W badaniach Tendera 2001, Littler 2002 i Ruzyllo 2007 częstości niektórych zdarzeń niepożądanych podano w procentach. Badania BEAUTIFUL i SHIFT analizowano jedynie w łącznej populacji chorych pomimo zidentyfikowania wyników badania w różnych subpopulacjach. Nie analizowano wyników badania Borer 2003 w populacji *per-protocol* (chorych leczonych zgodnie z protokołem) przedstawionych w publikacji Fox 2003.

Metaanalizy przeprowadzono dla heterogenicznej populacji chorych, nie ograniczając danych do jednostki chorobowej. Uwzględniono zarówno populacje chorych ze stabilną dławicą piersiową oraz z niewydolnością serca, jak i populacje eksperymentalne, dla których iwabradyna nie posiada zarejestrowanych wskazań. Takie podejście analityczne umożliwia wielokierunkową ocenę leku i analizę większej populacji chorych oraz pozwala na identyfikację zdarzeń rzadkich. Zastosowane podejście jest zgodne z treścią wytycznych AOTM, które dają możliwość rozszerzenia kryteriów włączenia o badania przeprowadzone na całej populacji chorych, w której dana technologia może być zastosowana, także te poza zarejestrowanym wskazaniem (tj. we wskazaniach pozarejestrowanych).²

Uwzględnienie w metaanalizach zarówno danych dla populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową oraz z niewydolnością serca (wskazania rejestracyjne), jak i wskazań pozarejestrowanych (*off-label*; np. astma, STEMI, zaburzenia funkcji lewej komory, przewlekła obturacyjna choroba płuc) spowodowało wzrost heterogeniczności klinicznej. W tych przypadkach uzasadnione było wykorzystanie modelu efektów losowych.



Włączenie do metaanaliz pozostałych badań randomizowanych było niemożliwe ze względu na ich metodykę (4 randomizowane badania kliniczne) lub brak raportowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach (10 randomizowanych badań klinicznych). Badania te włączono jedynie do analizy jakościowej.

Ograniczeniem 2 spośród 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną jest bardzo krótki czas obserwacji (5-7 dni).

Jedynie 7 spośród 43 badań opisowych włączonych do niniejszego opracowania przeprowadzono w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, natomiast 6 – w populacji chorych z niewydolnością serca (zarejestrowane wskazania iwabradyny). Wiarygodność badań opisowych jest bardzo niska.

Spośród książkowych źródeł danych informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania iwabradyny odnaleziono jedynie w książce *Martindale: The Complete Drug Reference* 2009. Brak informacji o bezpieczeństwie iwabradyny w pozostałych książkowych źródłach danych może być spowodowany stosunkowo rzadką ich aktualizacją.

Ograniczeniem baz działań niepożądanych, takich jak *Vigibase* oraz MHRA jest fakt, że składane do nich raporty w wielu przypadkach zawierają jedynie podejrzenia dotyczące działań niepożądanych danego leku, gdyż często niemożliwe jest udowodnienie związku przyczynowo-skutkowego. Ponadto należy zaznaczyć, że zgłaszalność działań niepożądanych do baz działań niepożądanych jest różna w czasie oraz różna w poszczególnych państwach. W niektórych krajach zgłoszenia do bazy *Vigibase* przyjmowane są jedynie od lekarzy, w innych natomiast od szerszego grona pracowników służby zdrowia lub także od producenta leku. Na liczbę raportów zgłaszanych do bazy *Vigibase* mogą wpływać także czynniki takie jak reklama i zakres stosowania danego leku. Uwzględnione w niniejszej analizie bazy działań niepożądanych nie zawierają informacji o liczbie pacjentów stosujących dany lek, a więc nie jest możliwe określenie częstości występowania danego działania niepożądanego. Ze względu na wymienione ograniczenia porównanie iwabradyny z innymi lekami może okazać się mylące.

8 Dyskusja

Do analizy bezpieczeństwa włączono badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz nieopublikowanych raportów z badań klinicznych dostarczonych przez Zleceniodawcę. Poszukiwano badań z randomizacją, badań nierandomizowanych i obserwacyjnych, badań opisowych oraz abstraktów konferencyjnych. Wykorzystano źródła specyficzne dla oceny bezpieczeństwa, w tym dane z bazy działań niepożądanych WHO (Vigibase) oraz z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR). Jakość badań randomizowanych oceniano za pomocą skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do dnia 02.05.2012 r. zidentyfikowano 37 badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, oceniających bezpieczeństwo iwabradyny w populacjach chorych ze stabilną dławicą piersiową (15 badań), niewydolnością serca (3 badania) oraz we wszystkich populacjach eksperymentalnych (dla których iwabradyna nie posiada zarejestrowanych wskazań, 19 badań).

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących stosowania iwabradyny w powyższych wskazaniach jest umiarkowana (średnio 2,8 pkt; badania włączone do analizy ilościowej – średnio 3,3 pkt, badania włączone do analizy jakościowej – średnio 1,9 pkt). Krytyczna ocena wynika przede wszystkim z braku opisu chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania (23 badania), braku opisu metod randomizacji (21 badań) oraz braku opisu metod zaślepienia lub braku informacji o zaślepieniu (16 badań). Dodatkowo 8 badań klinicznych opisano jako badania otwarte lub przeprowadzone metodą pojedynczo ślepej próby.

W badaniach włączonych do analizy ilościowej (metaanaliz) brało udział łącznie 23 240 chorych (23 160 chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa), z czego 12 403 osoby randomizowano do grup przyjmujących iwabradynę (12 364 chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa; w dawce 2,5 mg/2xd, 5 mg/2xd, 7,5 mg/2xd, 10 mg/2xd, 15 mg/2xd, 30 mg/2xd a także pojedynczych dawek 15, 20 i 30 mg oraz dawki 0,25 mg/kg i.v). Analizowana populacja jest bardzo liczna, co przemawia za podwyższeniem jakości dowodów. W badaniach włączonych do analizy jakościowej iwabradynę przyjmowało łącznie ponad 627 chorych, w badaniach nierandomizowanych z grupą kontrolną – 1 607, natomiast w pozostałych badaniach (opisowych oraz uwzględnionych w abstraktach konferencyjnych) – łącznie 21 638 chorych. Niektóre dowody naukowe, głównie abstrakty konferencyjne, ze względu na fragmentaryczność mogą pokrywać się i dotyczyć tego samego badania. Istnieje więc ryzyko podwójnego liczenia i oszacowaną populację chorych w badaniach o niższej wiarygodności należy interpretować ostrożnie.

Wyniki metaanaliz dla porównania iwabradyny z placebo wykazały, że iwabradyna w dawce 7,5 mg/2xd istotnie statystycznie częściej niż placebo powodowała występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, w tym bradykardii i objawów związanych ze wzrokiem (rozdział 6.1.1.1). W grupie iwabradyny istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały w szczególności zaburzenia serca i zaburzenia oka (rozdział 6.1.1.2), natomiast spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych stosowanie iwabradyny w dawkach zalecanych w ChPL (2,5, 5 i 7,5 mg/2xd) związane było z istotnie statystycznie częstszym występowaniem głównie bradykardii, zaburzeń widzenia i fosfenów (rozdział 6.1.1.3).

Zgony i większość spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i placebo. Wyjątek stanowiły ciężkie zaburzenia psychiczne, których częstość występowania była istotnie statystycznie większa w grupie iwabradyny w dawce 7,5 mg/2xd niż w grupie placebo u chorych ze stabilną dławicą piersiową w badaniu BEAUTIFUL (rozdział 6.1.1.5). Zdarzenia te występowały jednak z niewielką częstością w obu porównywanych grupach (17/5477 chorych w grupie iwabradyny i 5/5430 chorych w grupie placebo). Zgony z powodu niewydolności serca występowały istotnie statystycznie częściej w grupie placebo niż w grupie iwabradyny.

Wyniki metaanaliz dla porównań iwabradyny z atenololem, metoprololem i amlodypiną wykazały, że w grupie iwabradyny zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupach atenololu i amlodypiny oraz z porównywalną częstością jak w grupie metoprololu. Iwabradyna statystycznie istotnie częściej niż atenolol i amlodypina powodowała m. in. występowanie objawów związanych ze wzrokiem (rozdział 6.1.2.3 oraz 6.1.4.2).

Wyniki metaanalizy dla porównania iwabradyny z propanololem wykazały, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie propanololu niż w grupie iwabradyny (rozdział 6.1.5).

Wyniki badania długoterminowego przeprowadzonego w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, którzy ukończyli jedno z 3 badań randomizowanych wykazały, że długotrwałe leczenie iwabradyną (do 5 lat) nie powodowało dodatkowego zagrożenia bezpieczeństwa. Częstość, natężenie i struktura raportowanych zdarzeń niepożądanych były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa iwabradyny szczegółowo opisanym w ChPL.

Natura i częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas badań formy dożylniej iwabradyny była spójna z badaniami formy doustnej iwabradyny.

Autorzy badań opisowych w większości przypadków uznają iwabradynę za lek bezpieczny i dobrze tolerowany przez różne populacje (chorzy ze stabilną dławicą piersiową, niewydolnością serca, kardiomiopatią, tachykardią, zdrowi ochotnicy). Wyjątek stanowią publikacje Muros 2012 i Cherif 2011 opisujące pojedyncze przypadki chorych. W

publikacji Muros 2012 przedstawiono pogorszenie się stanu neurologicznego u chorej z tachykardią. Autorzy zaznaczają jednak, że zdarzenie to mogło być skutkiem nasilenia działania leku poprzez zmianę jego metabolizmu np. z powodu niewydolności wątroby. W publikacji Cherif 2011 opisano wystąpienie wielokształtnego częstoskurczu komorowego prowadzącego do zgonu u chorej z niewydolnością serca, które jednak mogło mieć także związek z innymi czynnikami ryzyka. Autorzy publikacji zaznaczają, że przed zastosowaniem iwabradyny należy sprawdzić stosowanie innych leków i wykluczyć zaburzenia elektrolitowe krwi. Informacji o opisanych zdarzeniach brakuje w ChPL iwabradyny.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi iwabradyny są zależne od dawki zaburzenia widzenia, głównie fosfeny (przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia). Przyczyną występowania fosfenów jest częściowe zahamowanie przez iwabradynę prądu I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu.²⁹ Fosfeny są zwykle dobrze tolerowane, a ich przebieg jest łagodny. Częstość ich występowania wynosi 10-15%. Zdarzenia te są całkowicie odwracalne i ustępują całkowicie po odstawieniu leku nie pozostawiając żadnych trwałych efektów. Występowanie fosfenów jest zwykle przejściowe i zanika podczas kontynuacji leczenia. Przerwanie leczenia z powodu zaburzeń widzenia (w tym z powodu fosfenów) raportowano u <1% chorych przyjmujących iwabradynę.³⁰

Wyniki niniejszej analizy bezpieczeństwa oraz zidentyfikowane ostrzeżenia są spójne z danymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego⁶, które są systematycznie aktualizowane. W ChPL brakuje informacji o nieznanym wcześniej działaniu niepożądanym leku (pogorszenie się stanu neurologicznego, wielokształtny częstoskurcz komorowy prowadzący do zgonu), które, ze względu na niską jakość dowodów naukowych, wymagają dalszych obserwacji.

Iwabradyna jest zalecana przez *European Society of Cardiology* w leczeniu chorych z objawową niewydolnością serca i częstością rytmu serca ≥ 70 uderzeń/min.³¹ Lek ten, stosowany w drugiej linii leczenia chorych ze stabilną dławicą piersiową z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków lub z przeciwwskazaniem do leczenia antagonistami kanału wapniowego, jest rekomendowany przez HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja).²² Stosowanie iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca było przedmiotem weryfikacji przez *National Institute For Health And Clinical Excellence*, a wstępna pozytywna rekomendacja została opublikowana 7 sierpnia 2012 r.¹⁷ Należy podkreślić, że w powyższej rekomendacji nie przedstawiono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa leku.

9 Podsumowanie wyników

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego iwabradyny najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi leku są zaburzenia widzenia ($\geq 1/10$) i bradykardia ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Zaburzenia widzenia (14,5% chorych) i bradykardia (3,3% chorych) zgłaszane były szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy leczenia.

Do dnia 29.07.2011 do bazy działań niepożądanych WHO (*Vigibase*) zgłoszono ponad 300 raportów dotyczących ok. 200 różnych działań niepożądanych iwabradyny. W tym, 13 działań niepożądanych było zgłoszonych co najmniej 10 razy, natomiast żadne z działań niepożądanych nie było zgłoszone co najmniej 100 razy. Łączna liczba zgłoszonych działań niepożądanych iwabradyny to 658. Zgłoszenia działań niepożądanych iwabradyny najczęściej dotyczyły: zaburzeń rytmu serca (24,9%), zaburzeń ogólnoustrojowych (13,5%) oraz zaburzeń ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (11,4%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bradykardia (7,9%), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (4,7%), migotanie przedsionków (3,6%) i zaburzenia widzenia (3,0%).

Do dnia 04.04.2012 do bazy *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* zgłoszono 188 raportów dotyczących 426 działań niepożądanych iwabradyny. Zgłoszenia działań niepożądanych najczęściej dotyczyły zaburzeń serca (81/310), zaburzeń układu nerwowego (72/310) i zaburzeń oka (61/310). Najczęściej zgłaszanymi do MHRA poszczególnymi działaniami niepożądanymi iwabradyny były: osłabienie widzenia (26 zgłoszeń), zawroty głowy z zaburzeniem równowagi (21 zgłoszeń), bradykardia (19 zgłoszeń) oraz zmęczenie (16 zgłoszeń). Działaniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: blok przedsionkowo-komorowy (2 zgłoszenia), oraz zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, nagły zgon, zapalenie płuc, udar mózgu oraz zwłóknienie płuc (po 1 zgłoszeniu).

W okresowych raportach o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR), obejmujących łącznie 50-miesięczny okres, uwzględniono 647 działań niepożądanych iwabradyny, z czego większość (413, 64%) pochodziła ze zgłoszeń spontanicznych. Działania niepożądane zgłaszane w ramach zdarzeń o szczególnym znaczeniu (bezpieczeństwo oka, bradykardia, tachyarytmie nadkomorowe) nie wskazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny. Raportowane zdarzenia niepożądane są zgodne z profilem bezpieczeństwa iwabradyny wskazanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, która jest systematycznie aktualizowana.

Według *Martindale: The Complete Drug Reference 2009* najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi iwabradyny są zjawiska świetlne w polu widzenia (fosfeny). Inne zdarzenia niepożądane to: niewyraźne widzenie, bradykardia (która może być o ciężkim nasileniu) i inne zaburzenia rytmu serca, nudności, zaparcia, biegunka, ból głowy, zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, duszność oraz skurcze mięśni. Odnoto-

wane zostały również przypadki hiperurykemii, eozynofilii i podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi. W pozostałych książkowych źródłach danych nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania iwabradyny z powodu stosunkowo rzadkiej aktualizacji tych źródeł.

Do przeglądu systematycznego badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny zakwalifikowano 125 badań (82 publikacje): 37 randomizowanych badań klinicznych u chorych ze stabilną dławicą piersiową (n=15), niewydolnością serca (n=3) lub innymi jednostkami chorobowymi (n=19), 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, 43 badania opisowe oraz 40 abstraktów konferencyjnych.

Metaanaliza danych z 17 włączonych do analizy ilościowej randomizowanych badań klinicznych porównujących iwabradynę z **placebo** i przeprowadzonych na licznej populacji chorych (do analizy bezpieczeństwa włączono 20 387 chorych) wykazała, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż placebo powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (IVA 7,5 mg/2xd: RR=1,03 [95%CI: 1,01; 1,06], p=0,003) oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (IVA 7,5 mg/2xd: RR=1,15 [95%CI: 1,02; 1,30], p=0,02), w tym bradykardii i objawów związanych ze wzrokiem (IVA 7,5 mg/2xd: RR=6,40 [95%CI: 4,40; 9,31], p<0,00001 oraz RR=3,08 [95%CI: 1,46; 6,53], p=0,003). Statystycznie istotnie częściej w grupie iwabradyny niż w grupie placebo występowały także w szczególności zaburzenia serca (IVA 7,5 mg/2xd: RR=1,16 [95%CI: 1,07; 1,27], p=0,0004) i zaburzenia oka (IVA 7,5 mg/2xd: RR=2,06 [95%CI: 1,74; 2,44], p<0,00001). Spośród zaburzeń serca iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż placebo powodowała bradykardię i migotanie przedsionków (IVA 7,5 mg/2xd: RR=6,48 [95%CI: 3,36; 12,50], p<0,00001 i RR=1,23 [95%CI: 1,05; 1,44], p=0,01), natomiast spośród zaburzeń oka – zaburzenia widzenia (IVA 5 mg/2xd: RR=2,90 [95%CI: 1,38; 6,10], p=0,005; IVA 7,5 mg/2xd: RR=5,70 [95%CI: 2,92; 11,14], p<0,00001), objawy związane ze wzrokiem (IVA 10 mg/2xd: RR=16,36 [95%CI: 2,23; 119,92], p=0,006; IVA 15 mg/2xd: RR=20,00 [95%CI: 1,30; 307,80], p=0,03), fosfeny (IVA 7,5 mg/2xd: RR=4,69 [95%CI: 2,93; 7,49], p<0,00001) i niewyraźne widzenie (IVA 7,5 mg/2xd: RR=2,45 [95%CI: 1,02; 5,90], p=0,05). Zgony i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny i placebo, z wyjątkiem ciężkich zaburzeń psychicznych, które raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny (IVA 7,5 mg/2xd: RR=3,37 [95%CI: 1,24; 9,13], p=0,02) oraz zgonów z powodu niewydolności serca występujących istotnie statystycznie częściej w grupie placebo (IVA 7,5 mg/2xd: RR=0,75 [95%CI: 0,59; 0,96], p=0,02).

Metaanaliza danych z 3 włączonych do analizy ilościowej randomizowanych badań klinicznych porównujących iwabradynę z **atenolem** wykazała, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż atenolol powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (IVA 10 mg/2xd: RR=1,16 [95%CI: 1,01; 1,34], p=0,04). Istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny występowały także w szczególności zaburzenia oka (IVA 10 mg/2xd: RR=2,02 [95%CI: 1,41; 2,89], p=0,0001), a spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych – objawy związane ze wzrokiem (IVA 10 mg/2xd: RR=3,07 [95%CI: 1,88;

5,03], $p < 0,00001$) i niedociśnienie (IVA 10 mg/2xd: RR=17,25 [95%CI: 1,05; 284,12], $p=0,05$).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy ilościowej porównujących iwabradynę z **metoprololem** wykazano, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały z porównywalną częstością w grupach iwabradyny 7,5 mg/2xd i metoprololu 100 mg/d, natomiast częstości występowania fotopsji były zbliżone w grupach iwabradyny 15 mg i metoprololu 50 mg (pojedyncze podanie leków).

W jednym randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy ilościowej porównującym iwabradynę z **amlodypiną** wykazano, że iwabradyna istotnie statystycznie częściej niż amlodypina powoduje występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie (IVA 7,5 mg/2xd: RR=1,27 [95%CI: 1,08; 1,49], $p=0,004$; IVA 10 mg/2xd: RR=1,45 [95%CI: 1,25; 1,70], $p < 0,00001$), objawów związanych ze wzrokiem (IVA 7,5 mg/2xd: RR=2,92 [95%CI: 1,74; 4,90], $p < 0,0001$; IVA 10 mg/2xd: RR=5,63 [95%CI: 3,47; 9,12], $p < 0,00001$) oraz bradykardii (IVA 7,5 mg/2xd: RR=3,75 [95%CI: 1,65; 8,54], $p=0,002$; IVA 10 mg/2xd: RR=6,05 [95%CI: 2,75; 13,33], $p < 0,00001$).

W jednym randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy ilościowej porównującym iwabradynę z **propranololem** wykazano, że zdarzenia niepożądane łącznie występowały istotnie statystycznie częściej podczas przyjmowania propranololu niż podczas przyjmowania iwabradyny (IVA 30 mg: RD=-0,44 [95%CI: -0,86; -0,03], $p=0,03$).

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, włączonych do analizy ilościowej, porównujących **wlew dożylny iwabradyny z placebo** wykazano, że istotnie statystycznie częściej w grupie iwabradyny i.v. występowały zdarzenia niepożądane łącznie (RR=2,67 [95%CI: 1,41; 5,04], $p=0,003$), zaburzenia oka (RR=20,23 [95%CI: 1,24; 331,06], $p=0,04$) i fosfeny (RR=17,40 [95%CI: 1,06; 286,35], $p=0,05$). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz ból głowy występowały z porównywalną częstością w grupie iwabradyny i.v. i placebo.

Wyniki pozostałych włączonych do opracowania badań w większości nie wskazują na dodatkowe niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem iwabradyny w różnych populacjach (zdrowych, chorych ze stabilną dławicą piersiową, niewydolnością serca, STEMI, kardiomiopatią, tachykardią, migotaniem przedsionków oraz po transplantacji serca) nawet podczas długotrwałego leczenia (średnio 48,7 miesiąca). Wyjątek stanowią 2 opisy przypadków, w których zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia neurologicznych zdarzeń niepożądanych lub wielokształtnego częstoskurczu komorowego podczas leczenia iwabradyną.

Iwabradyna nie jest dostępna na terytorium Stanów Zjednoczonych i nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń FDA związanych z bezpieczeństwem jej stosowania. Podczas przeszukiwania biuletynów bezpieczeństwa TGA nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych zdarzeń niepożądanych iwabradyny.

10 Wnioski

Bezpieczeństwo iwabradyny oceniano na podstawie 125 badań (w tym 82 publikacje pełnotekstowe):

- 37 randomizowanych badań klinicznych,
- 5 badań nierandomizowanych z grupą kontrolną,
- 43 badania opisowe,
- 40 abstraktów konferencyjnych.

Na podstawie metaanalizy wyników 23 randomizowanych badań klinicznych wykazano, że stosowanie iwabradyny wiąże się w szczególności z występowaniem zaburzeń serca i zaburzeń oka, w tym bradykardii, zaburzeń widzenia i fosfenów. Zdarzenia te zostały uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Występowanie fosfenów związane jest z mechanizmem działania iwabradyny.

Obserwuje się zależność częstości występowania zaburzeń serca i zaburzeń oka od stosowanej dawki iwabradyny.

Wyniki dowodów naukowych o niższej wiarygodności w większości potwierdzają znany profil bezpieczeństwa iwabradyny. Doniesienia o możliwości wystąpienia nieznanych wcześniej działań niepożądanych leku (pogorszenie się stanu neurologicznego, wielokształtny częstoskurcz komorowy prowadzący do zgonu) wymagają dalszych obserwacji. Informacji o opisanych zdarzeniach brakuje w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kolejne prowadzone badania lub dodatkowe wyniki zakończonych badań długoterminowych mogą dostarczyć uzupełniających informacji głównie w kontekście oceny bezpieczeństwa długoterminowego stosowania iwabradyny. Użyteczne w identyfikacji nowych potencjalnych zagrożeń mogą okazać się również kolejne spontaniczne zgłoszenia do baz działań niepożądanych.

11 Aneks

11.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 1. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub 0	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub 0	
Opis utraty pacjentów w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

11.2 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania włączone do części właściwej analizy klinicznej		
1	BEAUTIFUL 2008	Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I; BEAUTIFUL Steering Committee. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity-mortality EvAlUaTion of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction (BEAUTIFUL) study. <i>Am Heart J.</i> 2006 Nov;152(5):860-6.
		Beautiful Study Group, Ferrari R, Ford I, Fox K, Steg PG, Tendera M. The BEAUTIFUL study: randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction - baseline characteristics of the study population. <i>Cardiology.</i> 2008;110(4):271-82.
		Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2008 Sep 6;372(9641):817-21. Epub 2008 Aug 29.
		Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2008 Sep 6;372(9641):807-16. Epub 2008 Aug 29.
		Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. <i>Eur Heart J.</i> 2009 Oct;30(19):2337-45. Epub 2009 Aug 31.
		Ceconi C, Freedman SB, Tardif JC, Hildebrandt P, McDonagh T, Gueret P, Parrinello G, Robertson M, Steg PG, Tendera M, Ford I, Fox K, Ferrari R; BEAUTIFUL Echo-BNP Investigators. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL. <i>Int J Cardiol.</i> 2011 Feb 3;146(3):408-14. Epub 2010 Nov 26.
		Tendera M, Talajic M, Robertson M, Tardif JC, Ferrari R, Ford I, Steg PG, Fox K; BEAUTIFUL Investigators. Safety of ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (from the BEAUTIFUL Holter Substudy). <i>Am J Cardiol.</i> 2011 Mar 15;107(6):805-11. Epub 2011 Jan 19.
2	Sarullo 2010	Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, Di Pasquale P. Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2010 Dec;15(4):349-55. Epub 2010 Oct 12.
3	Vasiuk 2010	Vasyuk A, Shkolnik EL, Lebedev EV. Possibilities of If channels inhibitor ivabradine in complex treatment of survivors of myocardial infarction with stable angina. <i>Kar-</i>

		diologia 2010;5;13-8. Russian.
4	Tardif 2009	Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. <i>Eur Heart J</i> . 2009 Mar;30(5):540-8. Epub 2009 Jan 9.
5	Ruzylo 2007	Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. <i>Drugs</i> . 2007;67(3):393-405.
6	Tardif 2005	Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. <i>Eur Heart J</i> . 2005 Dec;26(23):2529-36. Epub 2005 Oct 7.
7	Borer 2003	Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. <i>Circulation</i> . 2003 Feb 18;107(6):817-23.
		Fox K. Ivabradine – a selective and specific I(f) inhibitor: efficacy and safety in stable angina. <i>European Heart Journal Supplements</i> (2003) 5 (Supplement G), G36-G45.
8	Littler 2002	Report NP15390 – study CL3-16257-019 – dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
9	Tendera 2001	Report NP15344 – study CL3-16257-018 – dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
10	CL2-006	Clinical Study Report CL2-16257-006 – dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
11	SHIFT	Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. <i>Lancet</i> . 2010 Sep 11;376(9744):875-85.
		Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). <i>Eur J Heart Fail</i> . 2010 Jan;12(1):75-81. Epub 2009 Nov 5.
		Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> . 2010 Sep 11;376(9744):886-94.
		Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K; on behalf of the SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. <i>Eur Heart J</i> . 2011 Oct;32(20):2507-15.
		Ekman I, Chassany O, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Swedberg K. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients

		with chronic heart failure: results from the SHIFT study. <i>Eur Heart J.</i> 2011 Oct;32(19):2395-404.
		Castagno D, Petrie MC, Claggett B, McMurray J. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. <i>Eur Heart J.</i> 2012 May;33(9):1137-41.
12	Mansour 2011	Mansour S, Youssef A, Rayan M, Saleh A. Efficacy of ivabradine in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with chronic heart failure. <i>The Egyptian Heart Journal</i> (2011) 63, 79-85.
13	Manz 2003	Manz M, Reuter M, Lauck G, Omran H, Jung W. A single intravenous dose of ivabradine, a novel I(f) inhibitor, lowers heart rate but does not depress left ventricular function in patients with left ventricular dysfunction. <i>Cardiology.</i> 2003;100(3):149-55.
14	Babu 2008	Babu KS, Gadzik F, Holgate ST. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2008 Jul;66(1):96-101. Epub 2008 Mar 13.
15	Majewski 2012	Majewski S, Slomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E, Ciebiada M, Gorski P. Heart Rate-Lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients with Obstructive Airway Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2012 Mar 9. doi: 10.2165/11597400-000000000-00000. [Epub ahead of print]
16	Fasullo 2009	Fasullo S, Cannizzaro S, Maringhini G, Ganci F, Giambanco F, Vitale G, Pinto V, Migliore G, Torres D, Sarullo FM, Paterna S, Di Pasquale P. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings. <i>J Card Fail.</i> 2009 Dec;15(10):856-63. Epub 2009 Jul 3.
17	Fomin 2009	Fomin IV, Valikulova FYu. Antianginal effect of long-term use of ivabradin in patients with ischemic heart disease and diabetes in ambulatory conditions. <i>Kardiologia</i> 2009;3:9-15. Russian.
18	Guaricci 2010	Guaricci AI, Schuijf JD, Cademartiri F, Brunetti ND, Montrone D, Maffei E, Tedeschi C, Ieva R, Di Biase L, Midiri M, Macarini L, Di Biase M. Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography. <i>Int J Cardiol.</i> 2010 Nov 22. [Epub ahead of print]
19	Pichler 2012	Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M, Mendel H, Sochor H, Dock W, Syeda B. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. <i>Am J Cardiol.</i> 2012 Jan 15;109(2):169-73.
20	CL3-078	Clinical Study Report CL2-16257-078 - dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
21	Parakh 2012	Parakh N, Chaturvedi V, Kurian S, Tyagi S. Effect of Ivabradine vs Atenolol on Heart Rate and Effort Tolerance in Patients With Mild to Moderate Mitral Stenosis and Normal Sinus Rhythm. <i>J Card Fail.</i> 2012 Apr;18(4):282-8.
22	Macher 2009	Macher JP, Lévy S. Effect of ivabradine, a novel antianginal agent, on driving performance: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy volunteers. <i>Clin Drug Investig.</i> 2009;29(5):339-48. doi: 10.2165/00044011-200929050-00006.

23	Joannides 2006	Joannides R, Moore N, Jacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2006 Feb;61(2):127-37.
Badania randomizowane włączone do analizy jakościowej		
1	Bescos 2007	López-Bescós L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. <i>Cardiology.</i> 2007;108(4):387-96.
2	CL3-064	Periodic Safety Update Report nr. 5-7; 25.10.2005-25.12.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
3	CL3-068	Periodic Safety Update Report nr. 5-7; 25.10.2005-25.12.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
4	Amosova 2011	Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, Rudenko U, Ceconi C, Ferrari R. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2011 Dec;25(6):531-7.
5	Ageev 2010	Ageev FT, Makarova GV, Patrusheva IF, Orlova YaA. The efficacy and safety of the combination of β -blocker bisoprolol and If inhibitor ivabradine in patients with stable angina and chronic obstructive pulmonary disease. <i>Kardiologiya.</i> 2010;10:22-6. Russian.
6	CL3-083	Periodic Safety Update Report nr. 6-7; 26.10.2008-25.12.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
7	Arutyunov 2010	Arutyunov GP, Arutyunov AG, Volkova AL. Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate monitoring on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (LEGION). <i>Ter Arkh.</i> 2010;82(3):47-52. Russian.
8	CARVIVA HF	Volterrani M, Cice G, Caminiti G, Vitale C, D'Isa S, Perrone Filardi P, Acquistapace F, Marazzi G, Fini M, Rosano GM. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). <i>Int J Cardiol.</i> 2011 Sep 1;151(2):218-24.
9	CL2-060	Periodic Safety Update Report nr. 2-6; 26.04.2006-25.10.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
10	Portoles 2006a	Portolés A, Calvo A, Terleira A, Laredo L, Resplandy G, Gorostiaga C, Moreno A. Lack of pharmacokinetic interaction between omeprazole or lansoprazole and ivabradine in healthy volunteers: an open-label, randomized, crossover, pharmacokinetic interaction clinical trial. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2006 Oct;46(10):1195-203.
11	Ragueneau 1998	Ragueneau I, Laveille Ch, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano Ch, Jaillon P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1998 Aug;64(2):192-203.
12	CL3-066	Periodic Safety Update Report nr. 7; 25.10.2005-25.12.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
13	CL3-075	Periodic Safety Update Report nr. 4; 26.04.2007-25.10.2007 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę

14	PKE-001	Periodic Safety Update Report nr. 5-6; 26.10.2007-25.10.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
Badania nierandomizowane z grupą kontrolną		
1	Glezer 2010	Glezer MG, Saġitov RT. Antianginal efficacy and tolerability of ivabradine in the therapy of patients with stable angina: results of the CONTROL study. <i>Kardiologġia</i> . 2010;50(11):65-75. Russian.
2	Kondratyev 2010	Kondratyev AI, Dolgikh VT, Stotsky AO. Efficacy of ivabradine in combination therapy for complicated acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Ter Arkh</i> . 2010;82(1):27-31. Russian.
3	Shchukin 2008	Shchukin IuV, Vachev AN, Surkova EA, Germanov AV, Golovin EA, D'iachkov VA. The role of beta-adrenoblockers and If-inhibitor ivabradine in lowering of rate of development of cardiac complications after carotid endarterectomy. <i>Kardiologġia</i> . 2008;48(5):56-9. Russian.
4	Doesch 2009	Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, Buss S, Hardt S, Sack FU, Katus HA, Dengler TJ. Heart rate reduction for 12 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients. <i>Transplantation</i> . 2009 Sep 27;88(6):835-41.
5	Kolomoets 2008	Kolomoets NM, Bakshiev VI, Zarubina EG, Usenko SV, Arkad'eva NM, Kostycheva TV, Uvaġsova KU. Clinical efficiency of ivabradine in patients with cardiorespiratory pathology. <i>Klin Med (Mosk)</i> . 2008;86(5):44-54. Russian.
Badania opisowe – serie przypadków		
1	CL3-044	Clinical Study Report CL3-16257-044 – dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
2	CL3-022	Clinical Study Report CL3-16257-044 – dane nieopublikowane dostarczone przez Zleceniodawcę
3	REDUCTION 2009	Köster R, Kaehler J, Meinertz T; REDUCTION Study Group. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. <i>Am Heart J</i> . 2009 Oct;158(4):e51-7.
		Koester R, Kaehler J, Ebelt H, Soeffker G, Werdan K, Meinertz T. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2010 Oct;99(10):665-72. Epub 2010 May 9.
		Koester R, Kaehler J, Meinertz T. Ivabradine for the treatment of stable angina pectoris in octogenarians. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2011 Feb;100(2):121-8. Epub 2010 Sep 6.
4	ADDITIONS 2012	Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2012 May;101(5):365-73.
5	Lad 2008	Lad TS, Osuoha G, Fonseka S, Hadley JS, Gupta S. Effect of ivabradine, a novel anti-anginal agent, on heart rate and symptom control: a first experience in a clinical 'real-world' setting. <i>Br J Cardiol</i> 2008;15:106-09.
6	Makolkin 2008	Makolkin VI, Petriy VV, Anderzhanova AA, Dranko ON. Experience of the use of

		ivabradine in clinical practice. <i>Kardiologia</i> . 2008;48(6):24-7. Russian.
7	Murat 2009	Murat SN, Orcan S, Akdemir R, Dogan M, Kara E, Balci M. Arrhythmic effects of ivabradine in patients with coronary artery disease. <i>Clin Invest Med</i> . 2009 Oct 1;32(5):E322-6.
8	DeFerrari 2008	De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertoletti A, Lettino M, Campana C, Schwartz PJ, Tavazzi L. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2008 Jun;10(6):550-5. Epub 2008 May 16.
9	CL2-061	Periodic Safety Update Report nr. 1-5; 25.10.2005-25.10.2008 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
10	CL2-062	Periodic Safety Update Report nr. 1-3; 25.10.2005-25.04.2007 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
11	CL3-073	Periodic Safety Update Report nr. 5-6; 26.10.2007-25.10.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
12	Rayan 2011	Rayan M, Tawfik M, Alabd A, Gamal A. Ivabradine, a novel heart rate slower: is it a sword of double blades in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy? <i>Anadolu Kardiyol Derg</i> . 2011 Aug;11(5):402-6. doi: 10.5152/akd.2011.110. Epub 2011 Jun 28.
13	McDonald 2011	McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. <i>Europace</i> . 2011 Mar;13(3):427-30. Epub 2010 Nov 9.
14	Kaplinsky 2010	Kaplinsky E, Comes FP, Urono LS, Ayma FP. Efficacy of ivabradine in four patients with inappropriate sinus tachycardia: a three month-long experience based on electrocardiographic, Holter monitoring, exercise tolerance and quality of life assessments. <i>Cardiol J</i> . 2010;17(2):166-71.
15	Calo 2010	Calò L, Rebecchi M, Sette A, Martino A, de Ruvo E, Sciarra L, De Luca L, Zuccaro LM, Giunta G, Ciccaglioni A, Lioy E, Fedele F. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. <i>Heart Rhythm</i> . 2010 Sep;7(9):1318-23. Epub 2010 Jun 1.
16	Zellerhoff 2010	Zellerhoff S, Hinterseer M, Felix Krull B, Schulze-Bahr E, Fabritz L, Breithardt G, Kirchhof P, Käab S. Ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia. <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol</i> . 2010 Dec;382(5-6):483-6. Epub 2010 Sep 22.
17	Rakovec 2009	Rakovec P. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine. <i>Wien Klin Wochenschr</i> . 2009;121(21-22):715-8.
18	Vitale 2010	Vitale D, De Santis V, Guarracino F, Fontana A, Pellegrini F, Tritapepe L. Use of ivabradine in catecholamine-induced tachycardia after high-risk cardiac surgery. <i>Clin Res Cardiol</i> . 2010 Dec;99(12):853-5. Epub 2010 Sep 7.
19	Lage-Galle 2010	Lage-Gallé E, Romero-Rodríguez N, Nevado-Portero J, Guisado-Rasco A, Sobrino-Márquez M, Machuca MG, Fernández-Quero M, Campos-Pareja A, Ballesteros-Pradas S, Martínez-Martínez A. Safety and effectiveness of ivabradine after cardiac transplantation. <i>Transplant Proc</i> . 2010 Oct;42(8):3191-2.

20	Zhang 2008	Zhang R, Haverich A, Strüber M, Simon A, Pichlmaier M, Bara C. Effects of ivabradine on allograft function and exercise performance in heart transplant recipients with permanent sinus tachycardia. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2008 Nov;97(11):811-9. Epub 2008 Jul 21.
21	Zhang 2012	Zhang R, Bobylev D, Stiefel P, Haverich A, Bara C. Lasting reduction of heart transplant tachycardia with ivabradine is effective and well tolerated: results of 48-month study. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2012 Mar 4. [Epub ahead of print]
22	Doesch 2007	Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, Katus HA, Dengler TJ. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. <i>Transplantation.</i> 2007 Oct 27;84(8):988-96.
23	Cicek 2010	Cicek D, Eldem O, Kalay N, Ozin B, Muderrisoglu H. Effects of a Novel I(f) Inhibitor; Ivabradine, on the Biochemical, Hemodynamic, and Electrophysiological Parameters in Symptomatic Patients with Mitral Valve Prolapse. <i>Acta Cardiol Sin</i> 2010;26:253-8.
24	Habbab 2010	Habbab KM, Moles DR, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. <i>Oral Dis.</i> 2010 Nov;16(8):769-73. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01686.x.
25	Komlev 2010	Komlev AD, Kuzyaev AI, Laskin GM, Kuzenkova VE, Kolosova MV. Effect of the If channel blocker ivabradine on the parameters of external respiration function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in its stable course period. <i>Ter Arkh.</i> 2010;82(3):23-5. Russian.
26	NIS/03/2007	Periodic Safety Update Report nr. 7; 25.10.2005-25.12.2009 – dane dostarczone przez Zleceniodawcę
27	Portoles 2006b	Portolés A, Terleira A, Calvo A, Martínez I, Resplandy G. Effects of Hypericum perforatum on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2006 Oct;46(10):1188-94.
28	Camm 2003	Camm AJ, Lau CP. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine (S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. <i>Drugs R D.</i> 2003;4(2):83-9.
Badania opisowe – opisy przypadków		
1	de Ruvo 2011	de Ruvo E, Sebastiani F, Sciarra L, Fagagnini A, Calo L. Usefulness Of Ivabradine To Treat "unexpected" Heart Failure Caused By "acute" Right Ventricular Pacing. <i>Indian Pacing Electrophysiol J.</i> 2011 Sep;11(5):149-52.
2	Franke 2011	Franke J, Schmahl D, Lehrke S, Pribe R, Bekerredjian R, Doesch AO, Ehlermann P, Schnabel P, Katus HA, Zugck C. Adjuvant Use of Ivabradine in Acute Heart Failure due to Myocarditis. <i>Case Report Med.</i> 2011;2011:203690. Epub 2011 Sep 27.
3	Hoppe 2007	Hoppe UC, La Rosée K, Larbig R, Erdmann E. Selective inhibition of the pacemaker channel I(f) improves symptoms in severe dilated cardiomyopathy. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2007 Apr;96(4):243-6. Epub 2007 Feb 26.
4	Romeo 2011	Romeo E, Grimaldi N, Sarubbi B, D'Alto M, Santarpia G, Scognamiglio G, Russo MG, Calabrò R. A pediatric case of cardiomyopathy induced by inappropriate sinus tachycardia: efficacy of ivabradine. <i>Pediatr Cardiol.</i> 2011 Aug;32(6):842-5.
5	Winum 2009	Winum PF, Cayla G, Rubini M, Beck L, Messner-Pellenc P. A case of cardiomyopathy

		induced by inappropriate sinus tachycardia and cured by ivabradine. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2009 Jul;32(7):942-4.
6	Nakatani 2012	Nakatani Y, Mizumaki K, Nishida K, Inoue H. Atrioventricular Node Ablation and Pacemaker Implantation for Recurrent Syncope in a Patient With Postural Tachycardia Syndrome (POTS). <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2011 Nov;22(11):1284-7.
7	Lappegard 2012	Lappegård KT, Nordmo E. Ivabradine and nightmares: a previously unreported adverse reaction. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2011 Dec;67(12):1313-4.
8	Celebi 2010	Celebi OO, Canbay A, Celebi S, Aydogdu S, Diker E. Inappropriate sinus tachycardia - successful treatment with ivabradine. <i>Kardiol Pol.</i> 2010 Aug;68(8):935-7.
9	Wilson 2009	Wilson D, Crook B. Ivabradine for inappropriate sinus tachycardia. <i>Br J Cardiol</i> 2009;16:151-2.
10	Schulze 2008	Schulze V, Steiner S, Hennesdorf M, Strauer BE. Ivabradine as an alternative therapeutic trial in the therapy of inappropriate sinus tachycardia: a case report. <i>Cardiology.</i> 2008;110(3):206-8. Epub 2007 Dec 4.
11	Jamil-Copley 2010	Jamil-Copley S, Nagarajan DV, Baig MK. Use of Ivabradine in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. <i>Journal of Atrial Fibrillation.</i> 2010 Aug;2(1):745-6.
12	Khan 2009	Khan S, Hamid S, Rinaldi C. Treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine in a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome and a dual chamber pacemaker. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2009 Jan;32(1):131-3.
13	Muros 2012	Muros Ortega M, Garrido Corro B, Vidal Bugallo JB, de la Rubia Nieto MA. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with ivabradine treatment. <i>Farm Hosp.</i> 2012 Jan 25. [Epub ahead of print]
14	Kurpesa 2010	Kurpesa M, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, Rechciński T. Ivabradine as a heart rate-lowering agent in a patient with end-stage renal failure after heart transplantation. <i>Kardiol Pol.</i> 2010 Jun;68(6):684-6.
15	Correale 2012	Correale M, Montrone D, Biase MD, Brunetti ND. Safe and well-tolerated treatment with ivabradine in systemic sclerosis affected by pulmonary hypertension. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2012 Mar 2. [Epub ahead of print]

11.3 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Badania randomizowane		
1	Nuding S, Ebelt H, Hoke RS, Krummenerl A, Wienke A, Müller-Werdan U, Werdan K. Reducing elevated heart rate in patients with multiple organ dysfunction syndrome by the I (f) (funny channel current) inhibitor ivabradine : MODI (f)Y Trial. Clin Res Cardiol. 2011 Oct;100(10):915-23. Epub 2011 Jun 3.	brak wyników badania, brak oceny bezpieczeństwa
2	Dominguez-Rodriguez A, Fard SS, Abreu-Gonzalez P, Bosa-Ojeda F, Consuegra-Sanchez L, Jiménez-Sosa A, Grande AS, Kaski JC. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: effects of the If current inhibitor ivabradine on reduction of inflammation markers in patients with acute coronary syndrome-RIVIERA trial study design and rationale. Cardiovasc Drugs Ther. 2009 Jun;23(3):243-7.	brak wyników badania, brak oceny bezpieczeństwa
3	Kosheleva NA, Rebrov AP. Dynamics of structural functional parameters of cardiovascular system in patients with stable angina and congestive heart failure treated with ivabradine for six months. Kardiologiya. 2010;50(9):34-40. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
4	Tatarchenko IP, Pozdniakova NV, Biriuchenko MV. [Comparative efficacy of ivabradine and atenolol in correction of clinical and functional parameters in patients with stable effort angina. Kardiologiya. 2008;48(5):60-1. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
5	Tatarchenko IP, Pozdniakova NV, Biriuchenko MV, Kapelovich Vlu, Sekerko SA, Kupaeva RA. Clinical efficacy of ivabradin and nebivolol addition in combined treatment of ischemic heart disease patients with left ventricular dysfunction. Ter Arkh. 2008;80(9):40-4. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
6	Kanorskiĭ SG, Tregubov VG, Pokrovskiĭ VM. [Alternative therapy with ivabradine in patients with functional class III chronic heart failure]. Kardiologiya. 2011;51(8):39-44. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
Badania nierandomizowane z grupą kontrolną		
1	Abuladze G, Kvirkvelia A, Neberidze M, Chachua T, Dundua G. Clinical-hemodynamic and antiischemic effects ivabradine and nebivolol ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. Georgian Med News. 2010 Oct;(187):24-7. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
2	Kolomoets NM, Baksheev VI, Kartashov VT, Zarubina EG, Arkad'eva NM, Kostycheva TV, Shvediuk VM. Effect of ivabradin on mechanism of inter-ventricle interaction and respiratory function in conditions of cardio-respiratory pathology (results of Russian pilot study). Voен Med Zh. 2008 Feb;329(2):47-53. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
3	Miziuk VM. [Effect of ivabradin and clopidogrel on platelet hemostasis indices in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and with concurrent cardiac insufficiency. Lik Sprava. 2008 Apr-Jun;(3-4):71-5. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa

4	Grigor'eva NIu. Efficacy of therapy with bisoprolol and ivabradine in patients with ischemic heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease assessment of parameters of 24-hour ECG monitoring. <i>Kardiologiya</i> . 2009;49(7-8):38-41. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
5	Kolomoets NM, Baksheev VI, Zarubina EG. Clinical efficacy of ivabradine in patients with ischemic heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Kardiologiya</i> . 2008;48(3):13-9. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
Badania opisowe – serie przypadków		
1	Karpov IuA, Deev AD. The program ALTERNATIVA--investigation of anti-anginal efficacy and tolerability of coraxan (ivabradine) and assessment of quality of life of patients with stable angina: results of an epidemiological stage. <i>Kardiologiya</i> . 2008;48(5):30-5.	brak interwencji (wyniki etapu epidemiologicznego)
2	Seabra-Gomes R; Investigadores do Registo PULSAR. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of heart rate: the PULSAR registry. <i>Rev Port Cardiol</i> . 2010 Apr;29(4):483-508. Portuguese.	charakterystyka populacji chorych, brak oceny bezpieczeństwa
3	Steg PhG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. <i>Eur Heart J Suppl</i> (2009) 11 (suppl D): D13-D18.	brak oceny bezpieczeństwa
4	Valase L, Popa A, Neag M, Muntean D, Leucuta SE. Pharmacokinetic interaction study between ivabradine with fluoxetine or metronidazole in healthy volunteers. <i>Farmacia</i> , 2010, Vol.58(4):471-7.	brak oceny bezpieczeństwa, ocena farmakokinetyki
5	Azeem HAE, El Khalek ESA, Akabavy HE. Evaluation of aggressive heart rate reduction in patients with stable angina <i>Journal of the Saudi Heart Association</i> . 2011 Apr;23(2):67-73.	brak oceny bezpieczeństwa
6	Elder DH, Pauriah M, Lang CC, Shand J, Menown IB, Sin BD, Gupta S, Duckett SG, Foster W, Zachariah D, Kalra PR. Is there a Failure to Optimize the Rapy in anGina pEcToris (FORGET) study? <i>QJM</i> . 2010 May;103(5):305-10. Epub 2010 Feb 24.	1 z 500 chorych otrzymał iwabradynę, brak oceny bezpieczeństwa
7	Badr Eslam R, Siostrzonek P, Eber B, Podczeczek-Schweighofer A, Lang I. ProCor: an extramural screening on heart rate reduction in patients with chronic stable angina pectoris in Austria. <i>Wien Klin Wochenschr</i> . 2010 Aug;122(15-16):486-93. Epub 2010 Aug 6. German.	1,6% chorych otrzymało iwabradynę, brak oceny bezpieczeństwa
8	Skalidis EI, Hamilos MI, Chlouverakis G, Zacharis EA, Vardas PE. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. <i>Atherosclerosis</i> . 2011 Mar;215(1):160-5. Epub 2010 Dec 5.	brak oceny bezpieczeństwa
9	Vlase L, Neag M, Popa A, Muntean D, Bâldea I, Leucuta SE. Pharmacokinetic interaction between ivabradine and carbamazepine in healthy volunteers. <i>J Clin Pharm Ther</i> . 2011 Apr;36(2):225-9. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01170.x.	brak oceny bezpieczeństwa, ocena farmakokinetyki
10	Duffull SB, Chabaud S, Nony P, Laveille C, Girard P, Aarons L. A pharmacokinetic simulation model for ivabradine in healthy volunteers. <i>Eur J Pharm Sci</i> . 2000;10(4):285-94.	brak oceny bezpieczeństwa, ocena farmakokinetyki
11	Duffull SB, Aarons L. Development of a sequential linked pharmacokinetic and	brak oceny bezpie-

	pharmacodynamic simulation model for ivabradine in healthy volunteers. Eur J Pharm Sci. 2000;10(4):275-84.	czeństwa, ocena farmakokinetyki
12	Khamaeva AA, Belialov FI, Kerzina LV, Berezovskaia OV, Parshukova ED, Zakhharova GIu. [Efficacy of ivabradine in patients with stable angina and comorbid chronic obstructive pulmonary disease]. Kardiologia. 2012;52(1):15-9. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
Badania opisowe – opisy przypadków		
1	Jastrzebski M, Bacior B, Olszanecka A, Jaszcz KK. Inappropriate sinus tachycardia - non-contact mapping and ablation. Kardiol Pol. 2010 Sep;68(9):1079-82. Polish.	brak oceny bezpieczeństwa
2	Fazio G, Sarulo F, Licata P, D'Angelo L, Passantino S, Visconti C, Zarccone P, Spanò C, Novo G, Novo S. Ivabradine versus bisoprolol. Minerva Cardioangiol. 2010 Apr;58(2):281-2.	brak oceny bezpieczeństwa
3	Ripa C, Germano G, Caparra A, Capparuccia CA, Antonicelli R. Ivabradine use in refractory unstable angona: a case report. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22(3):849-52.	brak oceny bezpieczeństwa
4	Romero-Rodriguez N. Ivabradine as treatment of inappropriate sinus tachycardia. Med Clin (Barc). 2010;135(9):428-33.	brak oceny bezpieczeństwa
5	Stollberger C, Finsterer J, Sodeck GH, Weidinger F. Complete atrioventricular-block and reversible systolic dysfunction in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction with metabolic myopathy. Cardiol Young. 2011;21:229-32.	brak oceny bezpieczeństwa
6	Weyn T, Stockman D, Degreev Y. The use of ivabradine for inappropriate sinus tachycardia. Acta Cardiol. 2011;66(2):259-62.	brak oceny bezpieczeństwa
7	Ewan V, Norton M, Newton JL. Symptom improvement in postural orthostatic tachycardia syndrome with the sinus node blocker ivabradine. Europace. 2007 Dec;9(12):1202. Epub 2007 Oct 19.	brak oceny bezpieczeństwa
8	Sambu N, Sharma R, Kalra PR. Multiple coronary to left ventricular fistulae. Eur J Echocardiogr. 2009 Mar;10(2):352. Epub 2008 Aug 27.	brak oceny bezpieczeństwa
9	Link A, Reil JC, Selejan S, Böhm M. Effect of ivabradine in dobutamine induced sinus tachycardia in a case of acute heart failure. Clin Res Cardiol. 2009 Aug;98(8):513-5. Epub 2009 Jun 23.	brak oceny bezpieczeństwa
10	Wenzel P, Abegunewardene N, Münzel T. Effects of selective I f-channel inhibition with ivabradine on hemodynamics in a patient with restrictive cardiomyopathy. Clin Res Cardiol. 2009 Oct;98(10):681-4. Epub 2009 Aug 27.	brak oceny bezpieczeństwa
11	Capulzini L, Sarkozy A, Semeraro O, Paparella G, Chierchia GB, DE Asmundis C, Roos M, Yazaki Y, Muller-Burri A, Sorgente A, Brugada P. Ivabradine to treat inappropriate sinus tachycardia after the fast pathway ablation in a patient with severe pectus excavatum. Pacing Clin Electrophysiol. 2010 Mar;33(3):e32-5. Epub 2009 Oct 10.	brak oceny bezpieczeństwa
12	De Sisti A, Tonet J, Benkaci A, Frank R. A case of inappropriate sinus tachycardia after atrio-ventricular nodal reentrant tachycardia cryoablation successfully treated by ivabradine. Europace. 2010 Jul;12(7):1029-31. Epub 2010	brak oceny bezpieczeństwa

	Mar 10.	
13	Sette A, Martino A, Lioy E, Calò L. Efficacy of ivabradine in a case of inappropriate sinus tachycardia and ventricular dysfunction. <i>J Cardiovasc Electro-physiol.</i> 2010 Jul;21(7):815-7. Epub 2010 Mar 5.	brak oceny bezpieczeństwa
14	Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, Vasavda A. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2011 Mar;22(3):340-2. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01860.x.	brak oceny bezpieczeństwa
15	Zwicker C, Becker M, Lepper W, Koch KC, Westenfeld R. Cardiogenic shock due to tachycardiomyopathy after heart transplantation: successful treatment with ivabradine. <i>Cardiology.</i> 2010;116(3):174-7. Epub 2010 Jul 13.	brak oceny bezpieczeństwa
16	Aliyev F, Celiker C, Türkoğlu C, Uzunhasan I. Successful use of ivabradine in a case of exaggerated autonomic dysfunction. <i>Turk Kardiyol Dern Ars.</i> 2010 Jun;38(4):285-9.	brak oceny bezpieczeństwa
17	Lopukhova VV, Sapel'nikov OV, Grishin IR, Erastova NV, Latypov RS, Mareev IuV, Chernova NA, Saidova MA, Akchurin RS, Karpov IuA. Application of cardiac resynchronization therapy and ivabradine in a patient with chronic heart failure. <i>Kardiologiya.</i> 2010;50(7):91-5. Russian.	brak oceny bezpieczeństwa
18	Hersi AS. Potentially new indication of ivabradine: treatment of a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome. <i>Open Cardiovasc Med J.</i> 2010 Aug 9;4:166-7.	brak oceny bezpieczeństwa
19	Babic Z, Gabric ID, Pintaric H. Successful primary percutaneous coronary intervention in the first trimester of pregnancy. <i>Catheter Cardiovasc Interv.</i> 2011 Mar 1;77(4):522-5. doi: 10.1002/ccd.22813. Epub 2011 Jan 4.	brak oceny bezpieczeństwa
20	Nervo E, Menditto E, Taglieri C, Lombardo E, Piccolo S, Feola M. Antianginal efficacy of ivabradine in a very old patient with aortic stenosis: effects on cardiac output and transvalvular aortic gradients. <i>G Ital Cardiol (Rome).</i> 2010 Sep;11(9):699-702. Italian.	brak oceny bezpieczeństwa
21	Post F, Münzel T. Ivabradine - a new therapeutic option for cardiogenic shock? <i>Herz.</i> 2009 May;34(3):224-9.	brak oceny bezpieczeństwa
Badania wtórne		
1	Cucherat M, Borer JS. Reduction of Resting Heart Rate With Antianginal Drugs: Review and Meta-Analysis. <i>Am J Ther.</i> 2011 Jul 29. [Epub ahead of print]	brak oceny bezpieczeństwa iwabradyny
2	Jackson JM. Ivabradine - a novel treatment for chronic stable angina. <i>Drugs in Context</i> 2008; 4: 135-52.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. <i>Drugs.</i> 2009;69(13):1777-98. doi: 10.2165/11317010-000000000-00000.	brak oceny bezpieczeństwa iwabradyny
4	Parakh N, Bhargava B. Rate control with ivabradine: angina pectoris and beyond. <i>Am J Cardiovasc Drugs.</i> 2011;11(1):1-12. doi: 10.2165/11584840-000000000-00000.	brak cech przeglądu systematycznego

5	Vaquero M, Gomez R, Nunez L, Caballero R, Delpon E, Barana A, Tamargo J. Ivabradine: a Selective If Current Inhibitor. Pharmacological Characteristics and Tolerability. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7:32D-45D	brak cech przeglądu systematycznego
6	Savelieva I, Camm AJ. If inhibition with ivabradine : electrophysiological effects and safety. Drug Saf. 2008;31(2):95-107.	brak cech przeglądu systematycznego

11.4 Ograniczenia danych z bazy działań niepożądanych WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Vigibase; Uppsala, Szwecja)

WHO Collaborating Centre
for International Drug Monitoring
Box 1051, SE-751 40 Uppsala, Sweden



Tel: +46-18-65 60 60
Fax: +46-18-65 60 80
E-mail: info@who-umc.org

CAVEAT DOCUMENT

Accompanying statement to data released from the Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring

Uppsala Monitoring Centre (UMC) in its role as the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring receives reports of suspected adverse reactions to medicinal products from National Centres in countries participating in the WHO pharmacovigilance network, the WHO Programme for International Drug Monitoring. Limited details about each suspected adverse reaction are received by the UMC. The information is stored in the WHO Global Individual Case Safety Report database, Vigibase. It is important to understand the limitations and qualifications that apply to this information and its use.

The reports submitted to UMC generally describe no more than suspicions which have arisen from observation of an unexpected or unwanted event. In most instances it cannot be proven that a specific medicinal product (rather than, for example, underlying illness or other concomitant medication) is the cause of an event.

Reports submitted to National Centres come from both regulated and voluntary sources. Some National Centres accept reports only from medical practitioners; other National Centres accept reports from a broader range of reporters, including patients. Some National Centres include reports from pharmaceutical companies in the information submitted to UMC; other National Centres do not.

The volume of reports for a particular medicinal product may be influenced by the extent of use of the product, publicity, the nature of the reactions and other factors. No information is provided on the number of patients exposed to the product.

Some National Centres that contribute information to Vigibase make an assessment of the likelihood that a medicinal product caused the suspected reaction, while others do not.

Time from receipt of a report by a National Centre until submission to UMC varies from country to country. Information obtained from UMC may therefore differ from those obtained directly from National Centres.

For the above reasons interpretations of adverse reaction data, and particularly those based on comparisons between medicinal products, may be misleading. The supplied data come from a variety of sources. The likelihood of a causal relationship is not the same in all reports. Any use of this information must take these factors into account.

Some National Centres strongly recommend that anyone who intends to use their information should contact them for interpretation.

Any publication, in whole or in part, of information obtained from UMC must include a statement:

- (i) regarding the source of the information,
- (ii) that the information comes from a variety of sources, and the likelihood that the suspected adverse reaction is drug-related is not the same in all cases,
- (iii) that the information does not represent the opinion of the World Health Organization.

Omission of this statement may exclude the responsible person or organization from receiving further information from Vigibase.

11.5 Dodatkowe dane i wykresy *forest plot*

Badania oznaczone symbolem „SA” były przeprowadzone w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową, symbolem „HF” – w populacji chorych z niewydolnością serca, symbolem „HF+C” – w populacji chorych z niewydolnością serca i idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową, symbolem „LV” – w populacji chorych z dysfunkcją lewej komory, symbolem „A” – w populacji chorych z astmą, „COPD” – w populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, symbolem „ST” – w populacji chorych ze STEMI, symbolem „D” – w populacji chorych z chorobą niedokrwienną serca i cukrzycą, symbolem „C” – w populacji chorych z chorobą wieńcową skierowanych na koronarografię za pomocą tomografii komputerowej, symbolem „MS” – w populacji chorych ze zwężeniem zastawki dwudzielnej, zaś symbolem „H” – w populacji zdrowych uczestników.

W badaniu Majewski 2012 badano dwie populacje chorych i zdarzenia niepożądane raportowano osobno dla każdej populacji. Z tego względu w analizie wyniki dotyczące populacji chorych z astmą oznaczono jako badanie Majewski 2012a, natomiast wyniki dotyczące populacji chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – jako badanie Majewski 2012b.

11.5.1 Iwabradyna vs placebo

Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa - zestawienie wyników iwabradyna vs placebo - zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczba- ność po- pulacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powo- dujące przerwa- nie lecze- nia, n (%)	Bradykar- dia powo- dująca przerw. leczenia, n (%)	Objawy zwią- zane ze wzro- kiem powodu- jące przerw. leczenia, n (%)	Dławica piersiowa powodująca przerw. leczenia, n (%)	Niewydol- ność serca powodująca przerw. leczenia, n (%)	Migotanie przedstonków powodujące przerw. lecze- nia, n (%)	Fosfeny* powodują- ce przerw. leczenia, n (%)	Niewyraźne widzenie powodujące przerw. leczenia, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo										
Borer 2003			#		##					
IVA 2,5 mg	90	bd	1 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	1 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo										
Borer 2003			#		##					
IVA 5 mg	91	bd	4 (4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	1 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 5 mg	232	95 (41)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	87 (35)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010										
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo										
BEAUTIFUL										
IVA 7,5 mg	5 477	3 212 (59)	bd	149 (6)	28 (1)	bd	bd	bd	bd	bd
PL	5 430	3 066 (56)	bd	21 (1)	9 (1)	bd	bd	bd	bd	bd
Vasiuk 2010										
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009										
IVA 7,5 mg	449	bd	13 (3)	5 (1)	bd	3 (1)	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	4 (1)	0 (0)	bd	1 (1)	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczba- ność po- pulacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN powo- dujące przerwa- nie lecze- nia, n (%)	Bradykar- dia powo- dująca przerw. leczenia, n (%)	Objawy zwią- zane ze wzro- kiem powodu- jące przerw. leczenia, n (%)	Dławica piersiowa powodująca przerw. leczenia, n (%)	Niewydol- ność serca powodująca przerw. leczenia, n (%)	Migotanie przedsioków powodujące przerw. lecze- nia, n (%)	Fosfeny* powodują- ce przerw. leczenia, n (%)	Niewyraźne widzenie powodujące przerw. leczenia, n (%)
Tendera 2001										
IVA 7,5 mg	244	118 (48)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	87 (35)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Fomin 2009										
IVA 7,5 mg	40	2 (5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	40	4 (10)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SHIFT										
IVA 7,5 mg	3 232	2 439 (75)	467 (14)	48 (1)	bd	bd	70 (2)	135 (4)	7 (1)	1 (1)
PL	3 260	2 423 (74)	416 (13)	10 (1)	bd	bd	82 (3)	113 (3)	3 (1)	1 (1)
Iwabradyna 10 mg vs placebo			#	##	##					
Borer 2003										
IVA 10 mg	88	bd	2 (2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	1 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008										
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo										
Macher 2009										
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 30 mg (pojedyncza dawka) vs placebo										
Joannides 2006										
IVA 30 mg	9	2 (22)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	9	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

IVA – iwabradyna; PL – placebo; *przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia; #dodatkowo podczas fazy otwartej z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało 3 ze 173 chorych, natomiast podczas randomizowanej fazy odstawienia leczenia – 1 z 157 chorych; ##łącznie 3 chorych w badaniu przerwało leczenie z powodu objawów związanych ze wzrokiem; †zdarzenia niepożądane w badaniu wystąpiły u 7 uczestników.

Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zab. serca, n (%)	Zakażenia pasożytami, n (%)	Badania diagnostyczne, n (%)	Zab. metabolicznego i odżywiania, n (%)	Zab. układu nerwowego, n (%)	Zab. naczyniowe, n (%)	Zab. żołądka i jelit, n (%)	Zab. oka, n (%)	Zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010										
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo										
BEAUTIFUL										
IVA 7,5 mg	5 477	981 (18)	908 (17)	644 (12)	611 (11)	556 (10)	522 (10)	502 (9)	390 (7)	360 (7)
PL	5 430	836 (15)	910 (17)	556 (10)	589 (11)	541 (10)	506 (9)	511 (9)	188 (3)	325 (6)
Vasiuk 2010										
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009										
IVA 7,5 mg	449	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 7,5 mg	244	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Iwabradyna (Procoralan®)
- analiza bezpieczeństwa

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zab. serca, n (%)	Zakażenia i zarażenia pasożytami, n (%)	Badania diagnostyczne, n (%)	Zab. metabolicznych i odżywiania, n (%)	Zab. układu nerwowego, n (%)	Zab. narządów wewnętrznych, n (%)	Zab. układu pokarmowego, n (%)	Zab. oka, n (%)	Zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)
SHIFT										
IVA 7,5 mg	3 232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	3 260	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008										
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo										
Macher 2009										
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

IVA - iwabradyna; PL - placebo;

Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zab. ukł. oddechowego, kłatkę piersiową i śródpiersia, n (%)	Zab. nerek i dróg moczowych, n (%)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, n (%)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, n (%)	Zab. skóry i tkanki podskórnej, n (%)	Zab. psychiczne, n (%)	Zab. ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	Zab. krwi i ukł. chłonne-go, n (%)	Zab. wątroby i dróg żółciowych, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010										
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo										
BEAUTIFUL										
IVA 7,5 mg	5 477	327 (6)	303 (6)	189 (3)	168 (3)	161 (3)	160 (3)	152 (3)	141 (3)	110 (2)
PL	5 430	344 (6)	248 (5)	173 (3)	180 (3)	181 (3)	135 (2)	153 (3)	134 (2)	120 (2)
Vasiuk 2010										
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009										
IVA 7,5 mg	449	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 7,5 mg	244	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Iwabradyna (Procoralan®)
- analiza bezpieczeństwa

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zab. ukl. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	Zab. nerek i dróg moczowych, n (%)	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, n (%)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, n (%)	Zab. skóry i tkanki podskórnej, n (%)	Zab. psychiczne, n (%)	Zab. ogólne i stany w miejscu podania, n (%)	Zab. krwi i ukl. chłonno-go, n (%)	Zab. wątroby i dróg żółciowych, n (%)
SHIFT										
IVA 7,5 mg	3 232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	3 260	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008										
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo										
Macher 2009										
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

IVA - iwabradyna; PL - placebo; *przemijające zwiększenie jasności w ograniczonym obszarze pola widzenia

Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.

Badanie, grupa	Liczba- mość populacji, N	Zab. uikt. rozrod- czego i piersi, n (%)	Brady- kardia, n (%)	Fosfe- ny*, n (%)	Zabu- rzenia widze- nia, n (%)	Obrzęk koliczyn dolnych, n (%)	Dodat- kowe skurcze komoro- we, n (%)	Niewy- dolność serca, n (%)	Migota- nie przed- sionków, n (%)	Niewyraź- ne widze- nie, n (%)	Objawy związane ze wzro- kiem, n (%)	Efekt strobo- skopowy, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo												
Borer 2003											*	
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1)	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo												
Borer 2003											*	
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1)	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Tendera 2001												
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	24 (10)	24 (10)	7 (3)	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	15 (6)	15 (6)	4 (2)	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010												
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (5)
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo												
BEAUTIFUL												
IVA 7,5 mg	5 477	97 (2)	705 (13)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	5 430	122 (2)	79 (2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Sarullo 2010												
IVA 7,5 mg	30	bd	bd	bd	2 (7)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	30	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Vasiuk 2010												
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009												
IVA 7,5 mg	449	bd	19 (4)	9 (2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	2 (1)	4 (1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Iwabradyna (Procoralan®)
- analiza bezpieczeństwa

Badanie, grupa	Liczba- ność populacji, N	Zab. ukl. rozrod- czego i piersi, n (%)	Brady- kardia, n (%)	Fosfe- ny*, n (%)	Zabu- rzenia widze- nia, n (%)	Obrzęk kończyn dolnych, n (%)	Dodat- kowe skurcze komoro- we, n (%)	Niewy- dolność serca, n (%)	Migota- nie przed- sionków, n (%)	Niewyraź- ne widze- nie, n (%)	Objawy związane ze wzro- kiem, n (%)	Efekt strobo- skopowy, n (%)
Tendera 2001												
IVA 7,5 mg	244	bd	bd	bd	50 (20)	24 (10)	11 (5)	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	9 (4)	15 (6)	4 (2)	bd	bd	bd	bd	bd
SHIFT												
IVA 7,5 mg	3 232	bd	334 (10)	89 (3)	bd	bd	bd	804 (25)	306 (9)	17 (1)	bd	bd
PL	3 260	bd	80 (2)	17 (1)	bd	bd	bd	937 (29)	251 (8)	7 (1)	bd	bd
Majewski 2012a											**	
IVA 7,5 mg	20	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (10)	bd
PL	20	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Majewski 2012b												
IVA 7,5 mg	20	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
PL	20	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Iwabradyna 10 mg vs placebo											*	
Borer 2003												
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	13 (15)	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Babu 2008												
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2 (20)	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo												
Macher 2009												
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	47 (63)	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd

IVA – iwabradyna; PL – placebo; *dodatkowo podczas fazy otwartej objawy związane ze wzrokiem raportowano u 31 ze 173 chorych, natomiast podczas randomizowanej fazy odsta-
wienia leczenia – u 1 ze 157 chorych; **dwóch chorych raportowało fotopsje.

Tabela 67. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, n	Nudności, n (%)	Wymioty, n (%)	Ból głowy, n (%)	Ból brzucha, n (%)	Ból w klatce piersiowej, n (%)	Bóle nóg, n (%)	Zmęczenie, n (%)	Ból stawów, n (%)	Artretyzm, n (%)	Zawroty głowy z zab. równowagi, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo											
Majewski 2012a											
IVA 7,5 mg	20	1 (5)	bd	1 (5)	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	1 (5)
PL	20	0 (0)	bd	2 (10)	bd	1 (5)	bd	0 (0)	bd	bd	0 (0)
Majewski 2012b											
IVA 7,5 mg	20	0 (0)	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	1 (5)	bd	bd	0 (0)
PL	20	1 (5)	bd	1 (5)	bd	0 (0)	bd	0 (0)	bd	bd	1 (5)
Iwabradyna 10 mg vs placebo											
Babu 2008											
IVA 10 mg	10	1 (10)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	1 (10)	bd	bd	bd
PL	10	0 (0)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd
Iwabradyna 20 mg (pojedyncza dawka) vs placebo											
CL2-006											
IVA 20 mg	11	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1)	1 (1)	bd
PL	11	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	0 (0)	bd

Tabela 68. Analiza bezpieczeństwa - zestawienie wyników iwabradyna vs placebo - ciężkie ZN.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgony z jakiegokolwiek przyczyn, n (%)	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	Zgony z przyczyn sercowych, n (%)	Zgony z powodu niewydolności serca, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Zab. serca, n (%)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	Zab. metabolicznych i odżywiania, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo									
Borer 2003									
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo									
Borer 2003									
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001									
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010									
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo									
BEAUTIFUL									
IVA 7,5 mg	5 477	†	†	†	bd	1 233 (23)	331 (6)	228 (4)	56 (1)
PL	5 430	572 (10)	469 (9)	136 (2)	bd	1 239 (23)	324 (6)	218 (4)	58 (1)
		547 (10)	435 (8)	151 (3)	bd				
Vasiuk 2010									
IVA 7,5 mg	31	2 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	2 (6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009									
IVA 7,5 mg	449	1 (1)	bd	bd	bd	5 (1)	bd	bd	bd
PL	440	0 (0)*	bd	bd	bd	3 (1)	bd	bd	bd
Tendera 2001									
IVA 7,5 mg	244	1 (1)	bd	bd	bd	16 (7)	bd	bd	bd
PL	252	1 (1)	bd	bd	bd	13 (5)	bd	bd	bd
SHIFT									
IVA 7,5 mg	3 232	††	††	††	††	1 450 (45)	920 (28)	216 (7)	bd
PL	3 260	503 (16)	449 (14)	bd	113 (3)	1 553 (48)	991 (30)	236 (7)	bd
		552 (17)	491 (15)	bd	151 (5)				

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgony z jakiegokolwiek przyczyn, n (%)	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	Zgony z przyczyn sercowych, n (%)	Zgony z powodu niewydolności serca, n (%)	Ciężkie ZN łącznie, n (%)	Zab. serca, n (%)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze, n (%)	Zab. metaboliczmu i odżywiania, n (%)
Mansour 2011									
IVA 7,5 mg	30	3 (10)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	23	3 (13)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs placebo									
Borer 2003									
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008									
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo									
Macher 2009									
IVA 15 mg	75	0 (0)	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd
PL	15	0 (0)	bd	bd	bd	0 (0)	bd	bd	bd

IVA – iwabradyna; PL – placebo; *raportowano dwa zgony w grupie placebo po zakończeniu podawania leków w badaniu; ** w grupie iwabradyny przyczynami zgonu były: zaostrenie niewydolności serca (n=2) oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej komplikujący zakażenie wirusem grypy H1M1 (n=1), w grupie kontrolnej wszystkie zgony wystąpiły z powodu zaostrenia niewydolności serca; † punkty końcowe oceniane u 5 479 chorych z grupy iwabradyny i 5 438 chorych z grupy placebo; †† punkty końcowe oceniane u 3 241 chorych z grupy iwabradyny i 3 264 chorych z grupy placebo.

Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa - zestawienie wyników iwabradyna vs placebo - ciężkie ZN cd.

Badanie, grupa	Liczba osób populacji, N	Zab. układu nerwowego, n (%)	Zab. naczyń, n (%)	Zab. żołądka i jelit, n (%)	Zab. oka, n (%)	Zab. mięśniowo-szkieletowej tkanki łącznej, n (%)	Zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)	Zab. nerek i dróg moczowych, n (%)	Urazy, zranienia i powikłania po zabiegach, n (%)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, n (%)	Zab. skóry i tkanki podskórnej, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo											
Borer 2003											
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo											
Borer 2003											
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001											
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Guaricci 2010											
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo											
BEAUTIFUL											
IVA 7,5 mg	5 477	205 (4)	115 (2)	123 (2)	21 (1)	53 (1)	73 (1)	66 (1)	70 (1)	120 (2)	10 (1)
PL	5 430	221 (4)	113 (2)	109 (2)	12 (1)	45 (1)	103 (2)	47 (1)	60 (1)	135 (3)	17 (1)
Vasiuk 2010											
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009											
IVA 7,5 mg	449	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001											
IVA 7,5 mg	244	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczba- ność popu- lacji, N	Zab. układu nerwo- wego, n (%)	Zab. nacz- niowe, n (%)	Zab. żołądka i jelit, n (%)	Zab. oka, n (%)	Zab. mięsio- wo- szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)	Zab. ukł. odde- chowego, klatki piersiowej i śródpierścia, n (%)	Zab. nerek i dróg mo- czowych, n (%)	Urazy, zatrui- cia i powi- kłania po zabiegach, n (%)	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślo- ne, n (%)	Zab. skóry i tkanki podskór- nej, n (%)
SHIFT											
IVA 7,5 mg	3 232	130 (4)	bd	89 (3)	18 (1)	bd	107 (3)	51 (2)	bd	68 (2)	bd
PL	3 260	178 (5)	bd	103 (3)	13 (1)	bd	122 (4)	47 (1)	bd	61 (2)	bd
Iwabradyna 10 mg vs placebo											
Borer 2003											
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008											
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo											
Macher 2009											
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

IVA – iwabradyna; PL – placebo;

Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa - zestawienie wyników iwabradyna vs placebo - ciężkie ZN cd.

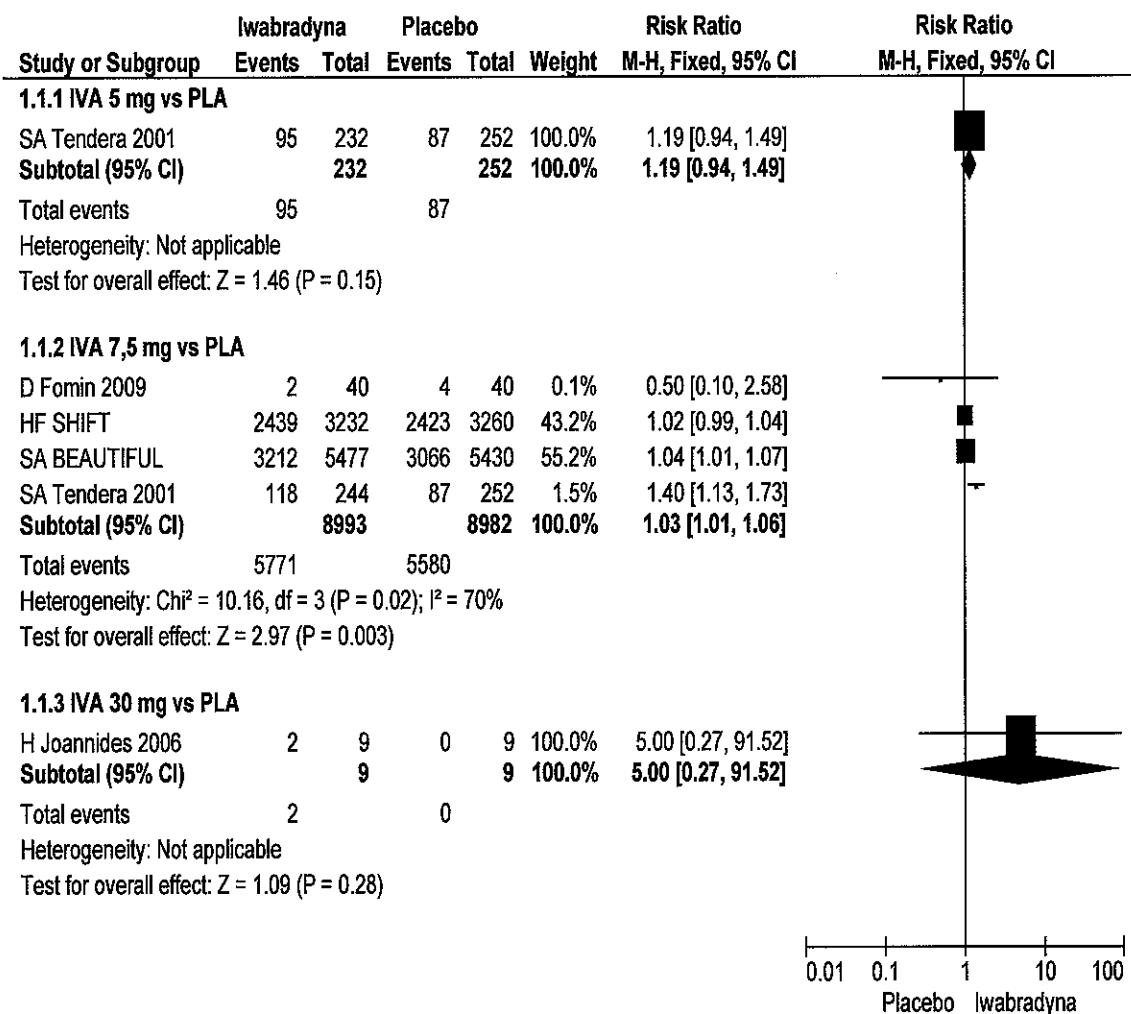
Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, N	Zab. psy- chiczne, n (%)	Zab. ogólne i stany w miejscu po- dania, n (%)	Zab. krwi i ukł. chłon- nego, n (%)	Zab. wątroby i dróg żół- ciowych, n (%)	Zab. ukł. rozdroczego i piersi, n (%)	Zabiegi i procedury medyczne, n (%)	Ciężka niesta- bilna dławica piersiowa, n (%)	Ciężki zawał mięśnia sercowego, n (%)	Ciężki arte- riogram na- czyń wieńco- wych, n (%)
Iwabradyna 2,5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 2,5 mg	90	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 5 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 5 mg	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 5 mg	232	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0 (0)	1 (1)	7 (3)
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1)	0 (0)	3 (1)
Guaricci 2010										
IVA 5 mg	63	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	60	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs placebo										
BEAUTIFUL										
IVA 7,5 mg	5 477	17 (1)	12 (1)	21 (1)	bd	9 (1)	60 (1)	bd	bd	bd
PL	5 430	5 (1)	18 (1)	24 (1)	bd	21 (1)	65 (1)	bd	bd	bd
Vasniuk 2010										
IVA 7,5 mg	31	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	36	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tardif 2009										
IVA 7,5 mg	449	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	440	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Tendera 2001										
IVA 7,5 mg	244	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (1)	2 (1)	3 (1)
PL	252	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (1)	0 (0)	3 (1)
SHIFT										
IVA 7,5 mg	3 232	bd	240 (7)	bd	29 (1)	bd	102 (3)	bd	bd	bd
PL	3 260	bd	254 (8)	bd	39 (1)	bd	122 (4)	bd	bd	bd

Badanie, grupa	Liczba- ność popula- cji, N	Zab. psy- chiczne, n (%)	Zab. ogólne i stany w miejscu po- dania, n (%)	Zab. krwi i ukł. chłon- nego, n (%)	Zab. wątroby i dróg żół- ciowych, n (%)	Zab. ukł. rozdroczego i piersi, n (%)	Zabiegi i procedury medyczne, n (%)	Cieężka niesta- bilna dławica piersiowa, n (%)	Cieężki zawał mięśnia sercowego, n (%)	Cieężki arte- riogram na- czyń wieńco- wych, n (%)
Iwabradyna 10 mg vs placebo										
Borer 2003										
IVA 10 mg	88	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	91	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Babu 2008										
IVA 10 mg	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	10	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 15 mg vs placebo										
Macher 2009										
IVA 15 mg	75	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PL	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

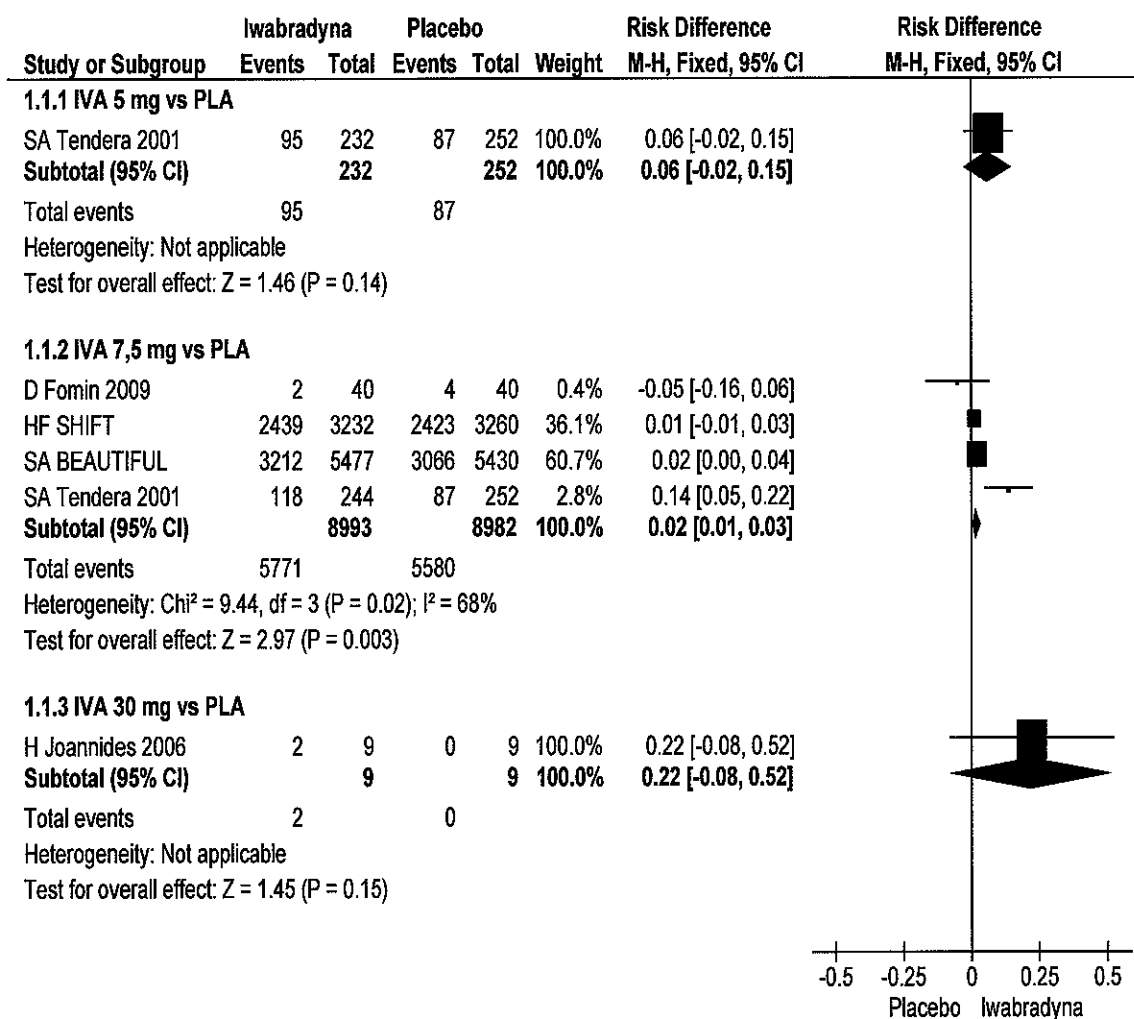
IVA - iwabradyna; PL - placebo;

11.5.1.1 ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia

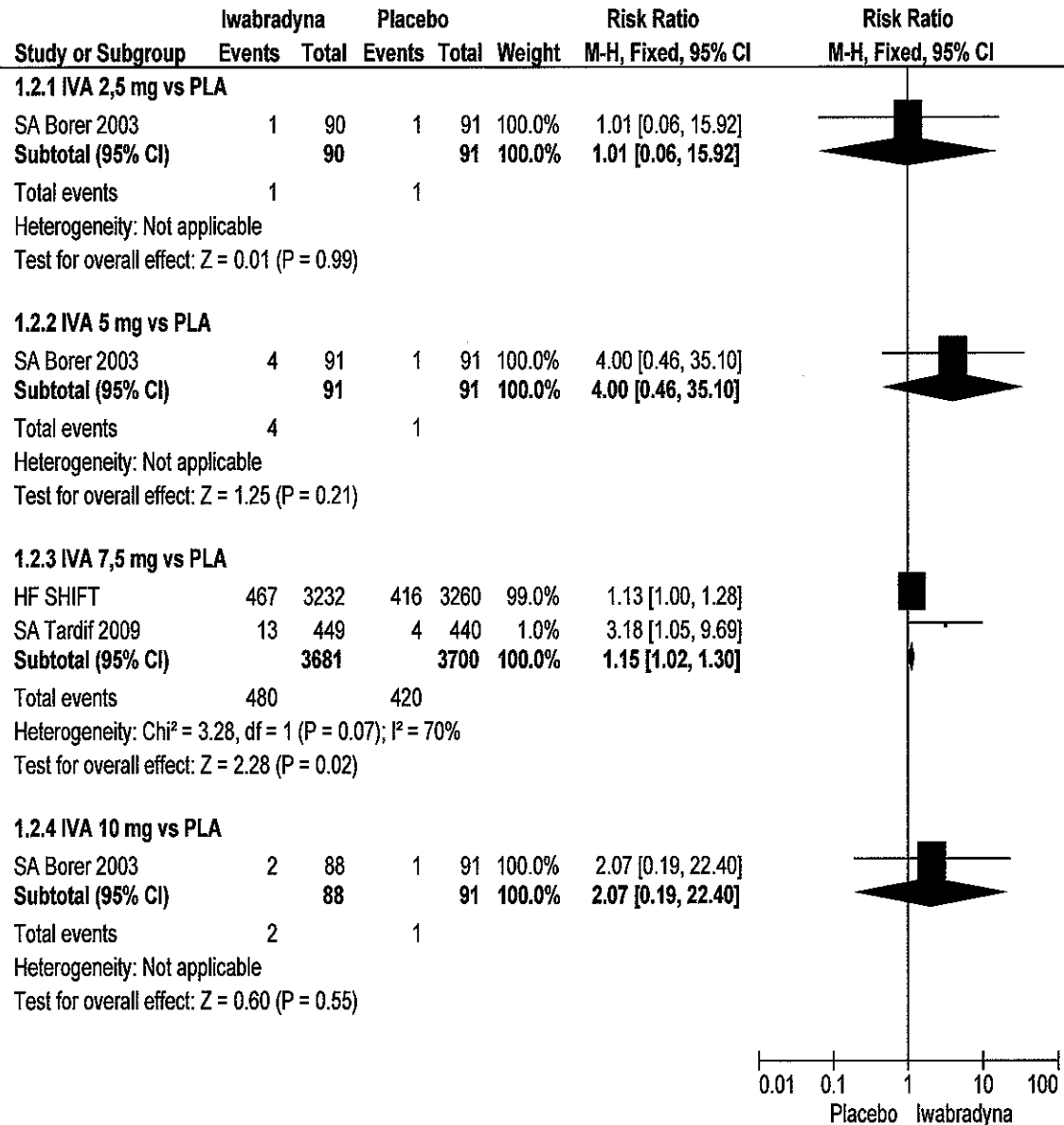
Rysunek 25. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN łącznie (RR).



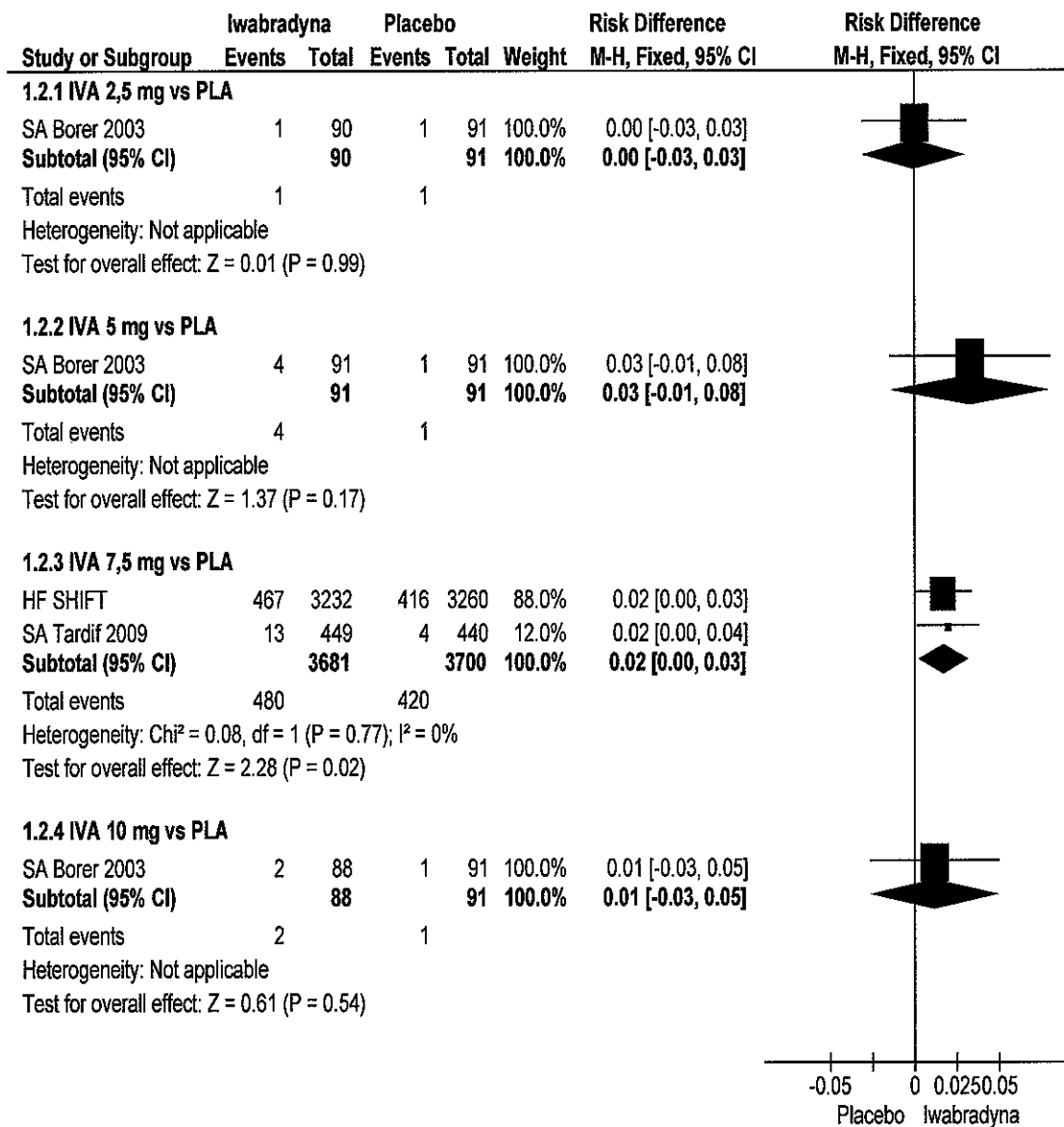
Rysunek 26. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN łącznie (RD).



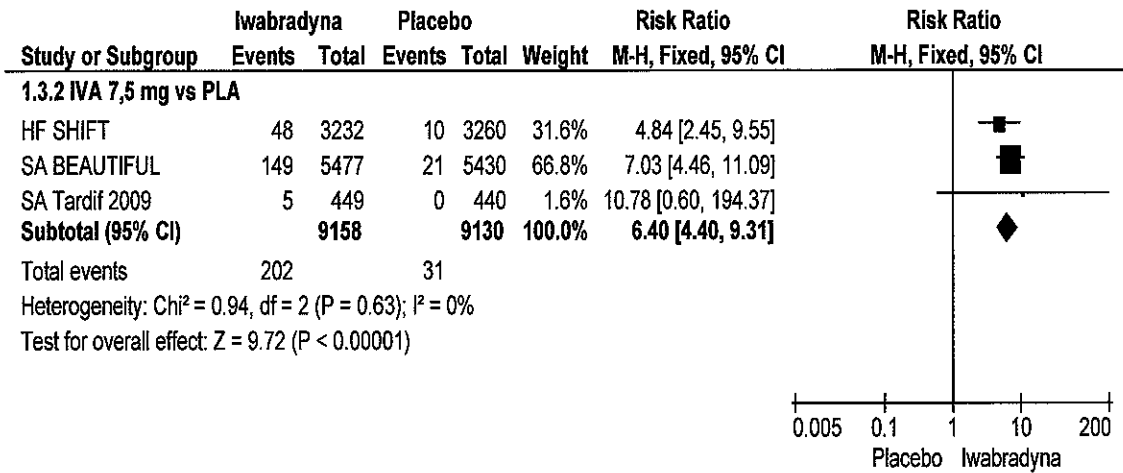
Rysunek 27. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



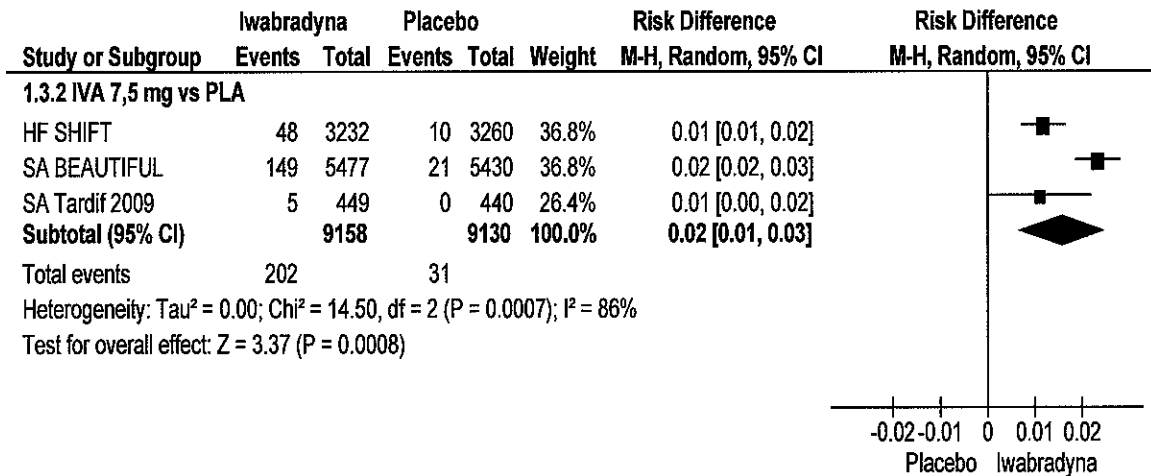
Rysunek 28. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



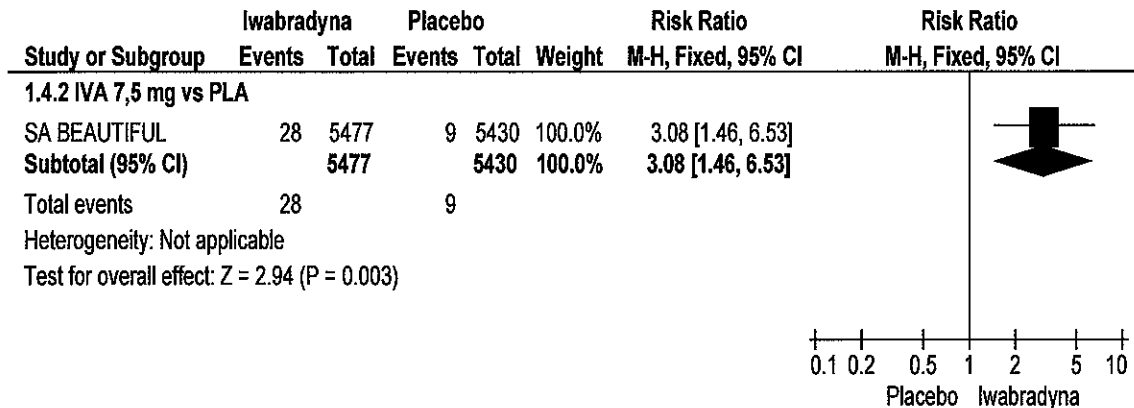
Rysunek 29. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia powodująca przerwanie leczenia (RR).



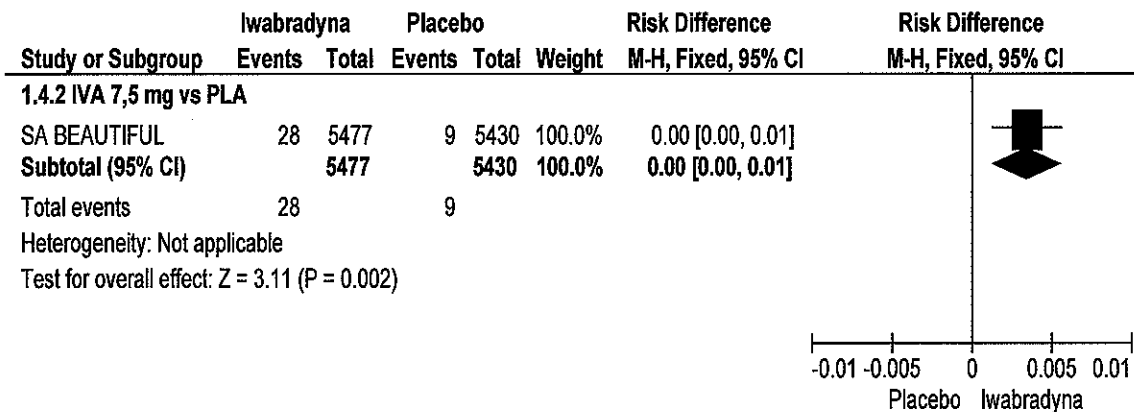
Rysunek 30. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia powodująca przerwanie leczenia (RD).



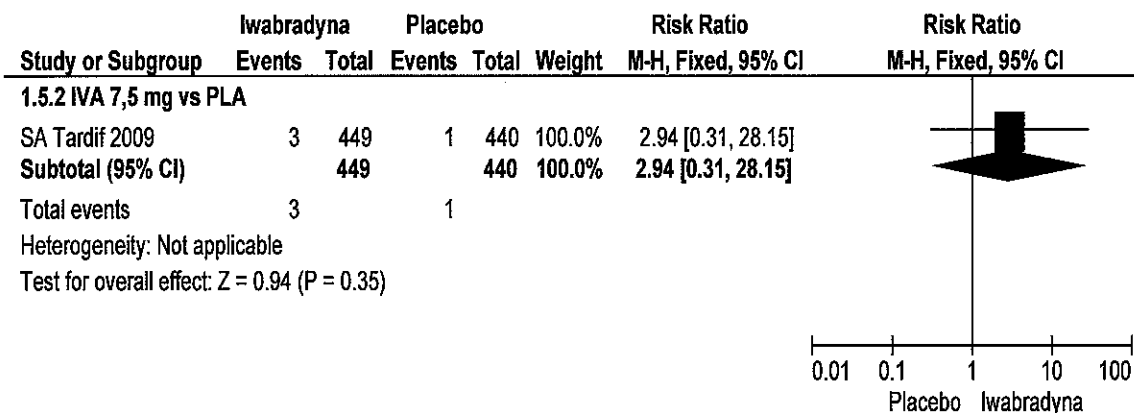
Rysunek 31. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).



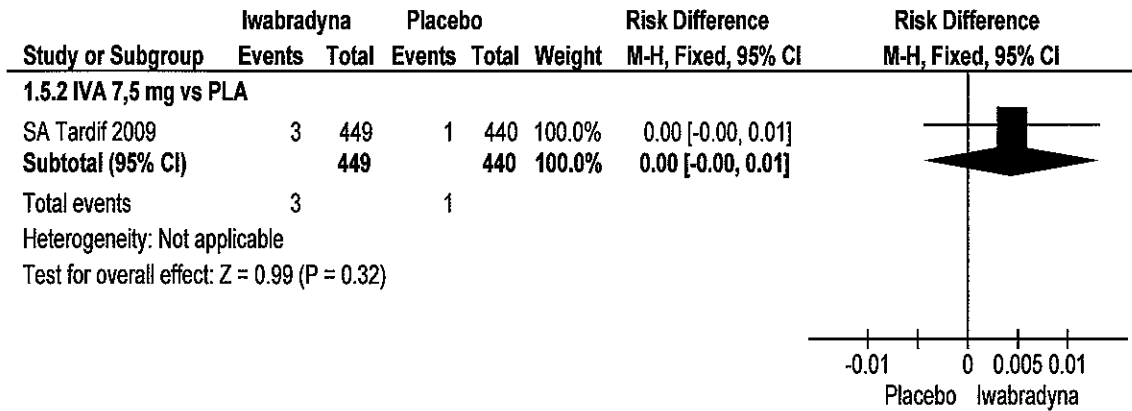
Rysunek 32. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).



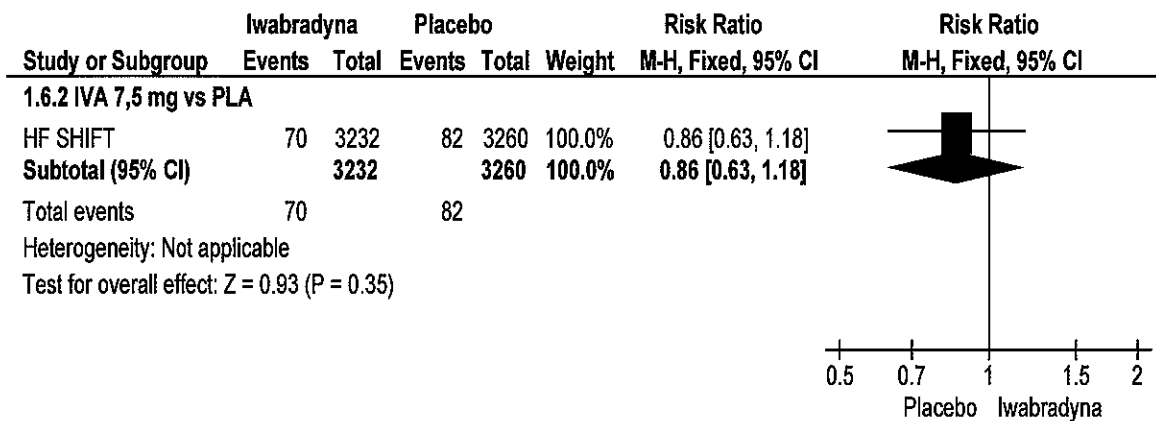
Rysunek 33. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia (RR).



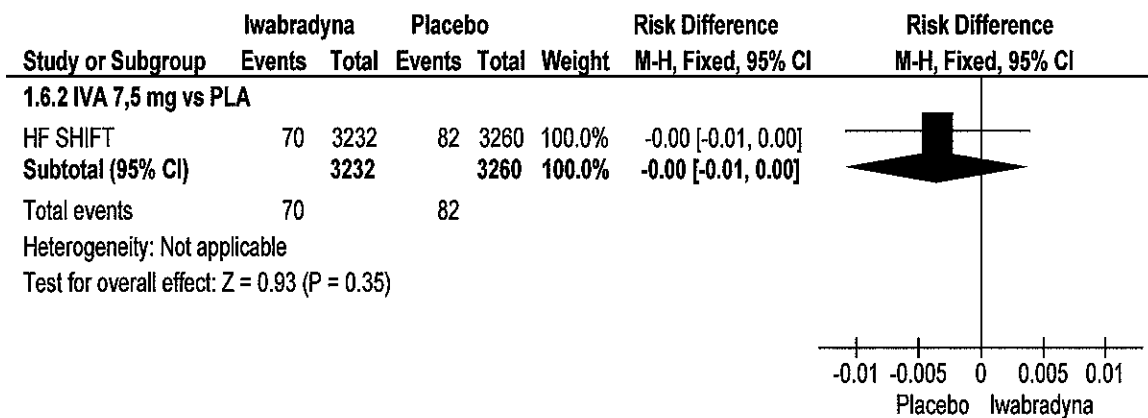
Rysunek 34. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia (RD).



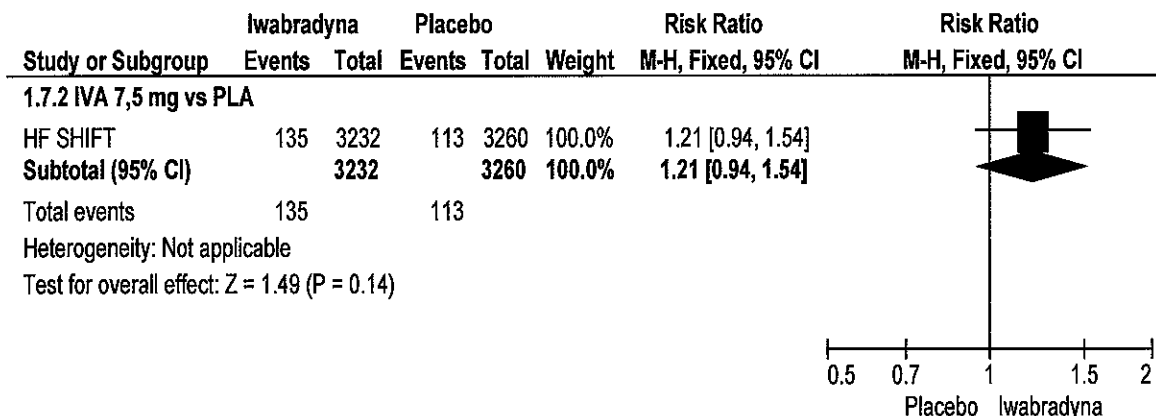
Rysunek 35. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia (RR).



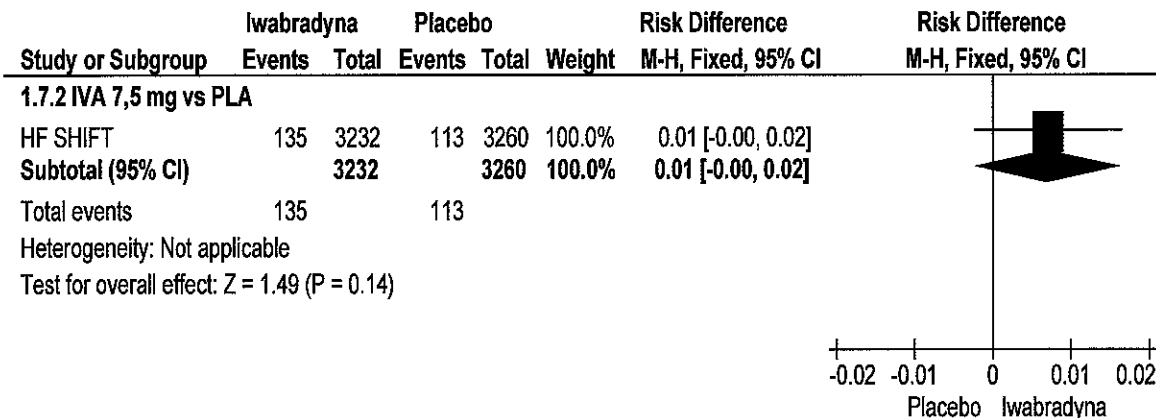
Rysunek 36. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia (RD).



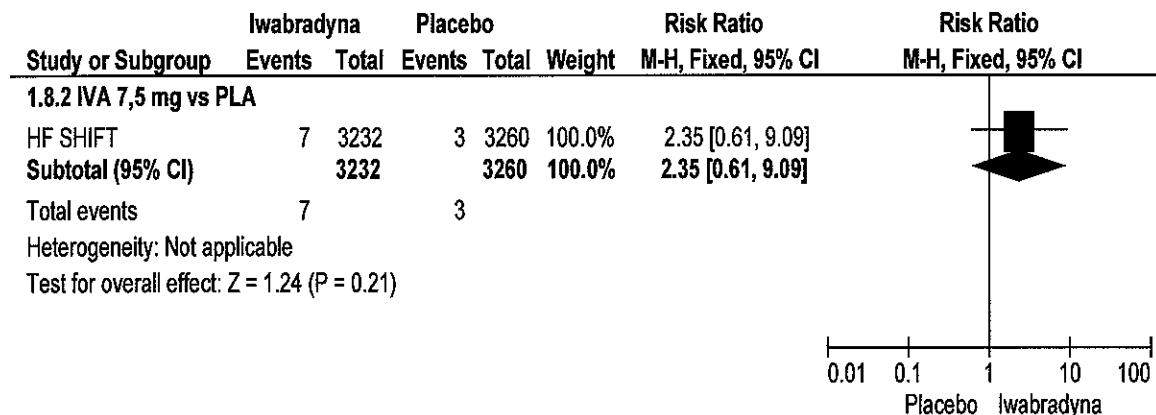
Rysunek 37. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia (RR).



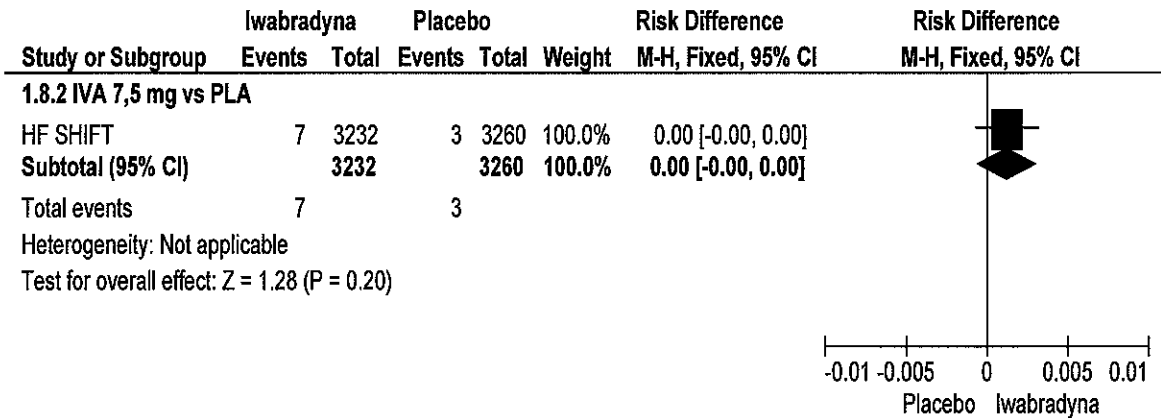
Rysunek 38. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia (RD).



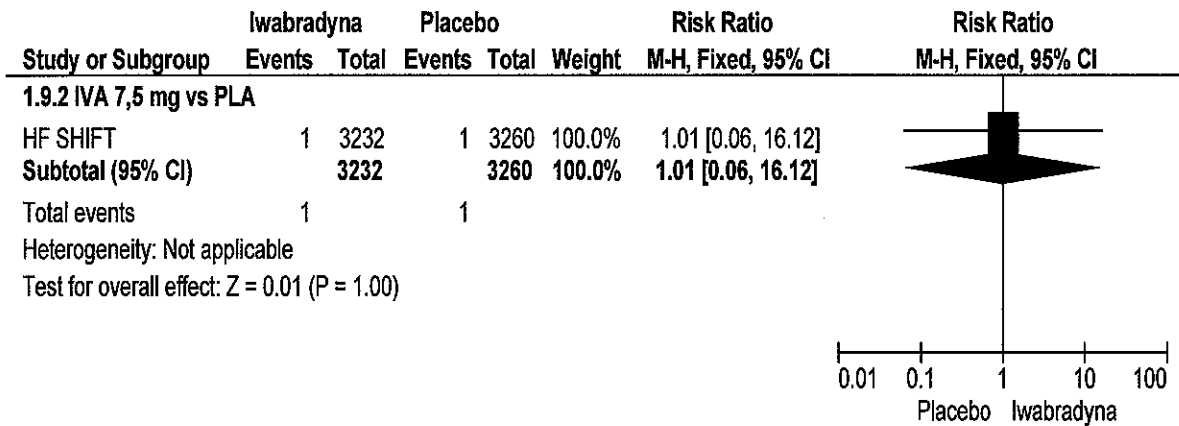
Rysunek 39. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny powodujące przerwanie leczenia (RR).



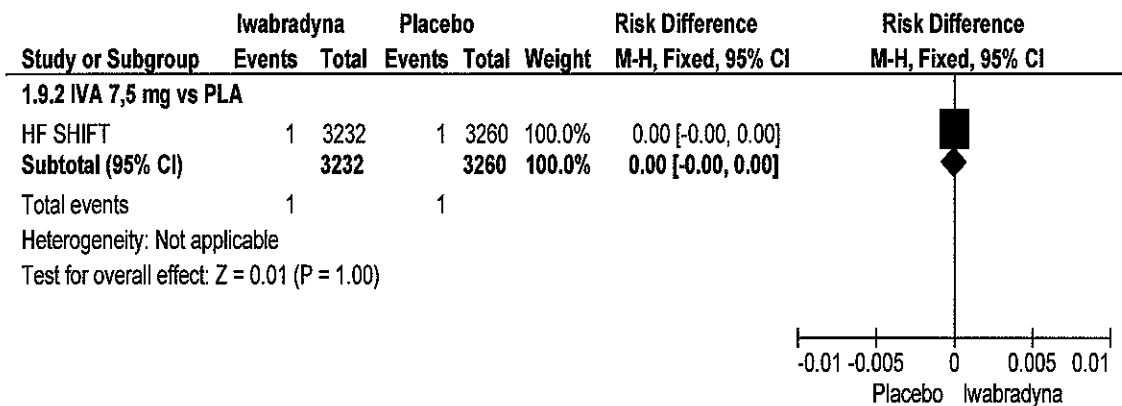
Rysunek 40. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny powodujące przerwanie leczenia (RD).



Rysunek 41. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia (RR).

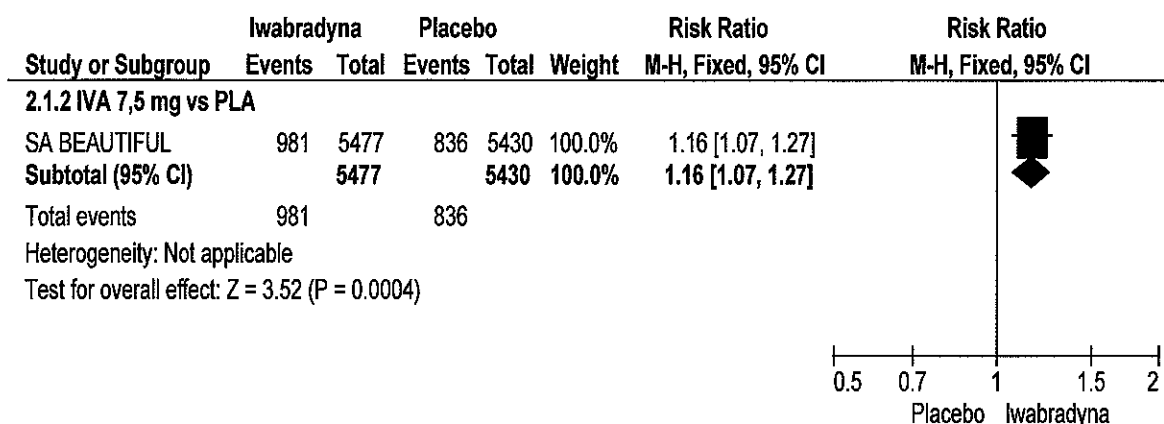


Rysunek 42. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia (RD).

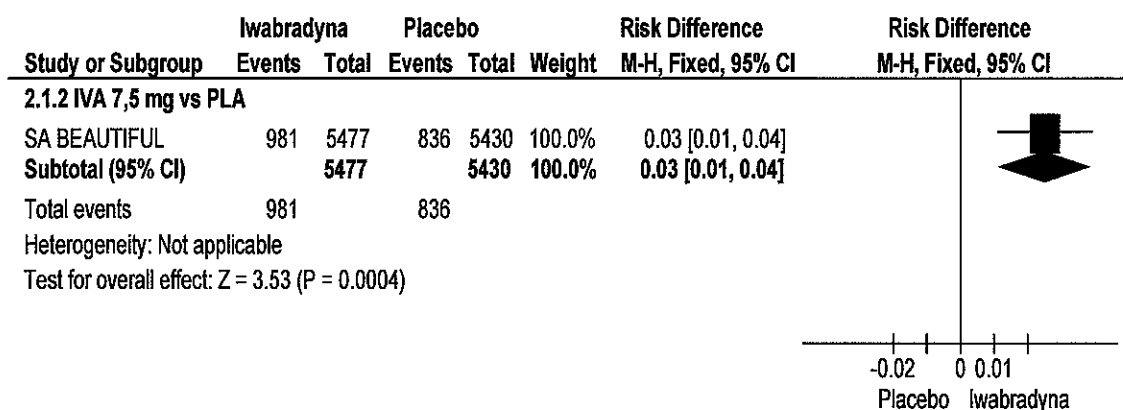


11.5.1.2 ZN z poszczególnych układów

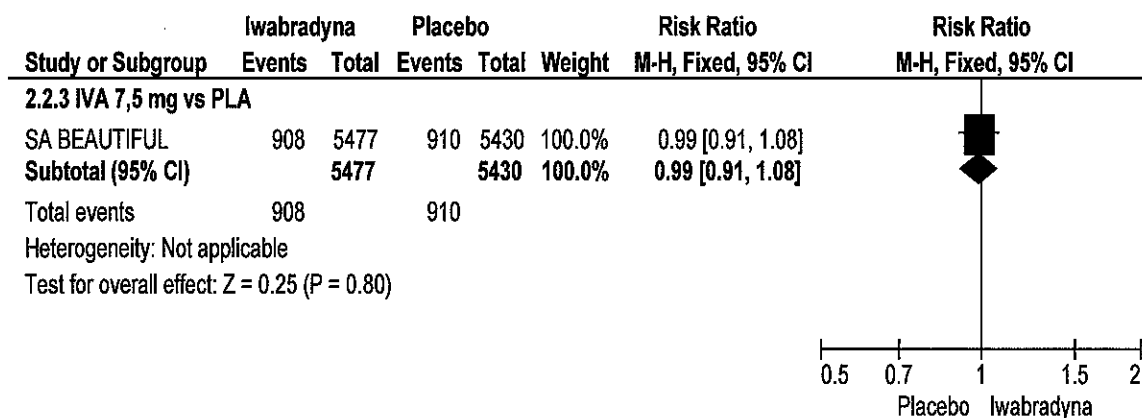
Rysunek 43. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. serca (RR).



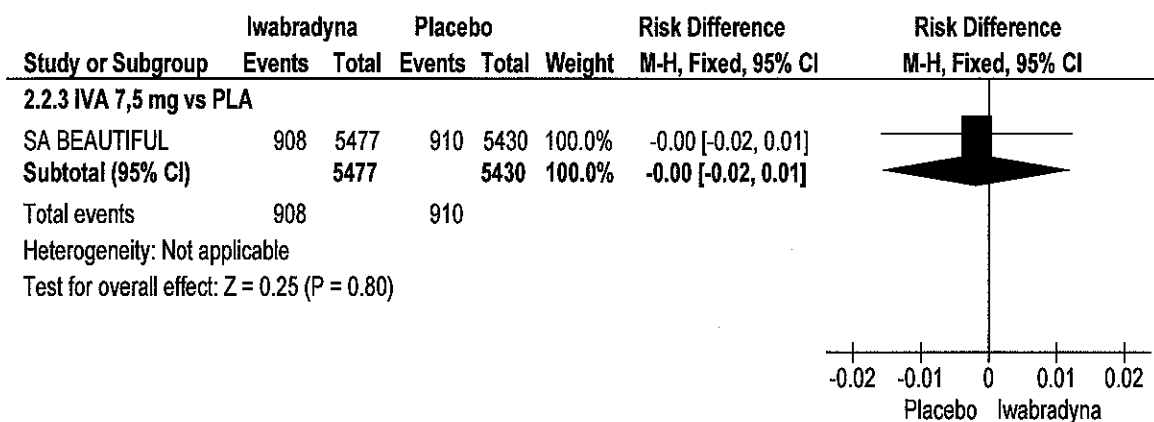
Rysunek 44. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. serca (RD).



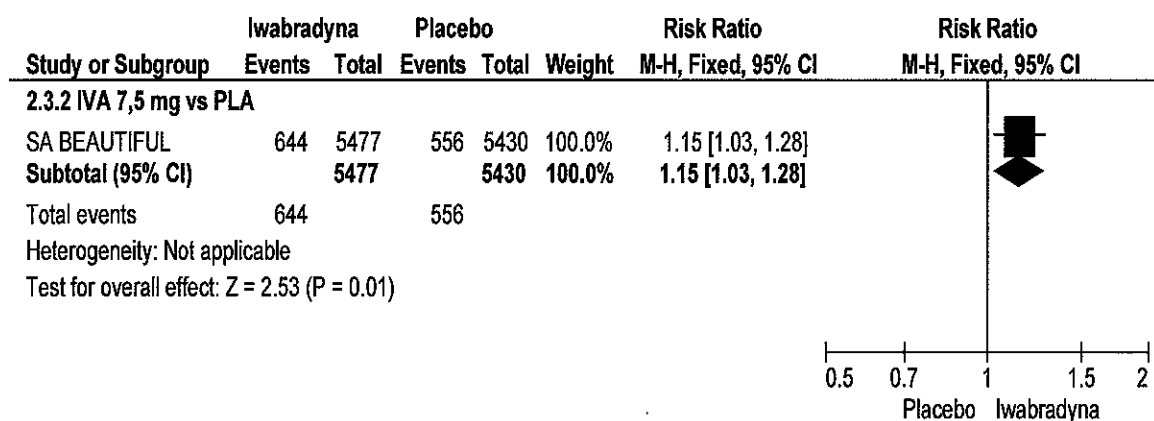
Rysunek 45. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR).



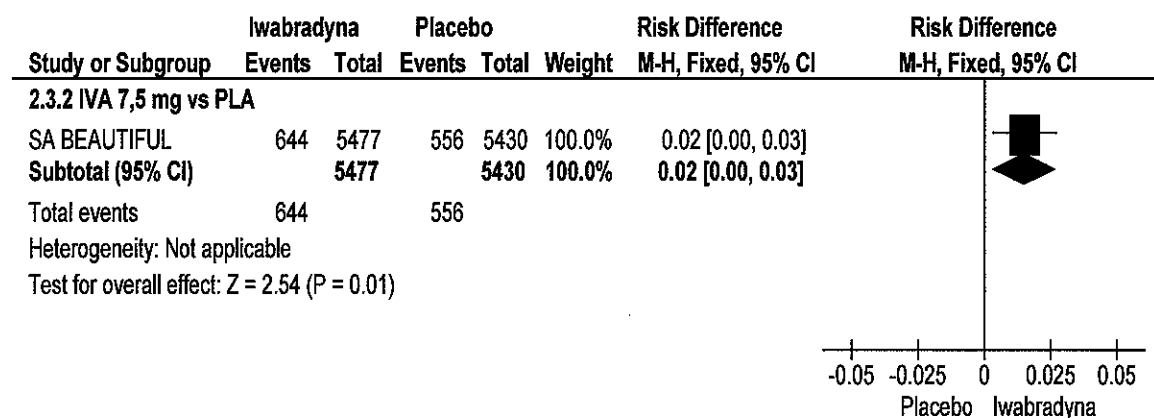
Rysunek 46. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RD).



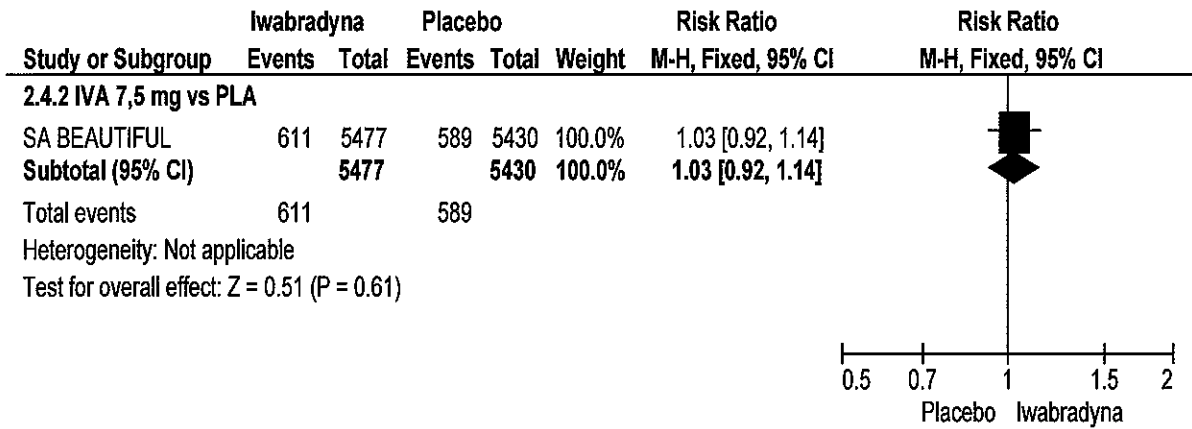
Rysunek 47. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – badania diagnostyczne (RR).



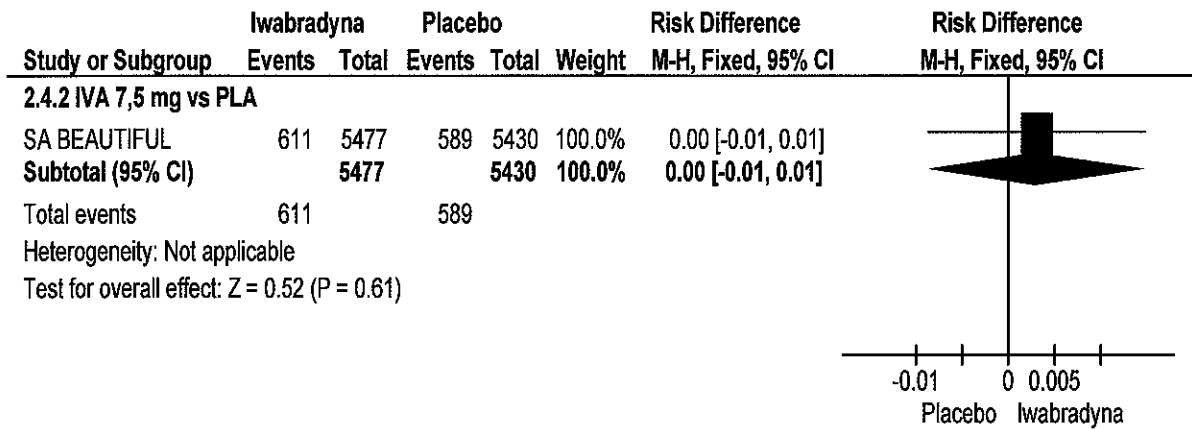
Rysunek 48. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – badania diagnostyczne (RD).



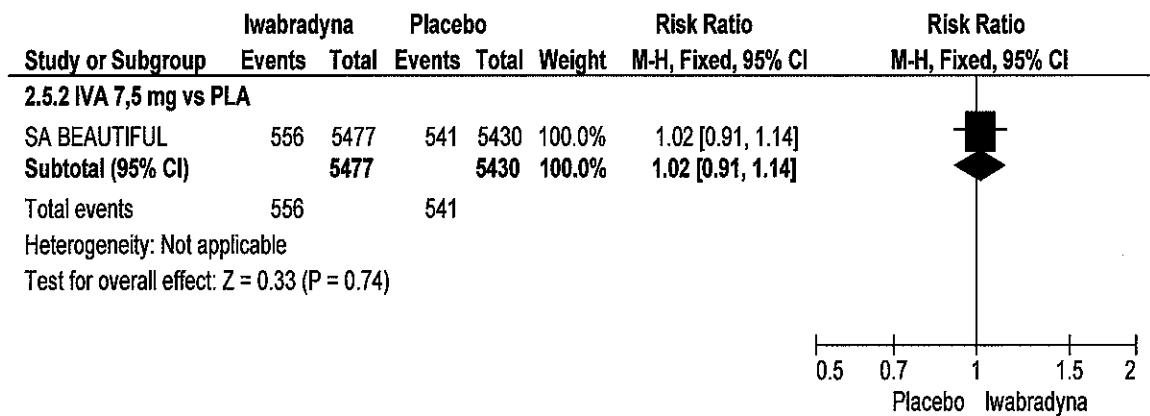
Rysunek 49. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. metabolizmu i odżywiania (RR).



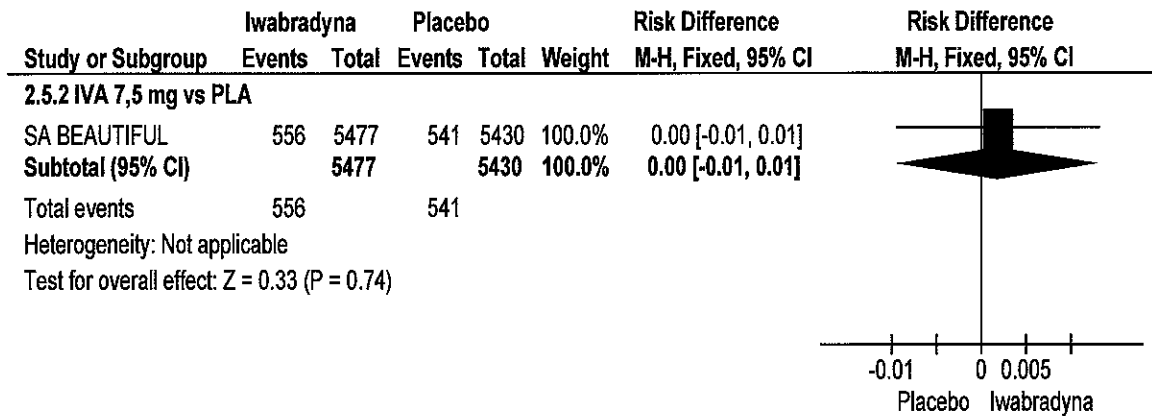
Rysunek 50. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. metabolizmu i odżywiania (RD).



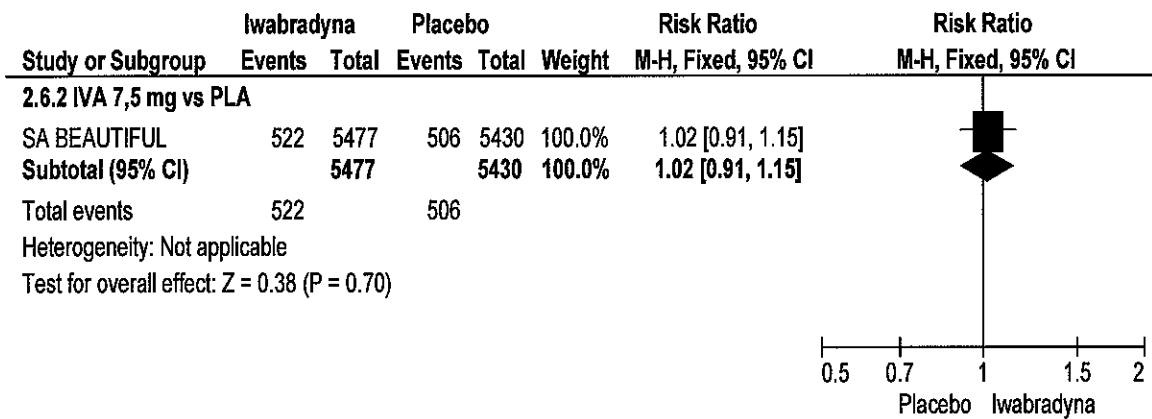
Rysunek 51. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. układu nerwowego (RR).



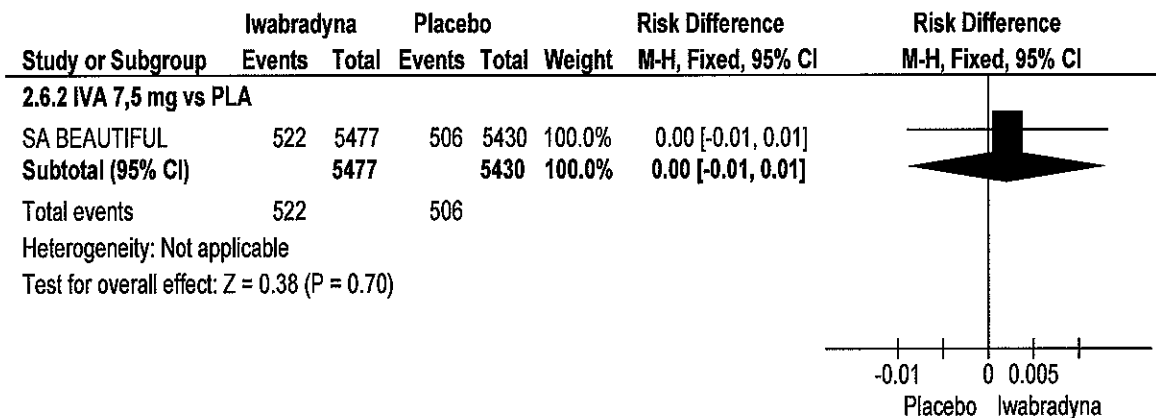
Rysunek 52. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. układu nerwowego (RD).



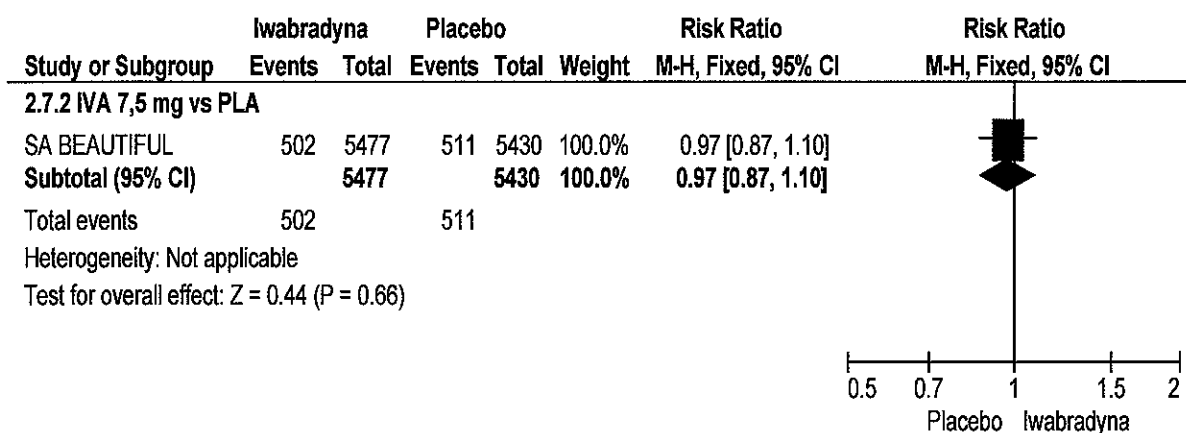
Rysunek 53. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. naczyniowe (RR).



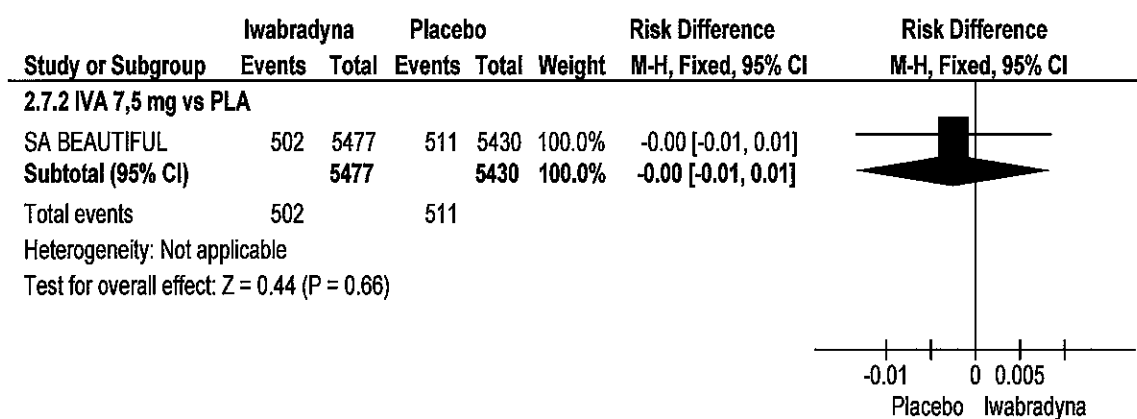
Rysunek 54. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. naczyniowe (RD).



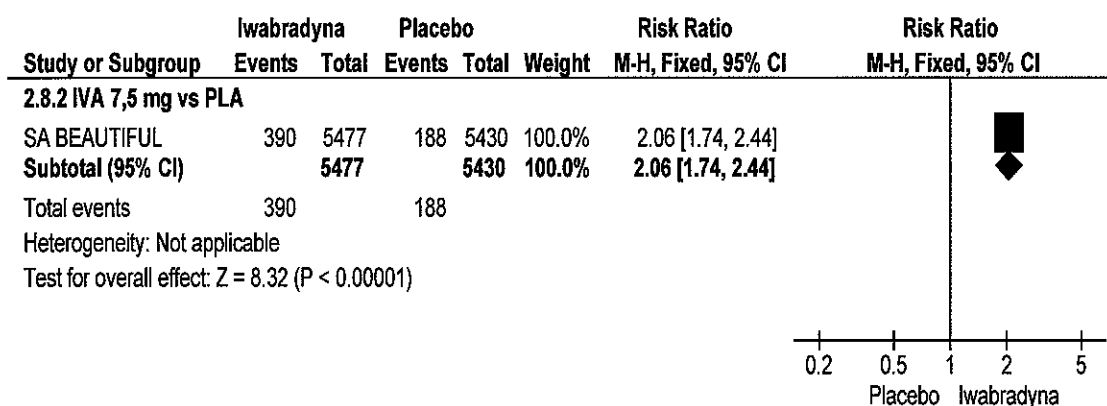
Rysunek 55. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. żołądka i jelit (RR).



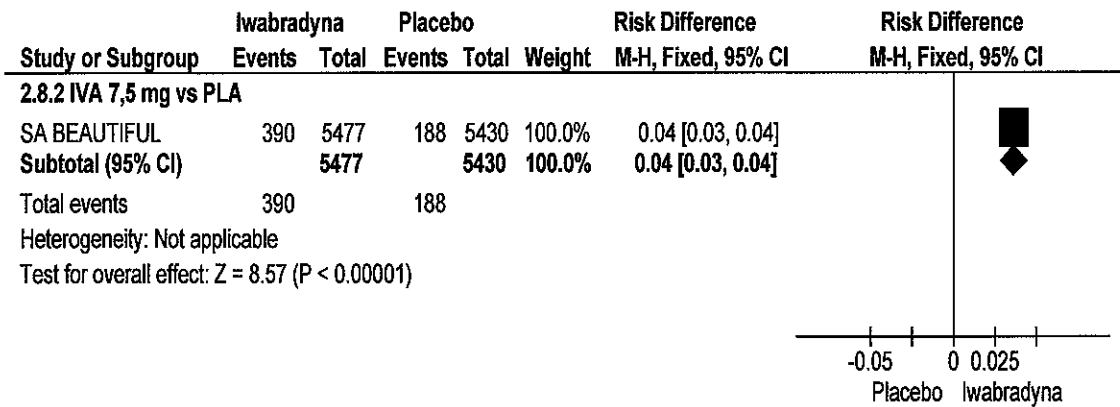
Rysunek 56. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. żołądka i jelit (RD).



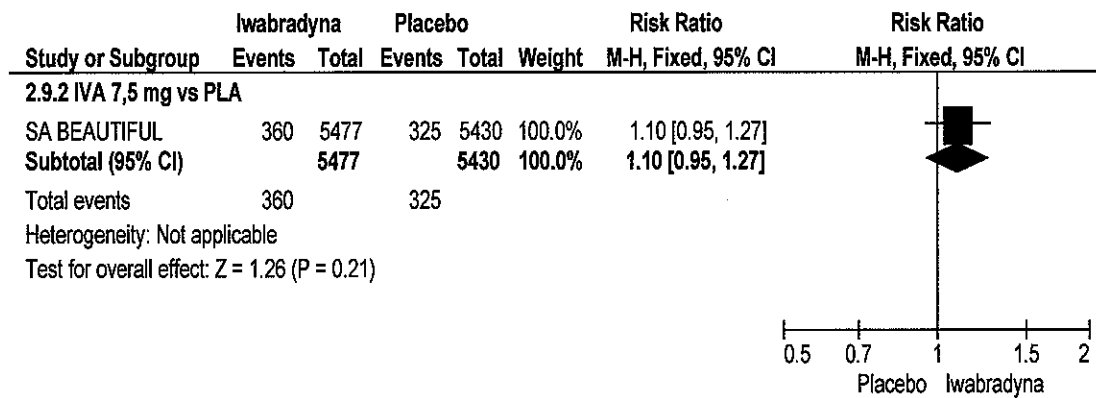
Rysunek 57. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. oka (RR).



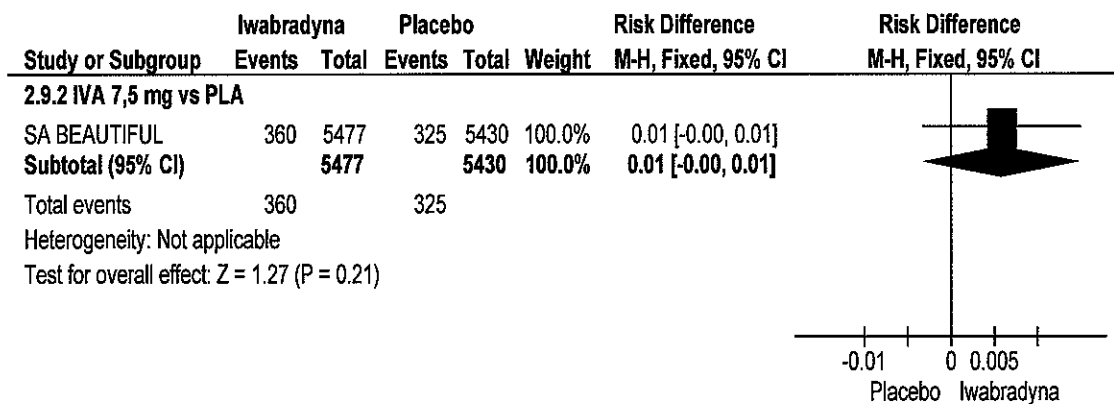
Rysunek 58. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. oka (RD).



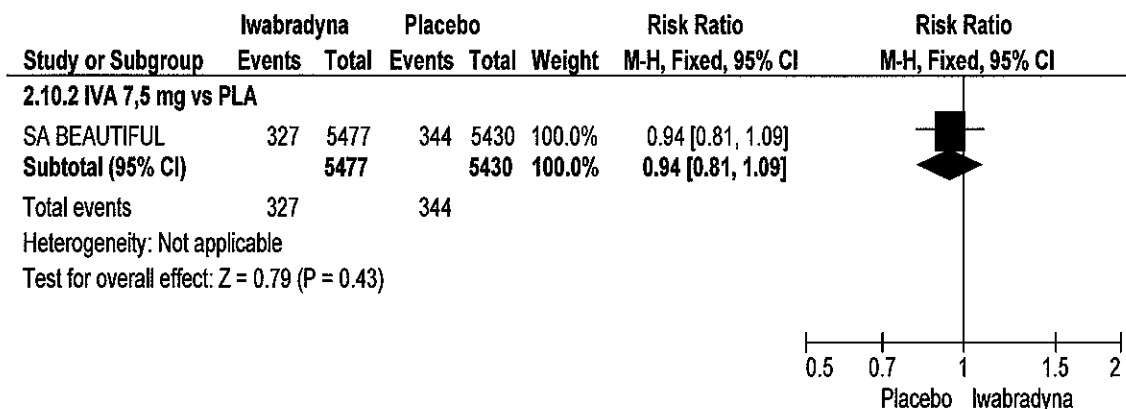
Rysunek 59. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RR).



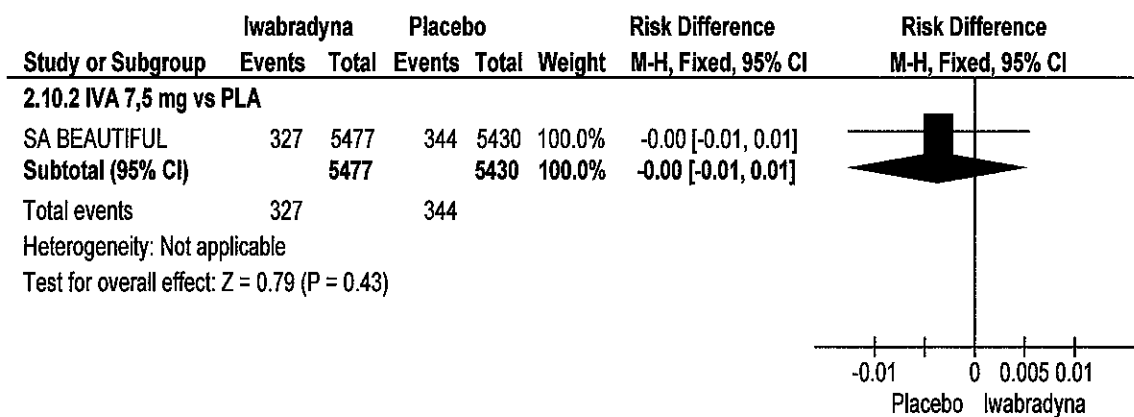
Rysunek 60. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).



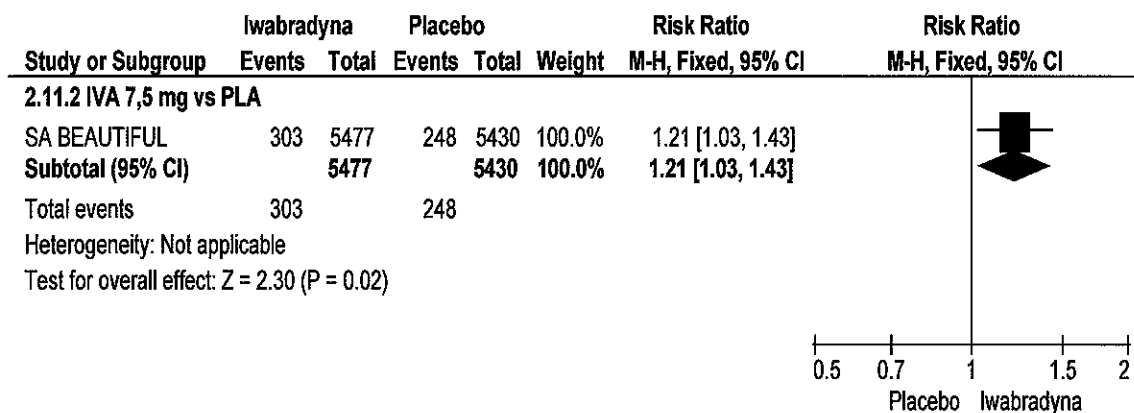
Rysunek 61. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



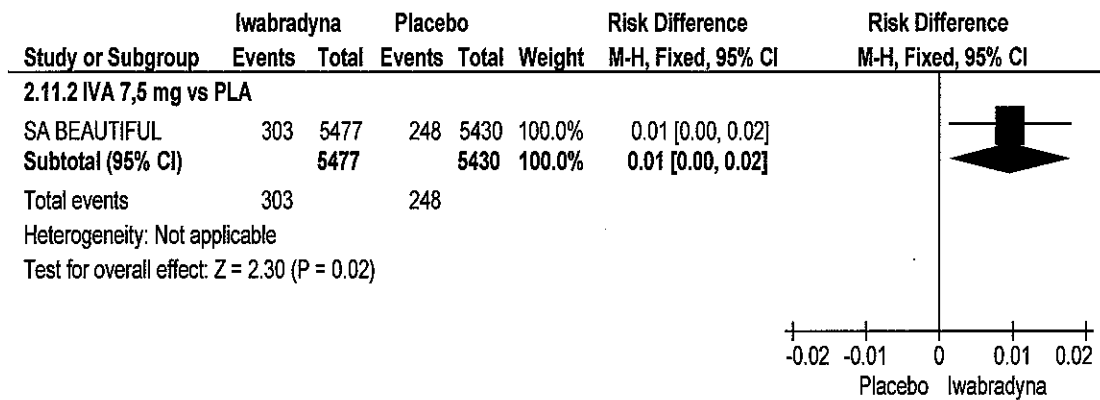
Rysunek 62. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



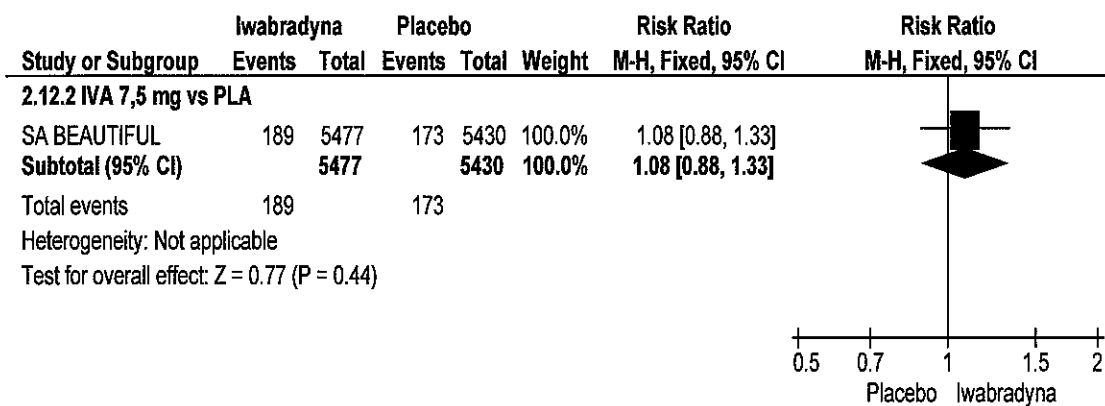
Rysunek 63. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. nerek i dróg moczowych (RR).



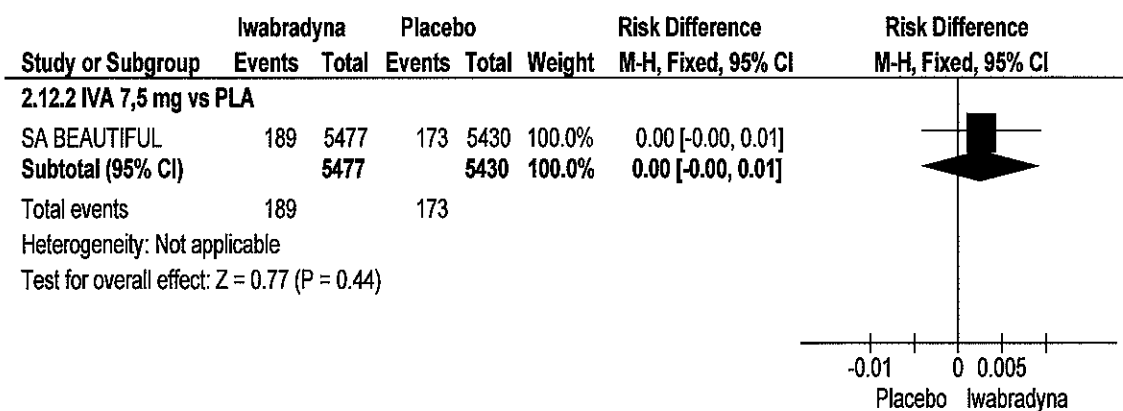
Rysunek 64. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. nerek i dróg moczowych (RD).



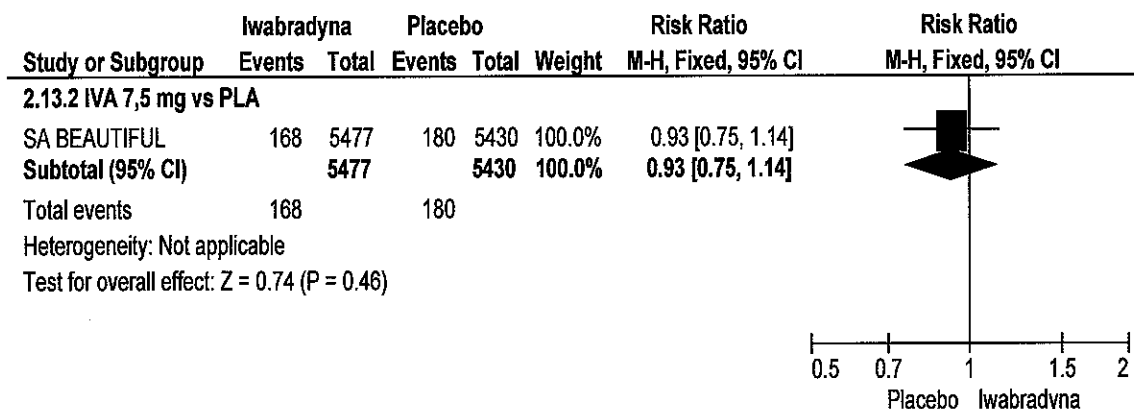
Rysunek 65. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RR).



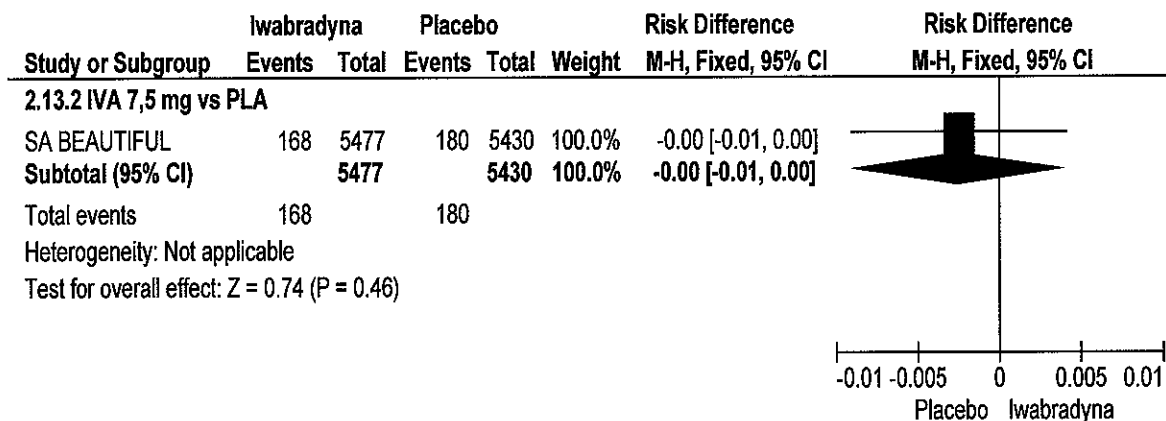
Rysunek 66. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).



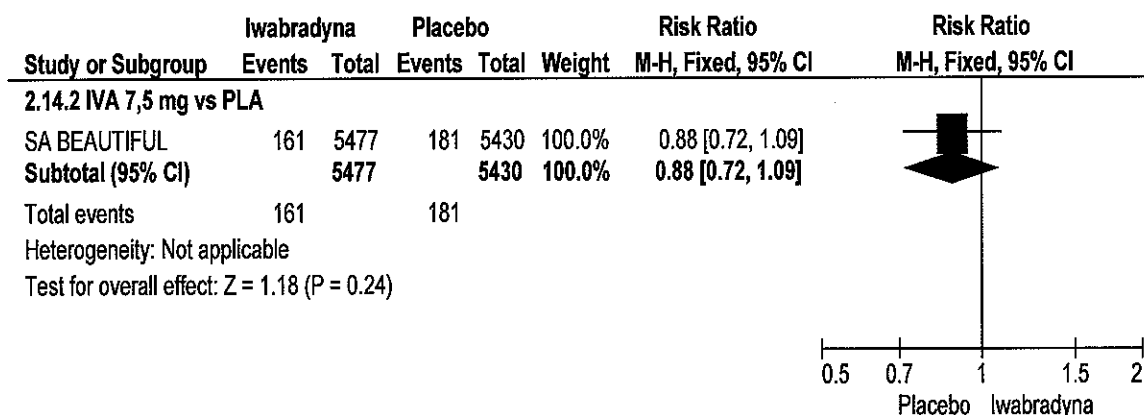
Rysunek 67. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RR).



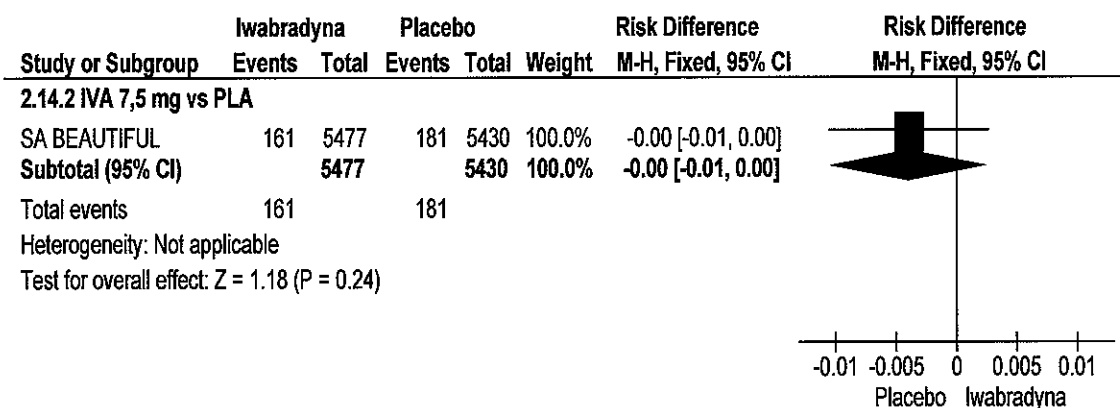
Rysunek 68. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RD).



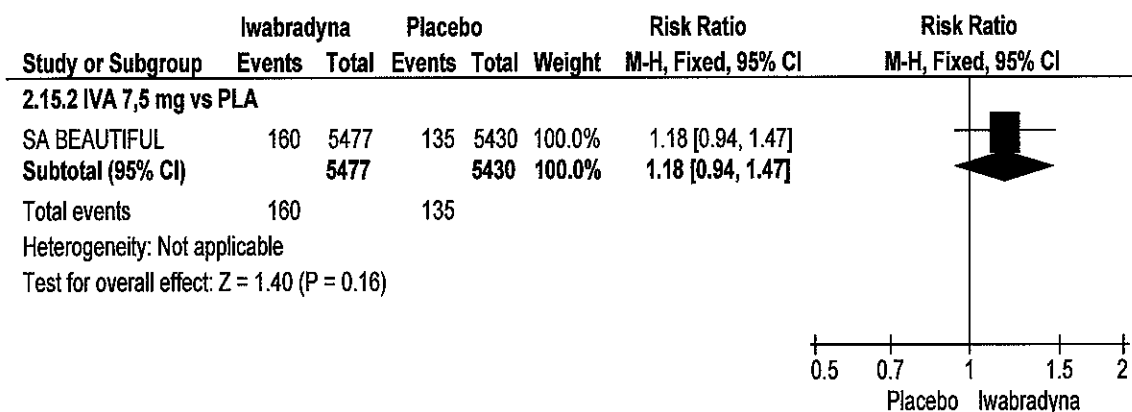
Rysunek 69. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. skóry i tkanki podskórnej (RR).



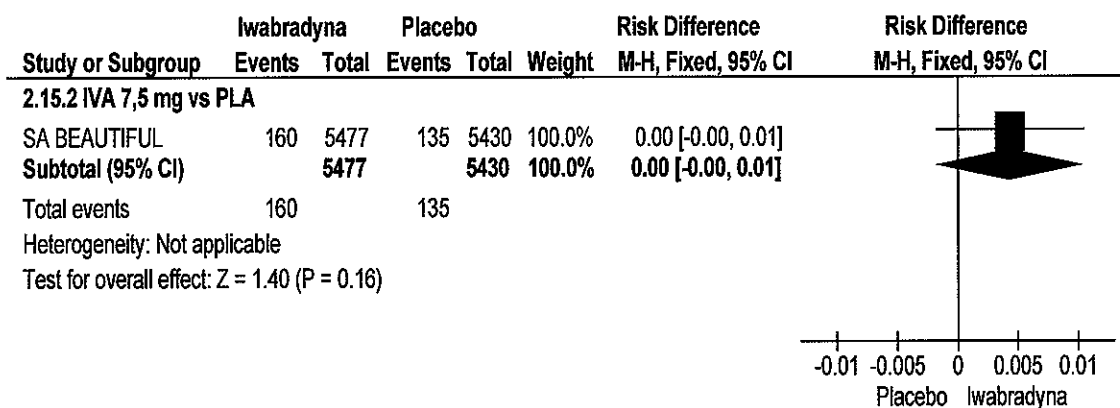
Rysunek 70. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - zab. skóry i tkanki podskórnej (RD).



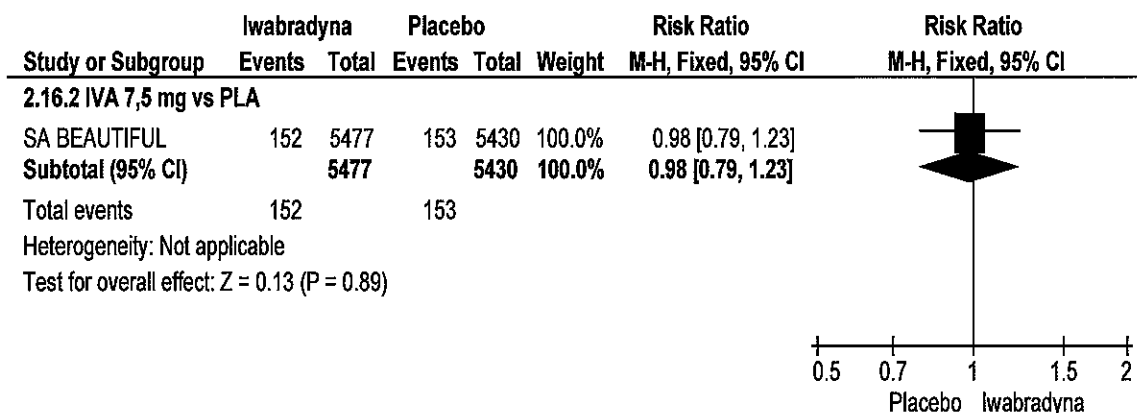
Rysunek 71. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - zab. psychiczne (RR).



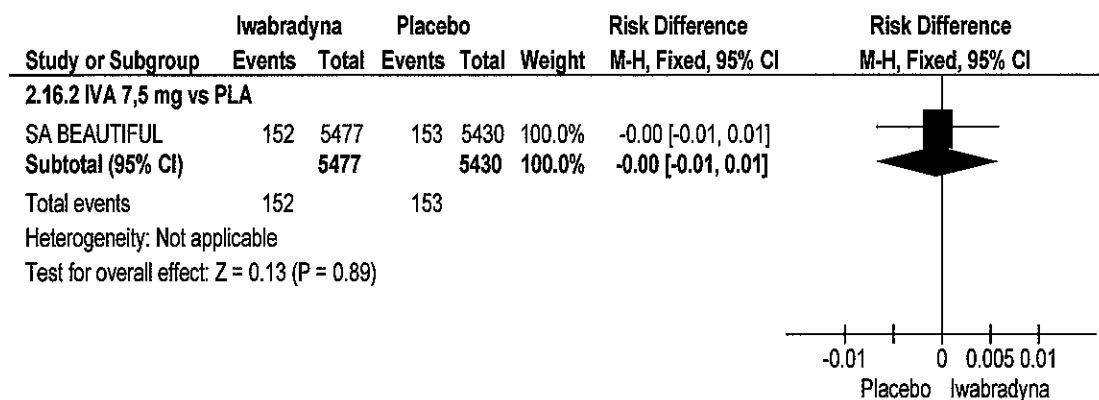
Rysunek 72. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - zab. psychiczne (RD).



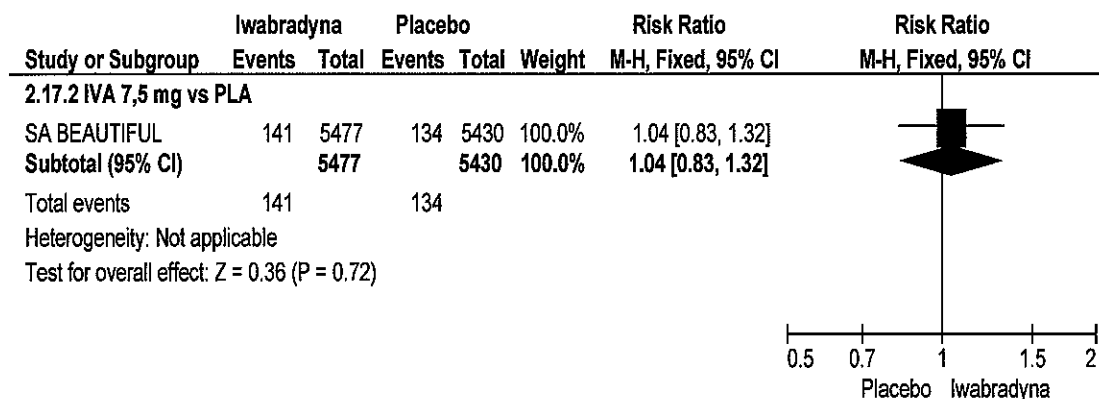
Rysunek 73. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ogólne i stany w miejscu podania (RR).



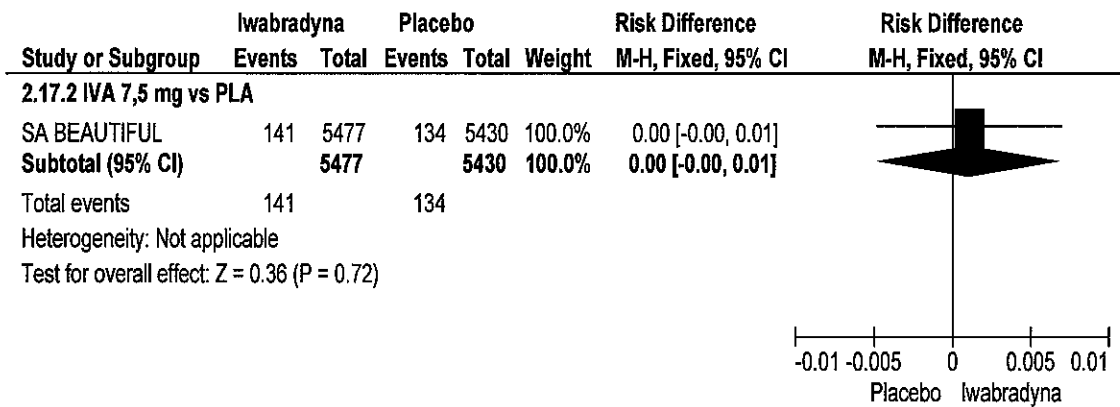
Rysunek 74. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ogólne i stany w miejscu podania (RD).



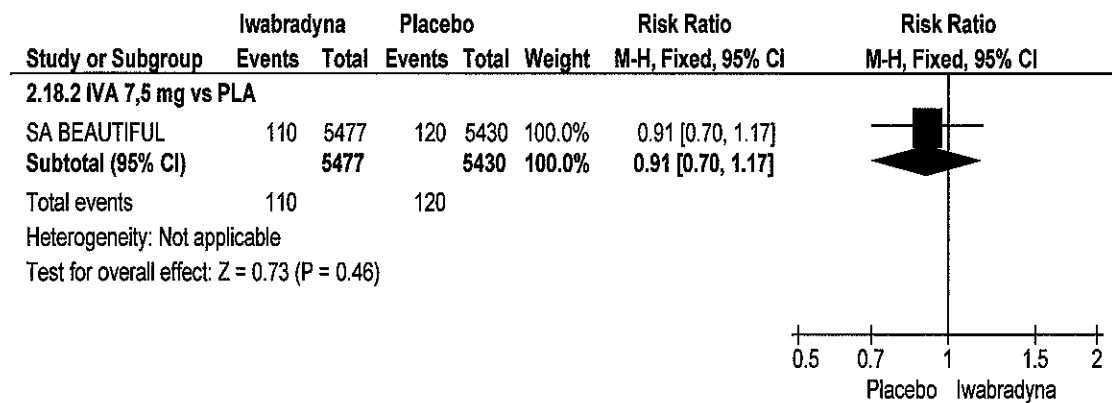
Rysunek 75. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. krwi i ukł. chłonnego (RR).



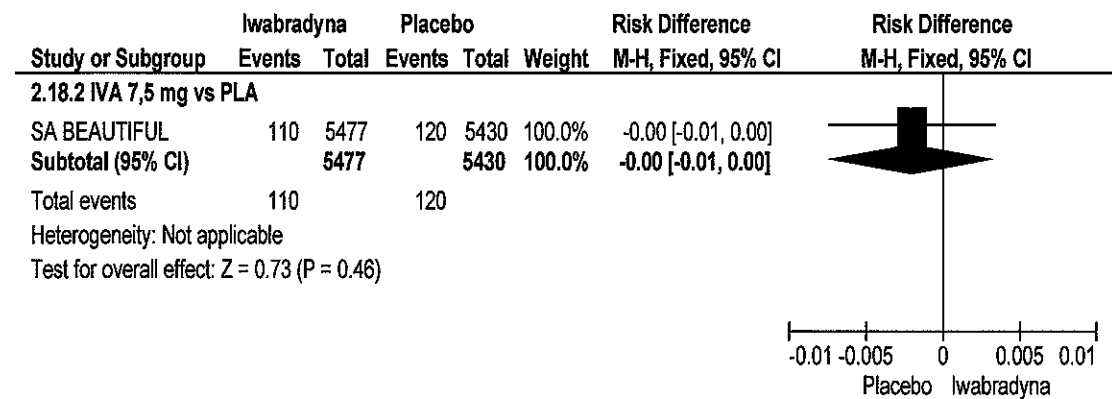
Rysunek 76. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. krwi i ukł. chłonnego (RD).



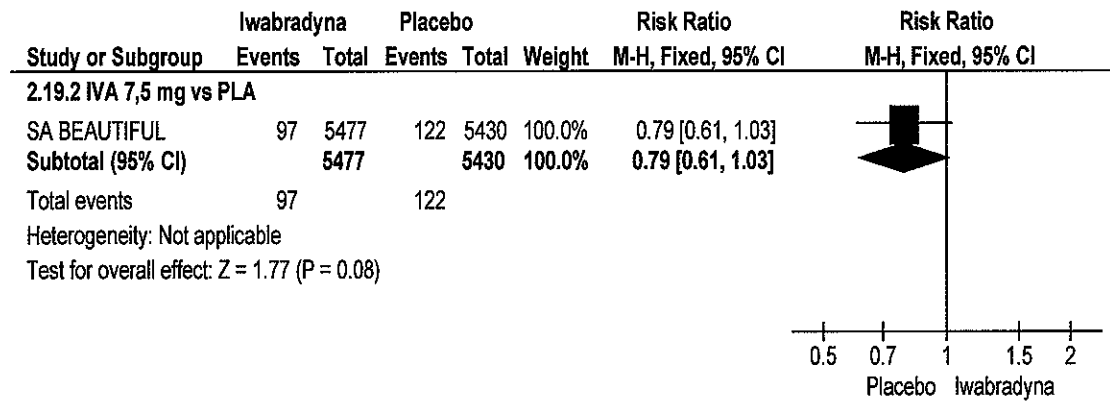
Rysunek 77. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. wątroby i dróg żółciowych (RR).



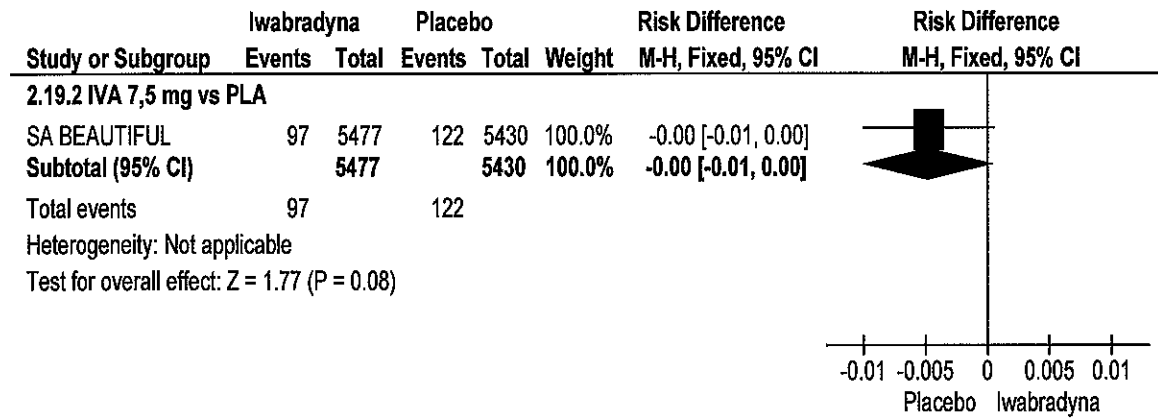
Rysunek 78. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. wątroby i dróg żółciowych (RD).



Rysunek 79. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. rozrodczego i piersi (RR).

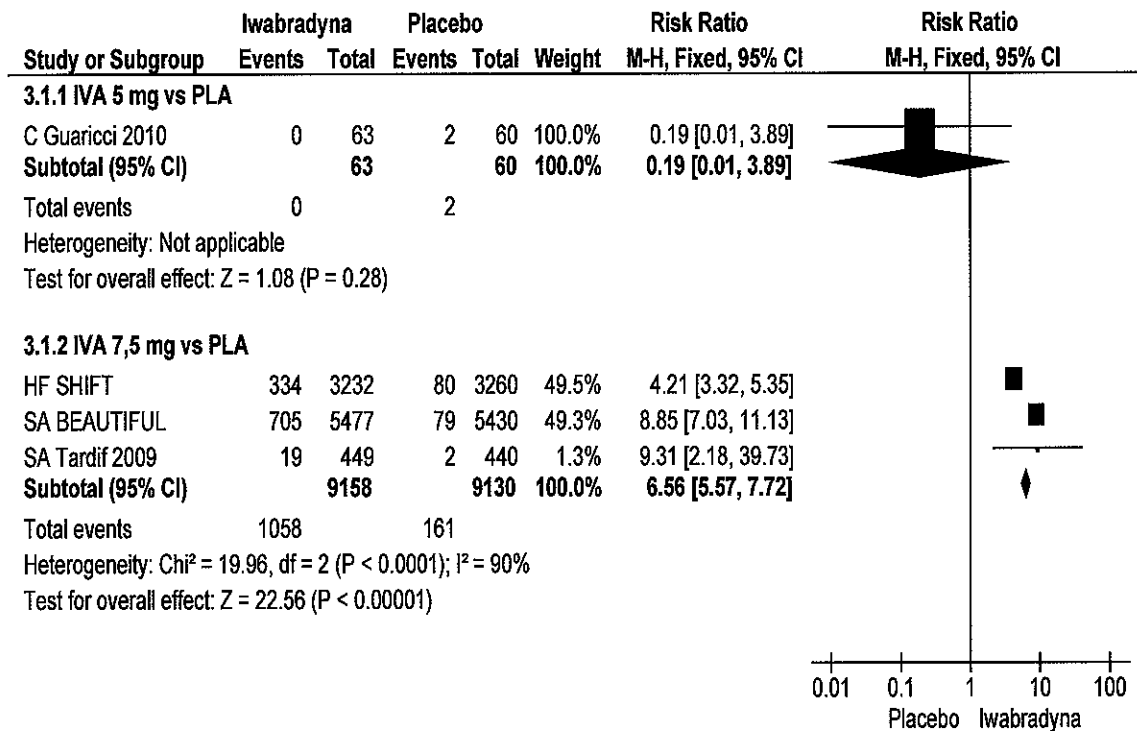


Rysunek 80. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. rozrodczego i piersi (RD).

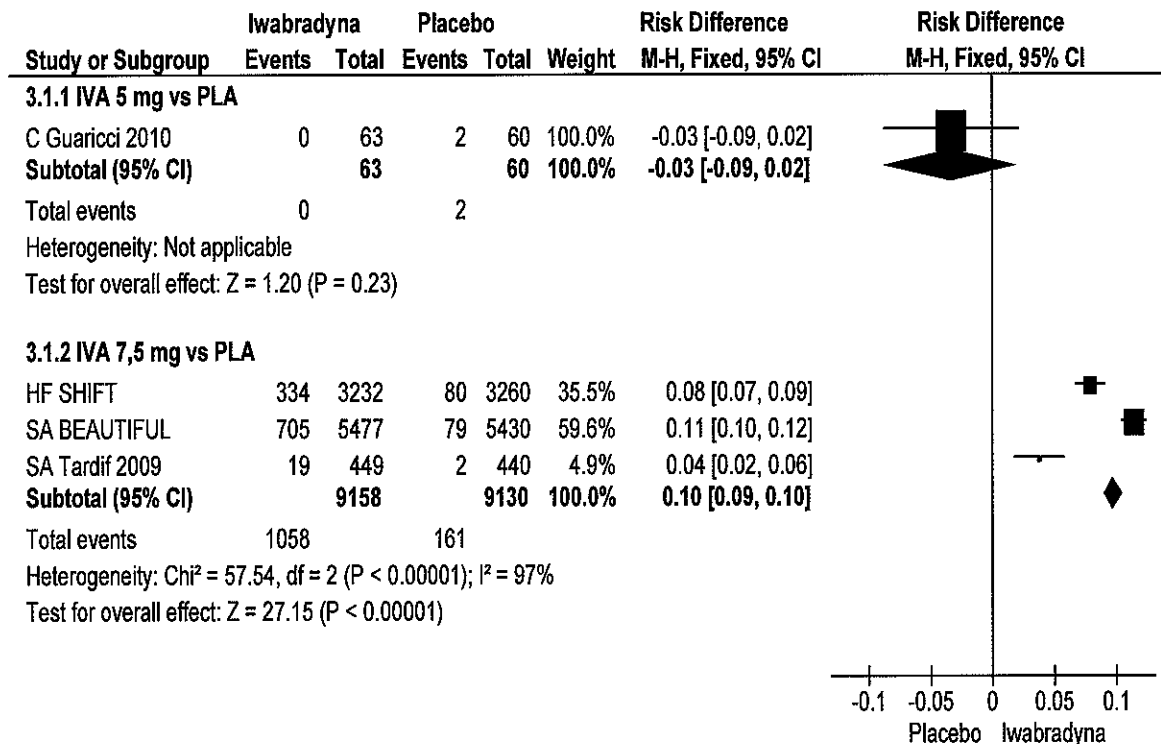


11.5.1.3 Poszczególne ZN

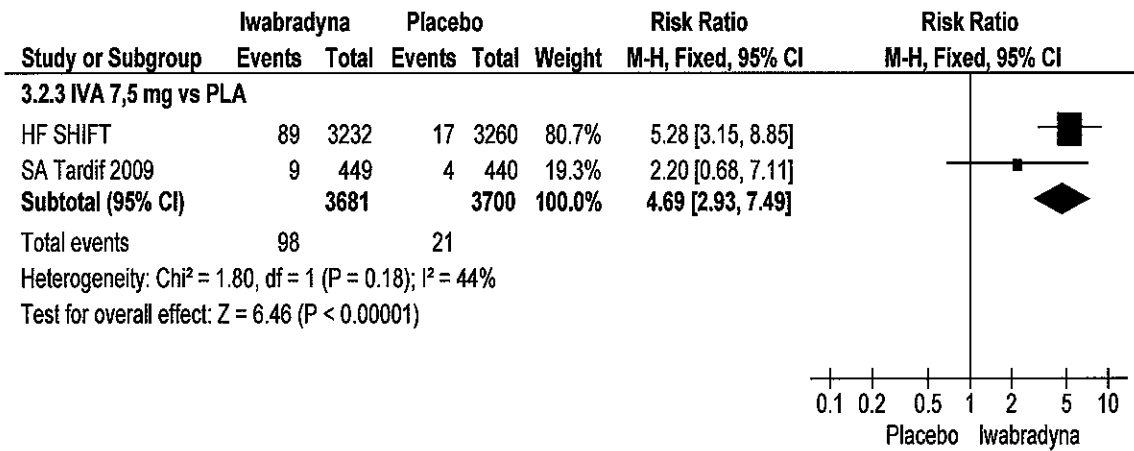
Rysunek 81. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia (RR).



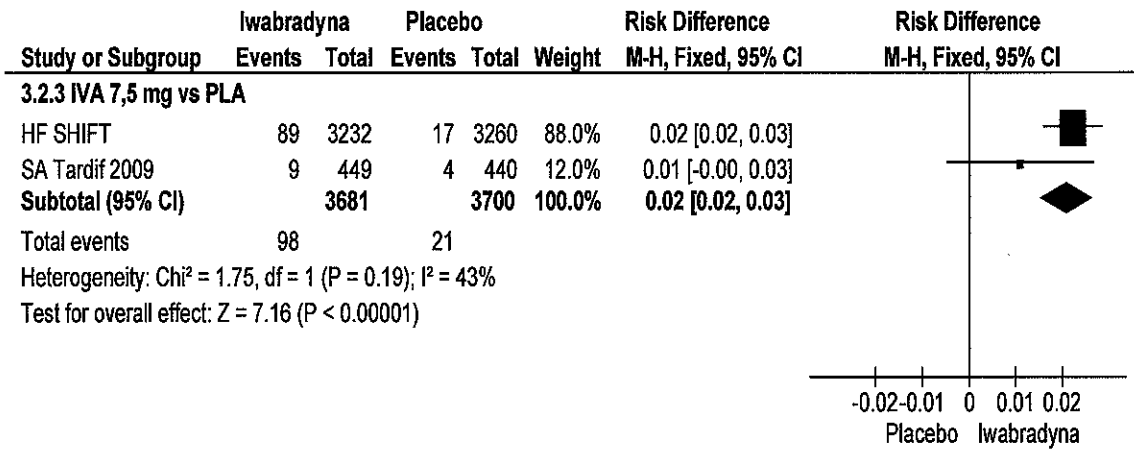
Rysunek 82. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia (RD).



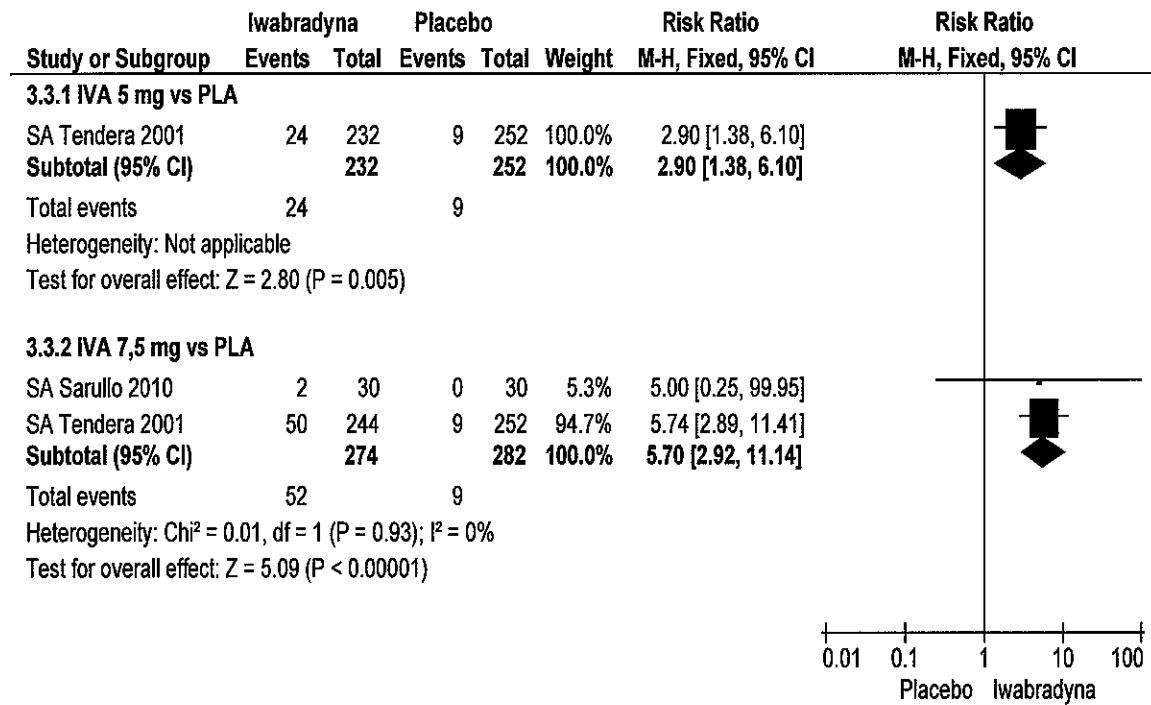
Rysunek 83. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny (RR).



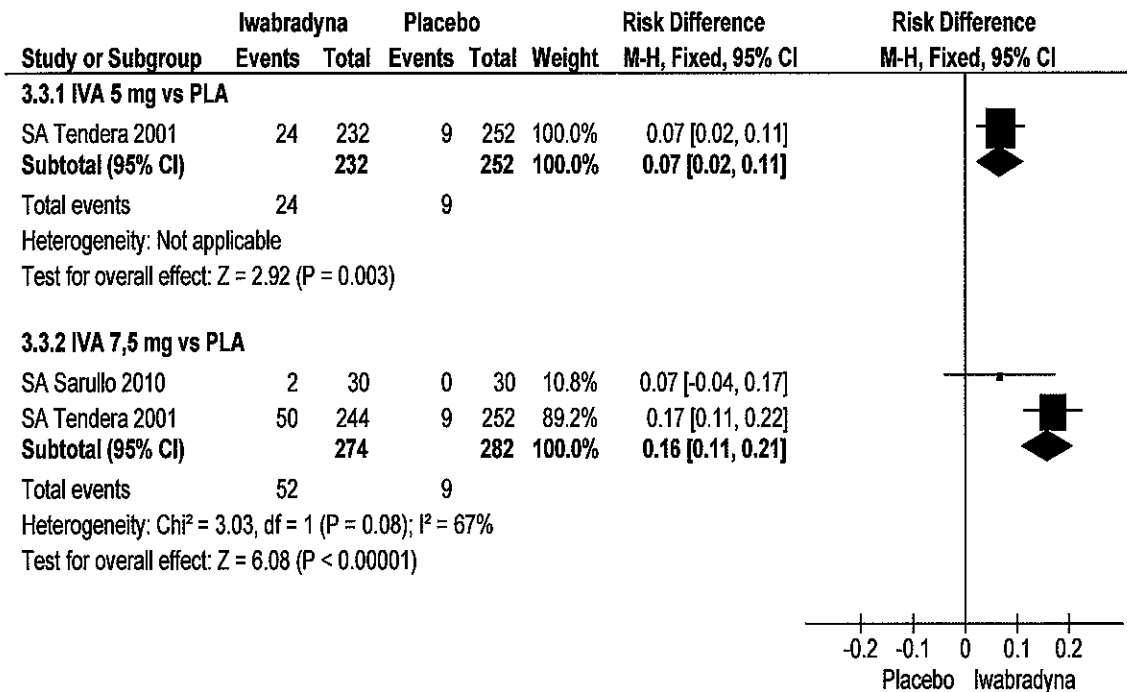
Rysunek 84. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny (RD).



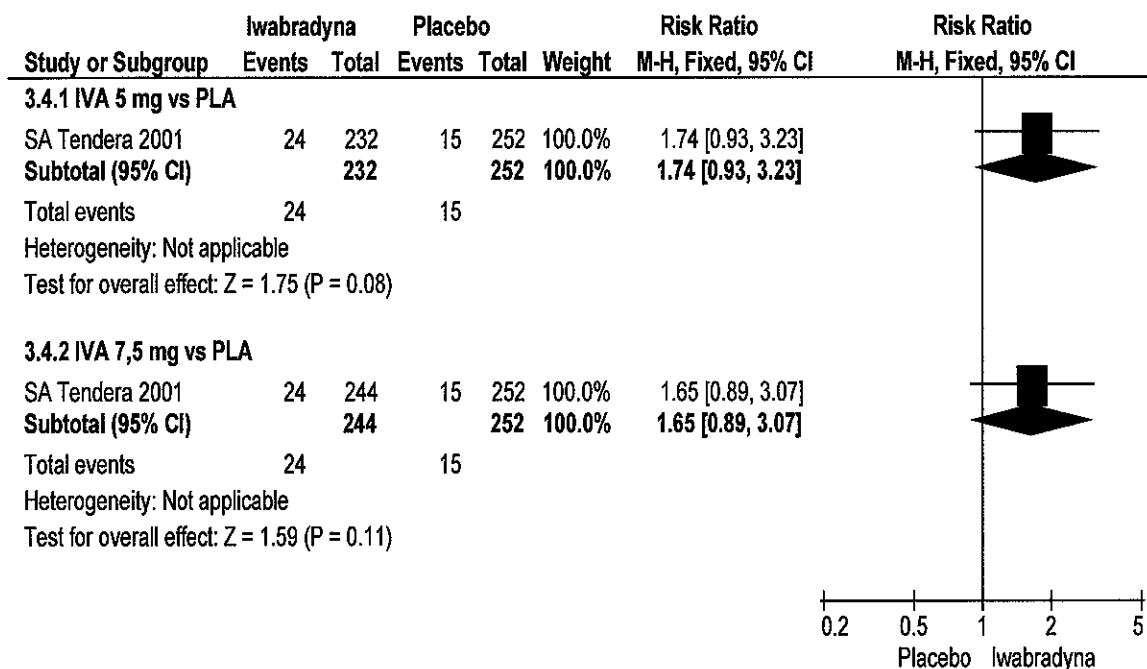
Rysunek 85. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. widzenia (RR).



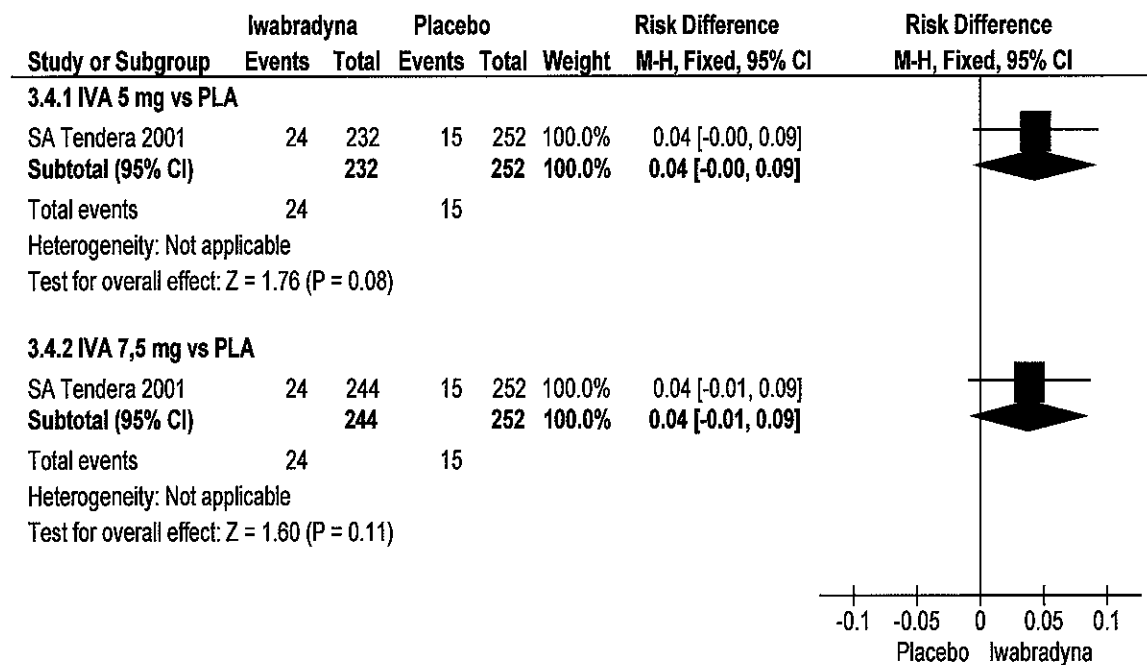
Rysunek 86. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. widzenia (RD).



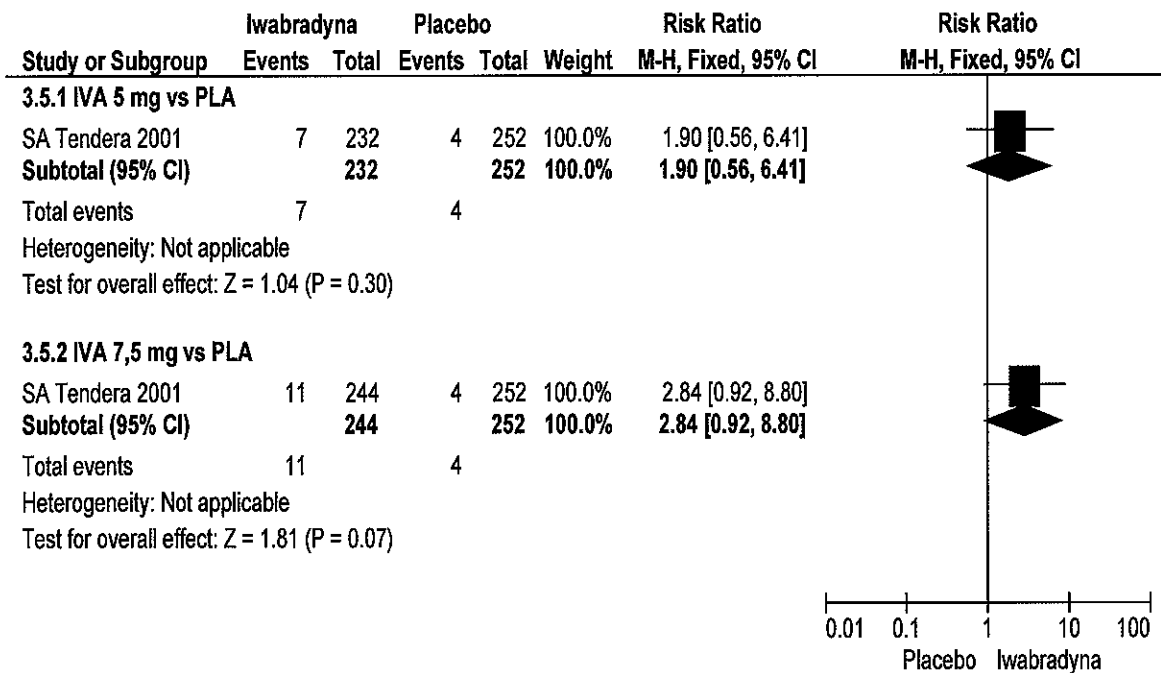
Rysunek 87. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – obrzęk kończyn dolnych (RR).



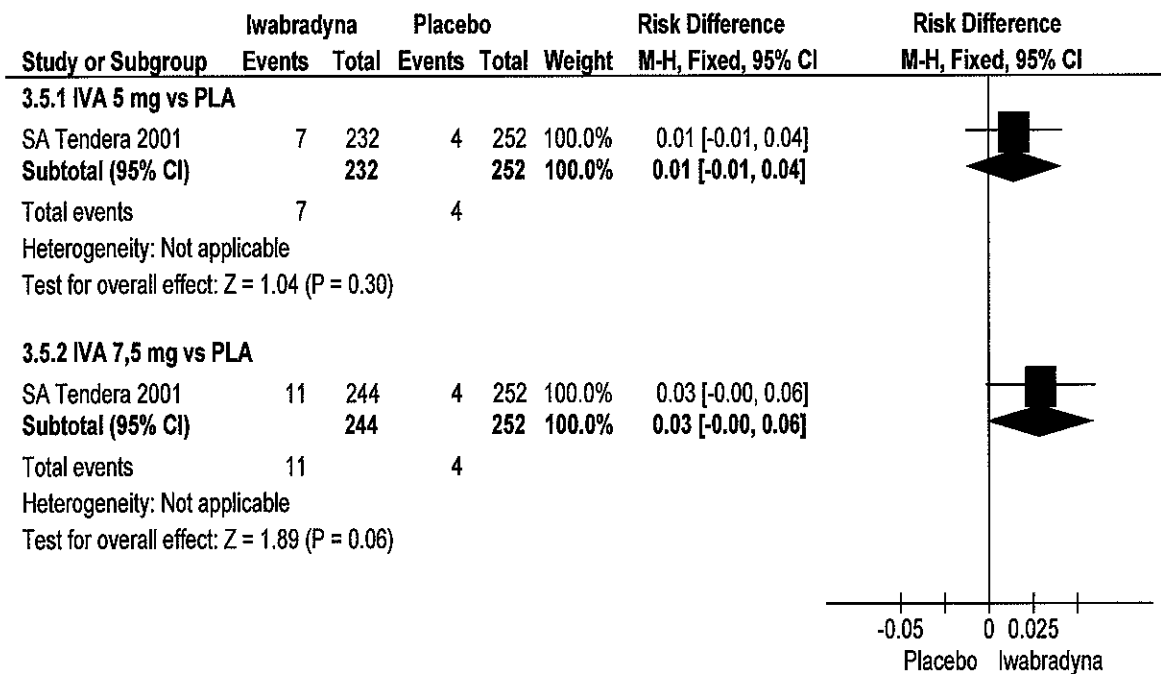
Rysunek 88. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – obrzęk kończyn dolnych (RD).



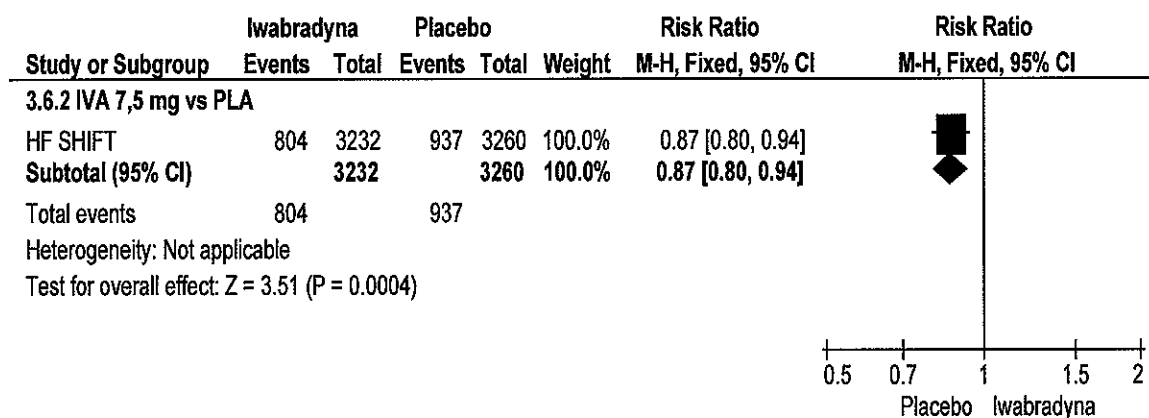
Rysunek 89. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dodatkowe skurcze komorowe (RR).



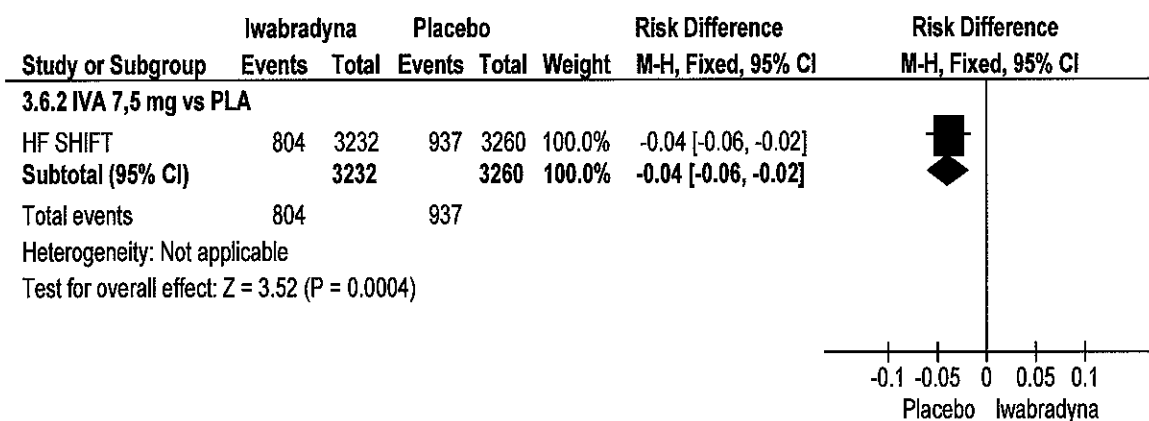
Rysunek 90. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dodatkowe skurcze komorowe (RD).



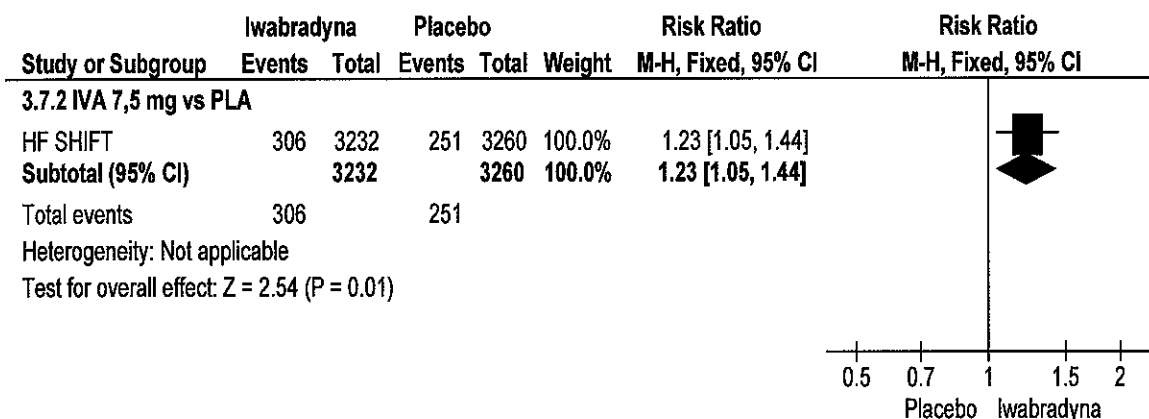
Rysunek 91. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca (RR).



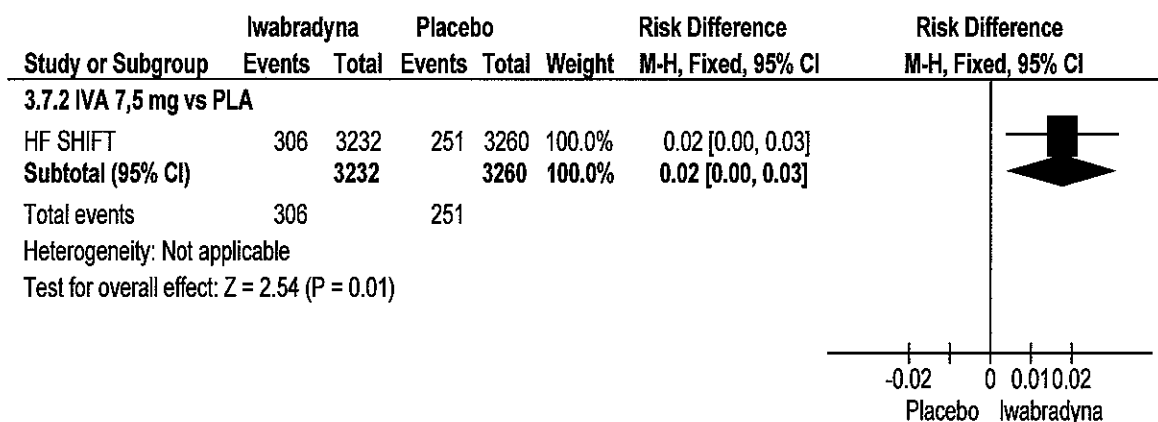
Rysunek 92. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca (RD).



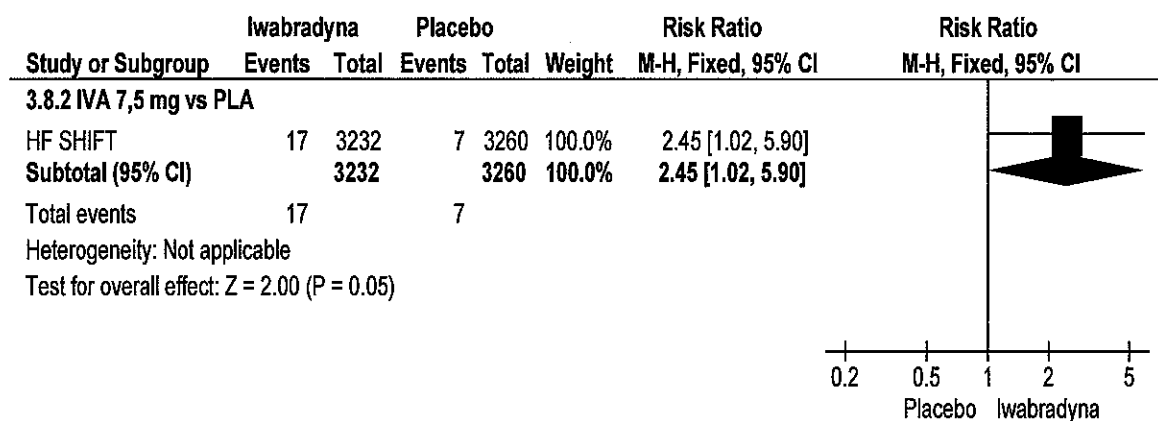
Rysunek 93. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków (RR).



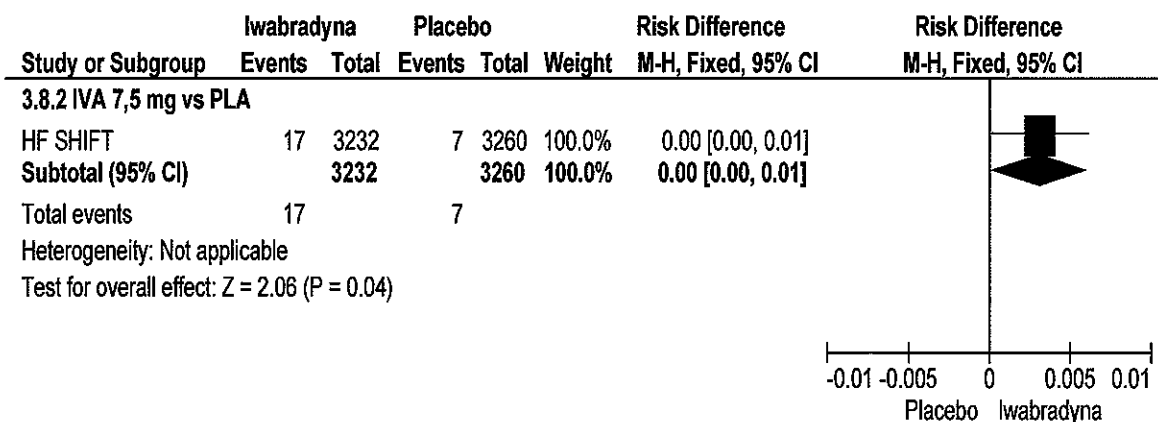
Rysunek 94. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - migotanie przedsionków (RD).



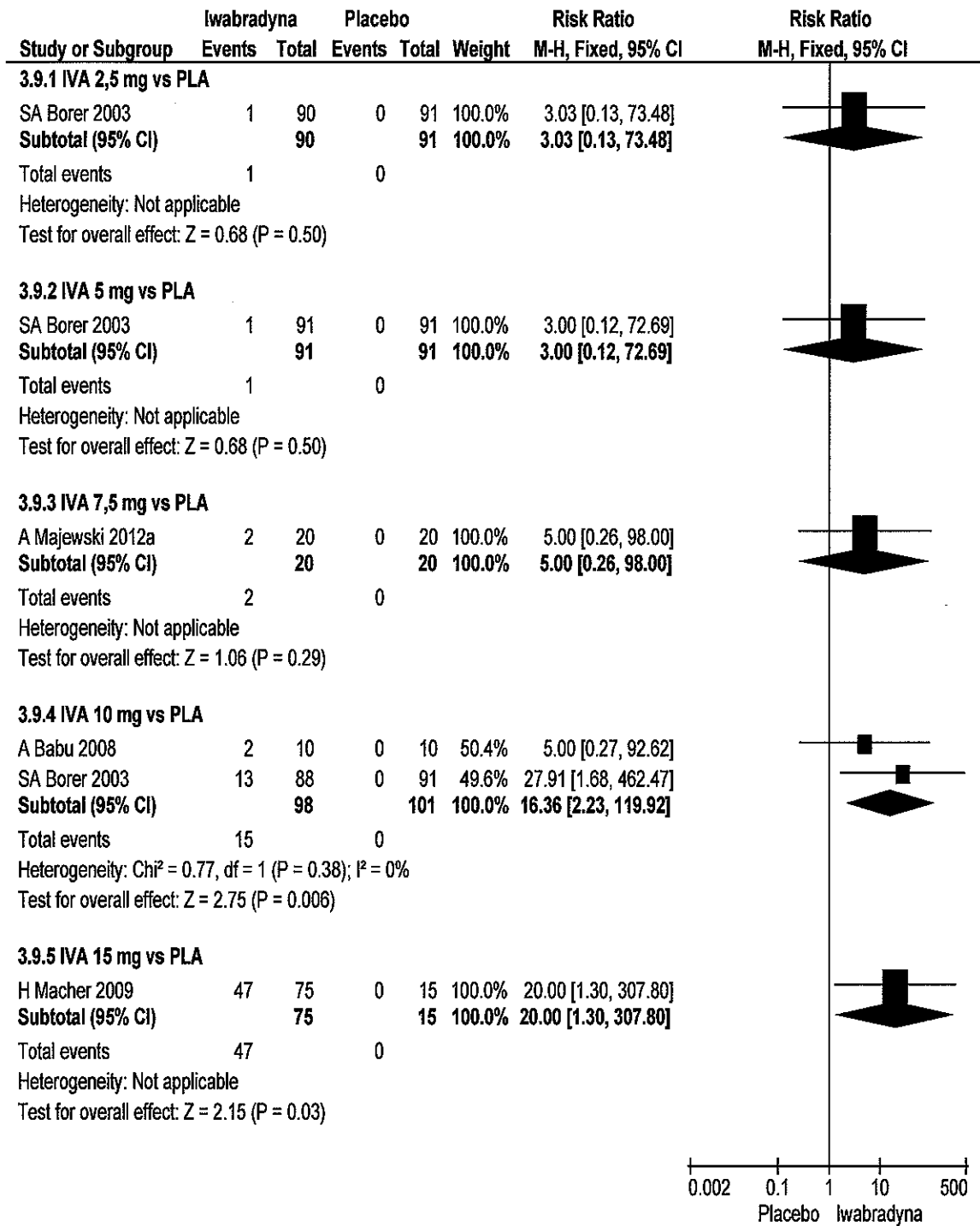
Rysunek 95. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - niewyraźne widzenie (RR).



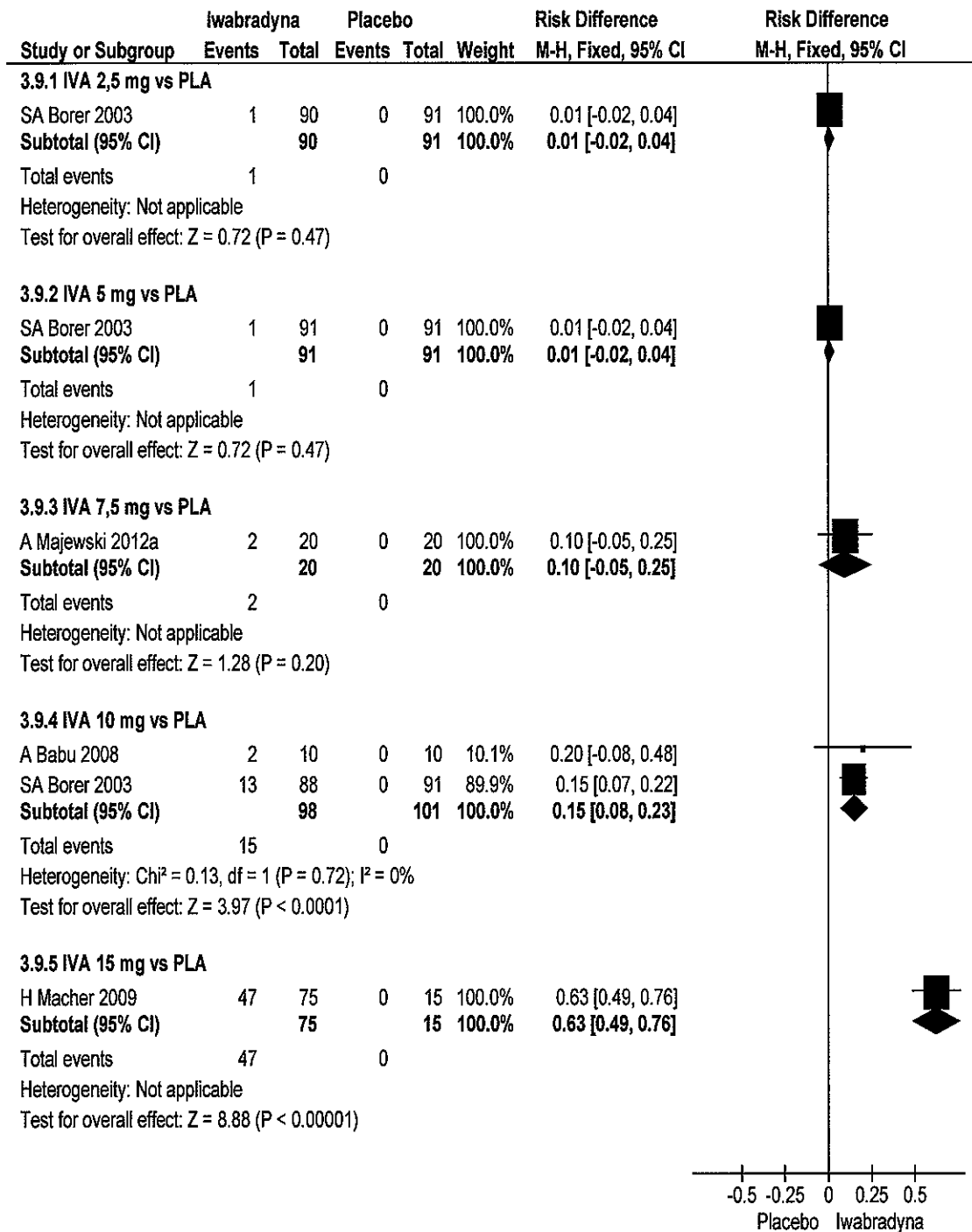
Rysunek 96. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - niewyraźne widzenie (RD).



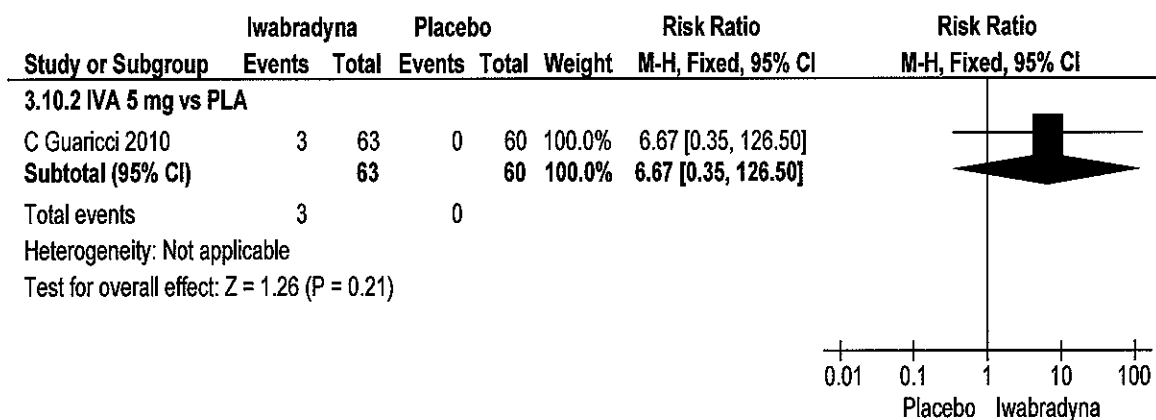
Rysunek 97. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem (RR).



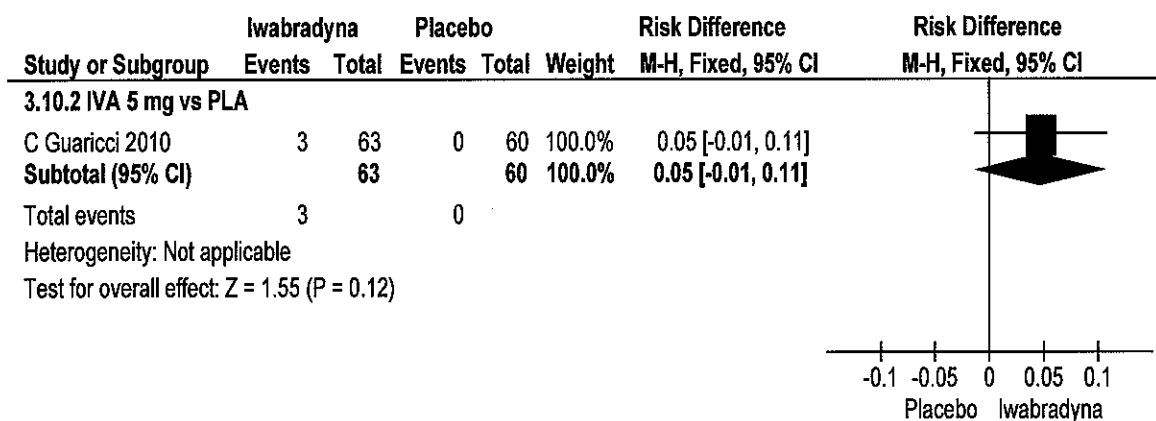
Rysunek 98. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem (RD).



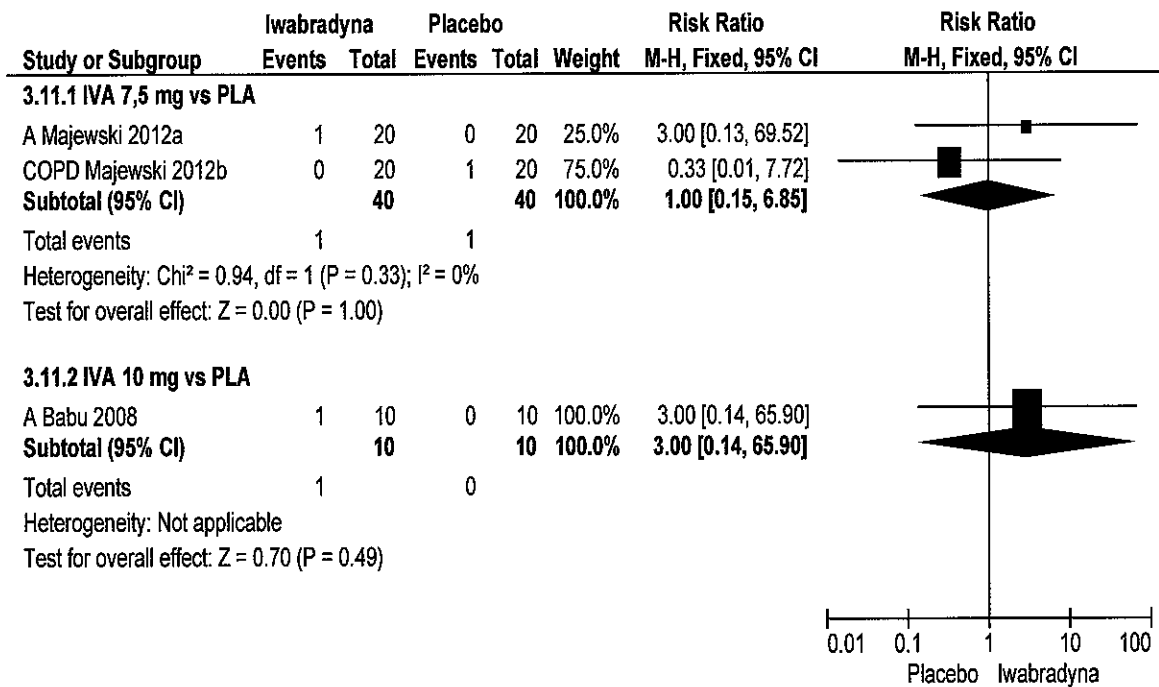
Rysunek 99. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – efekt stroboskopowy (RR).



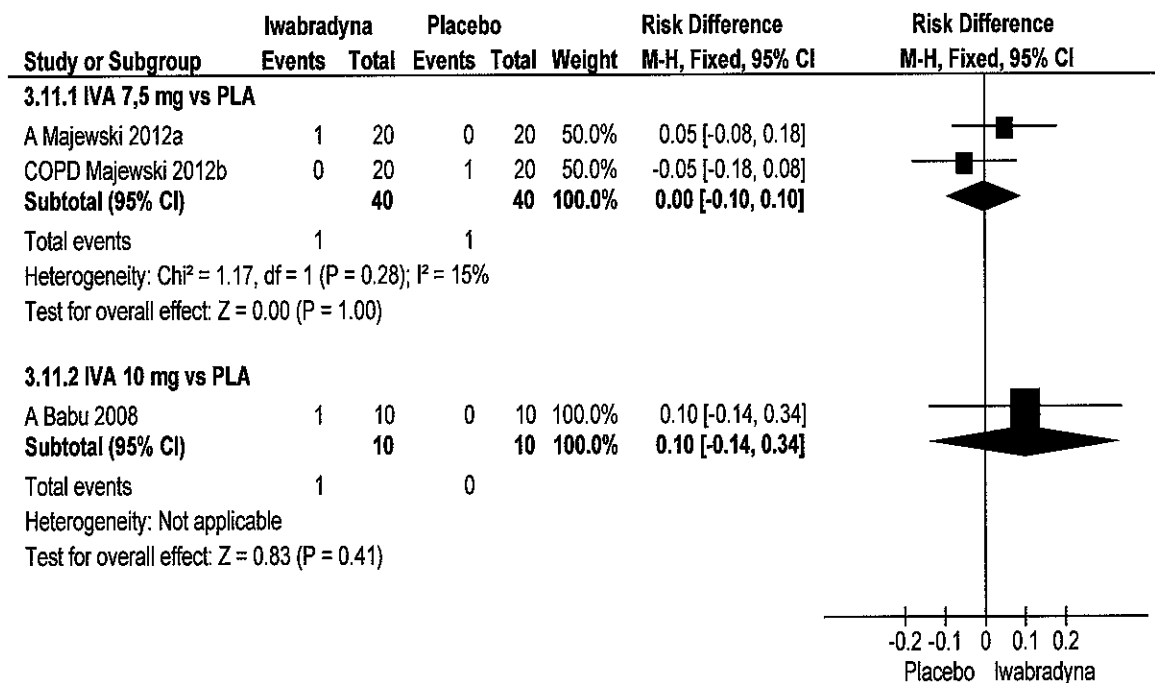
Rysunek 100. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – efekt stroboskopowy (RD).



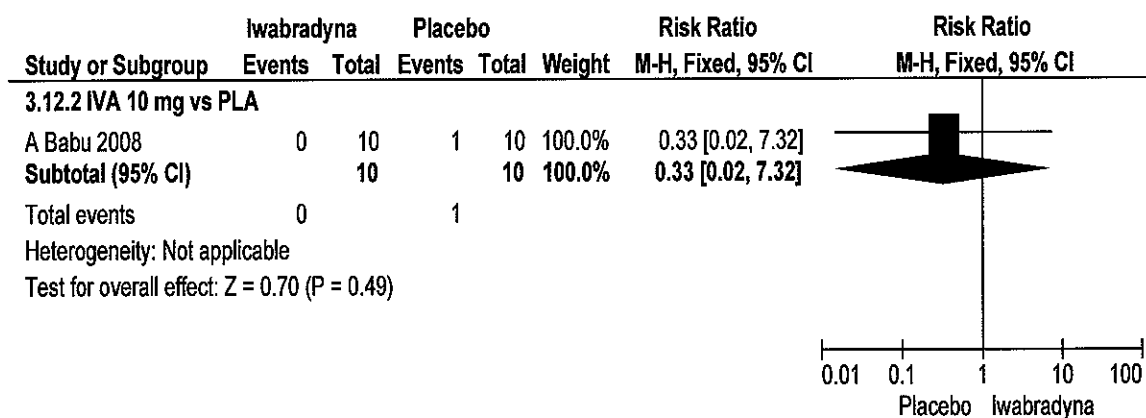
Rysunek 101. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nudności (RR).



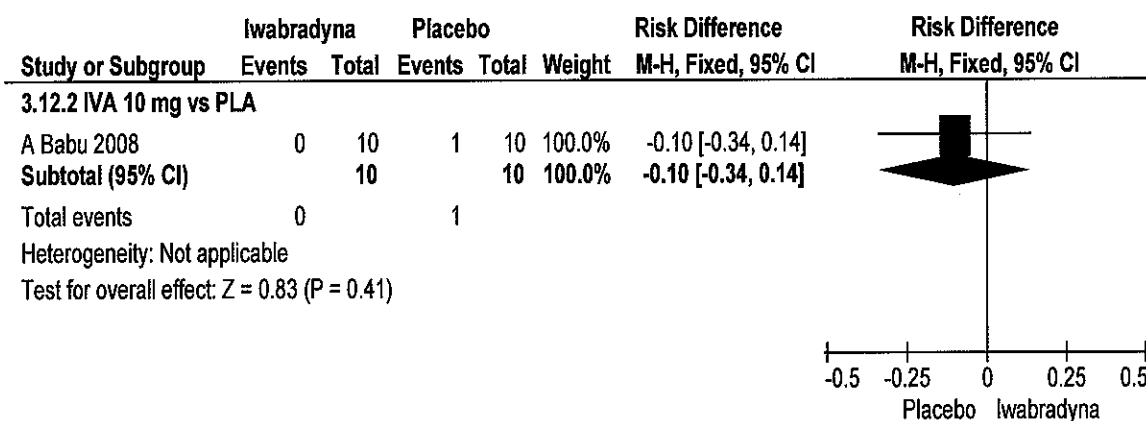
Rysunek 102. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nudności (RD).



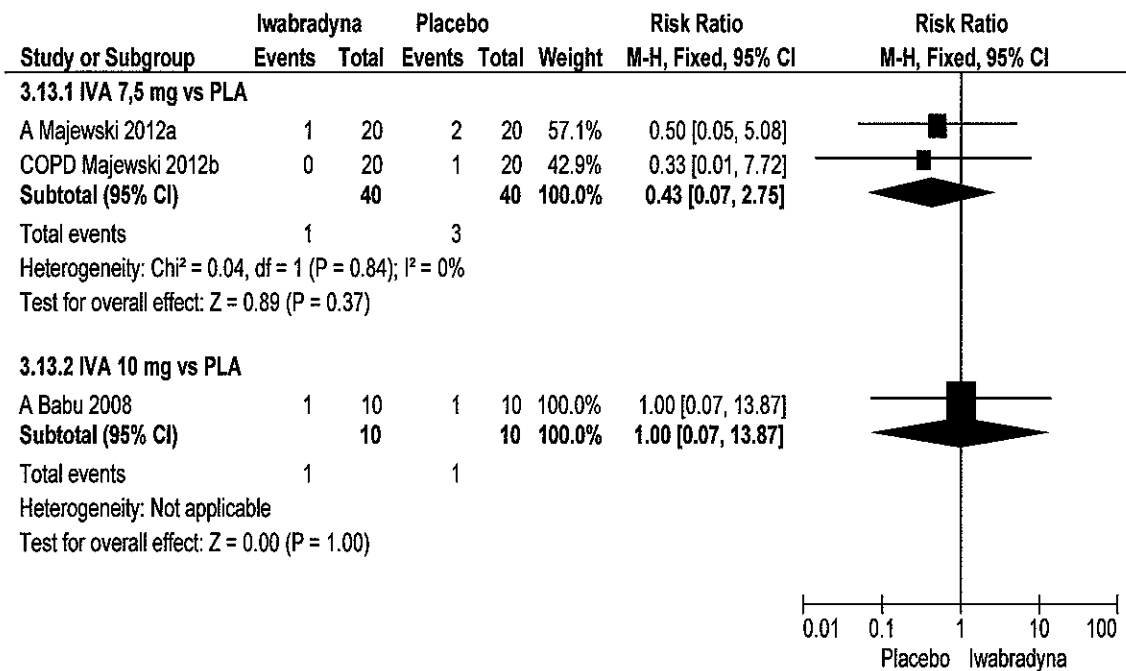
Rysunek 103. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – wymioty (RR).



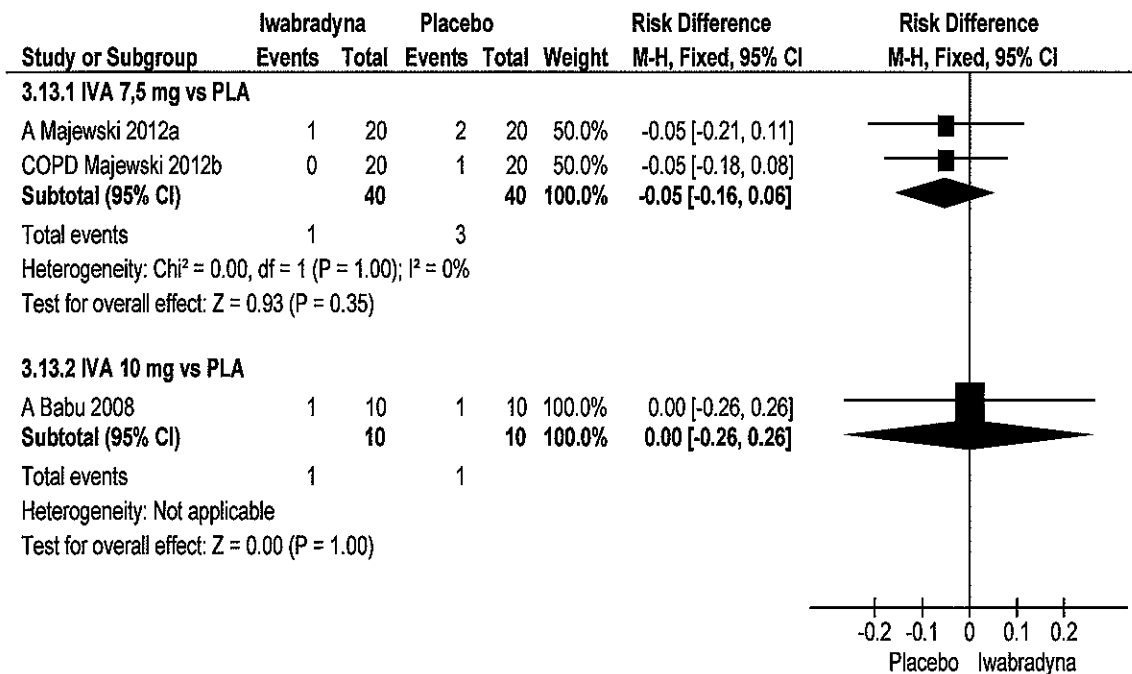
Rysunek 104. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – wymioty (RD).



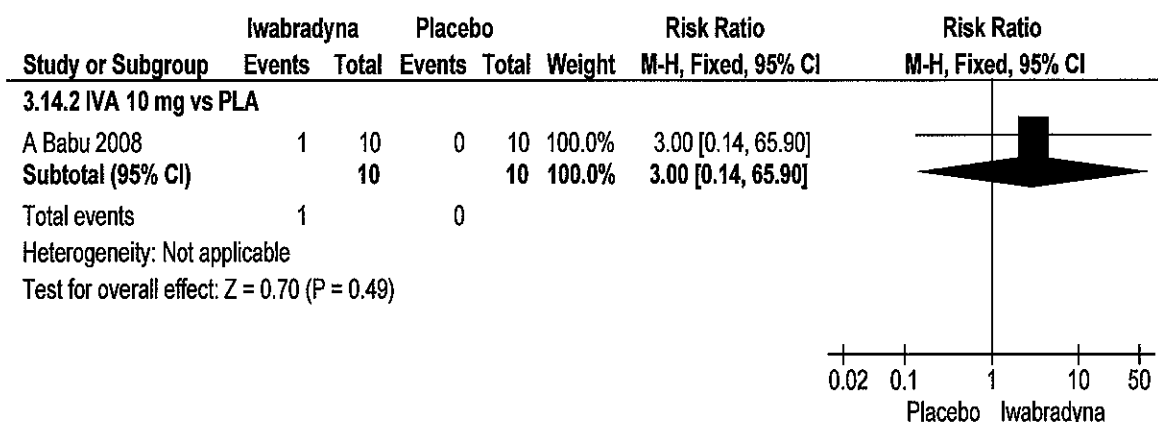
Rysunek 105. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból głowy (RR).



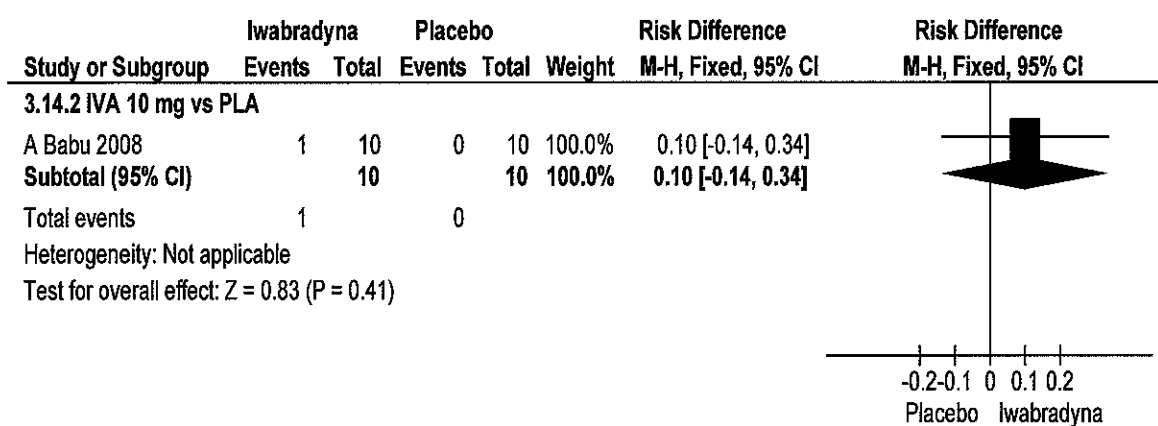
Rysunek 106. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból głowy (RD).



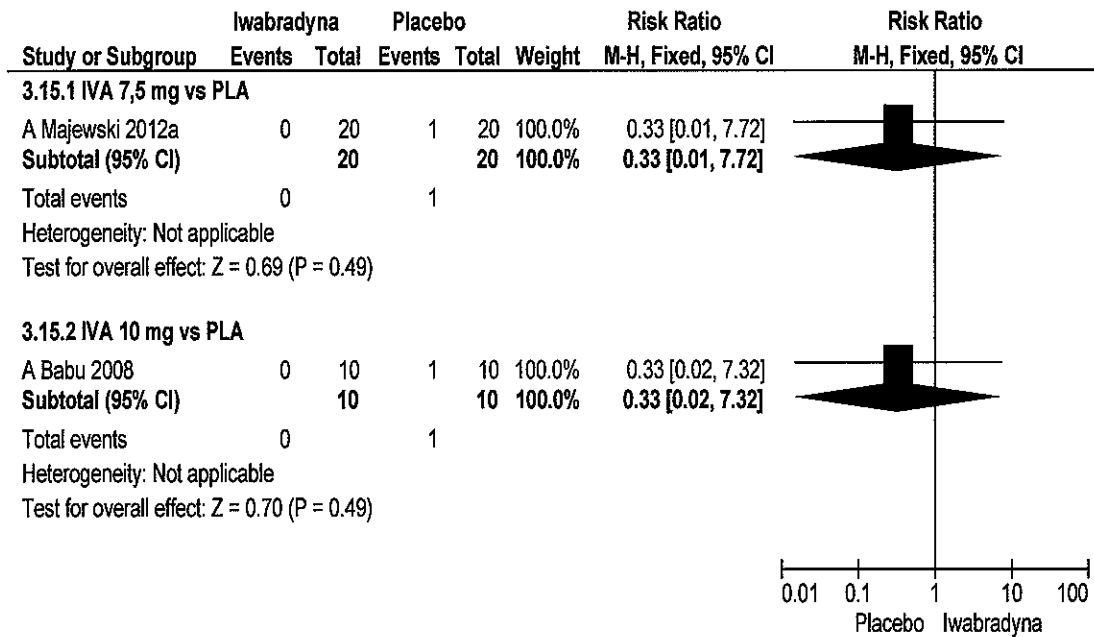
Rysunek 107. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból brzucha (RR).



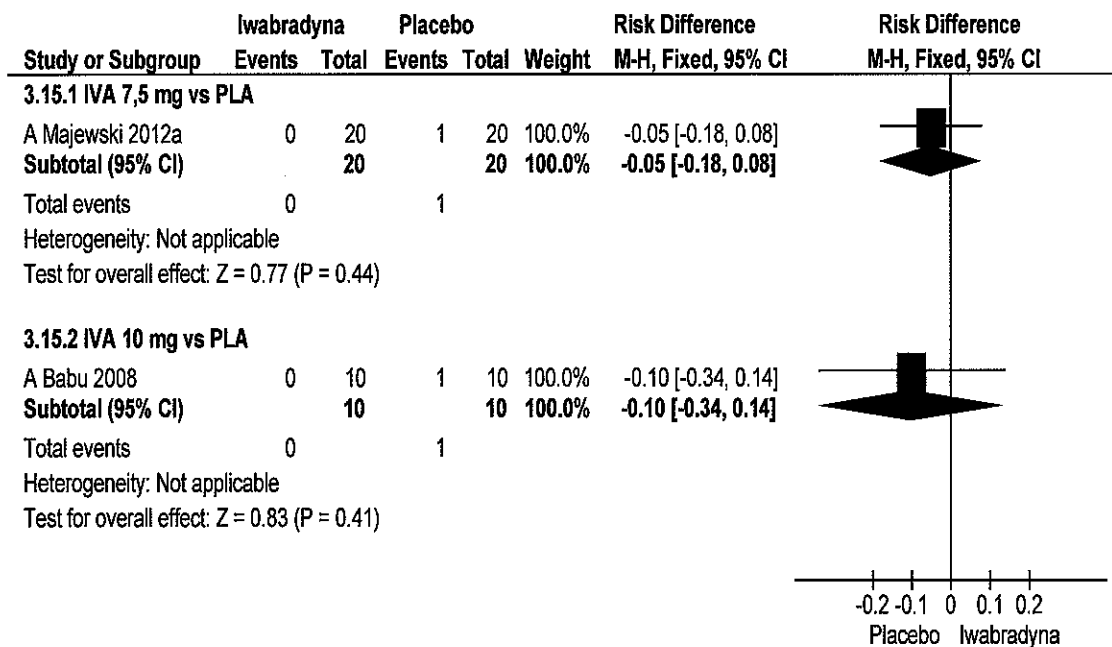
Rysunek 108. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból brzucha (RD).



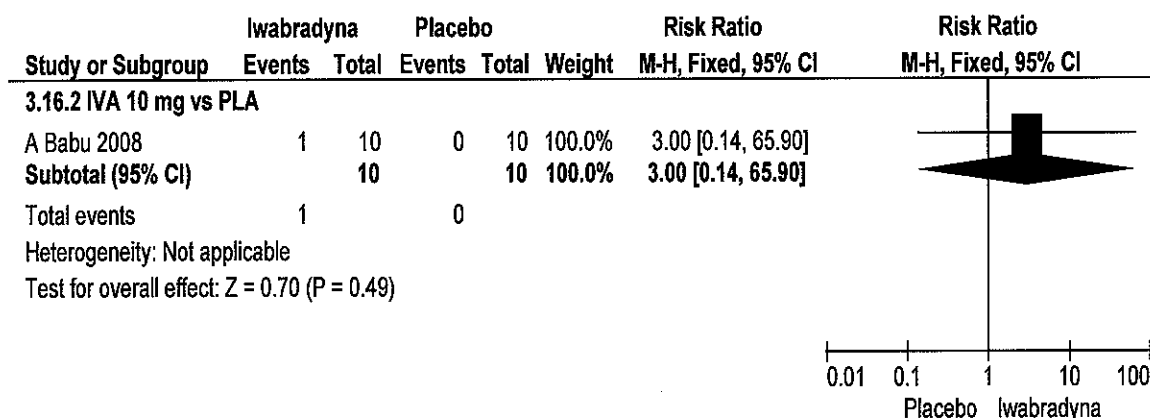
Rysunek 109. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból w klatce piersiowej (RR).



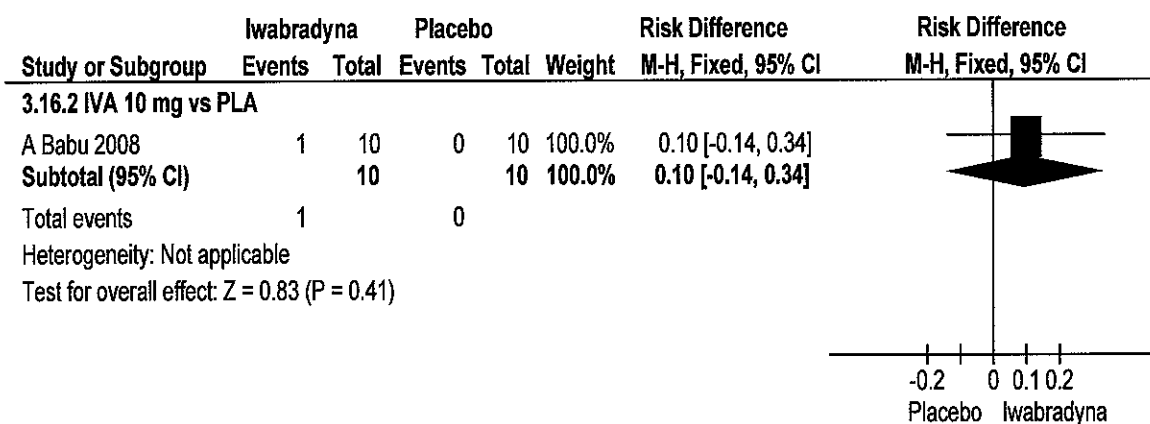
Rysunek 110. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból w klatce piersiowej (RD).



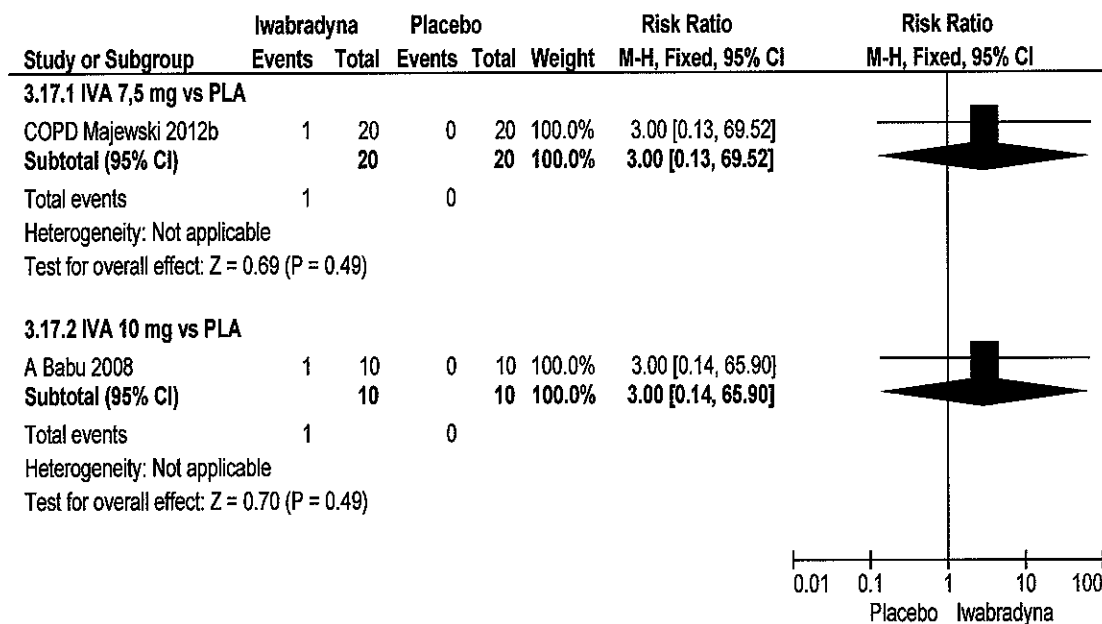
Rysunek 111. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bóle nóg (RR).



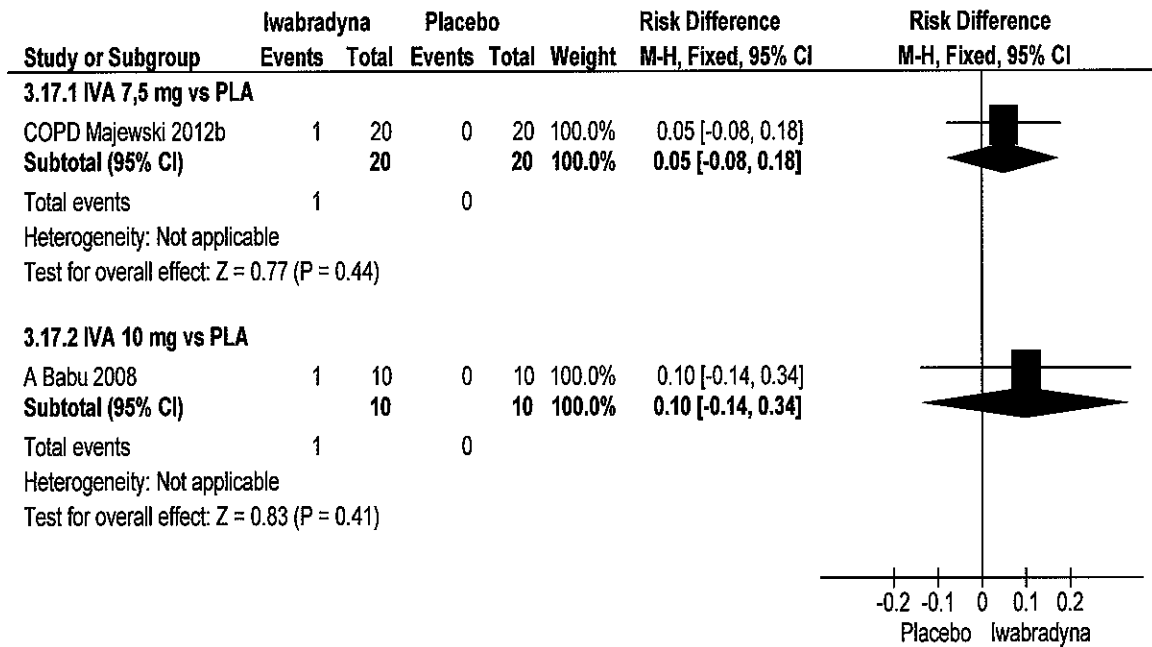
Rysunek 112. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bóle nóg (RD).



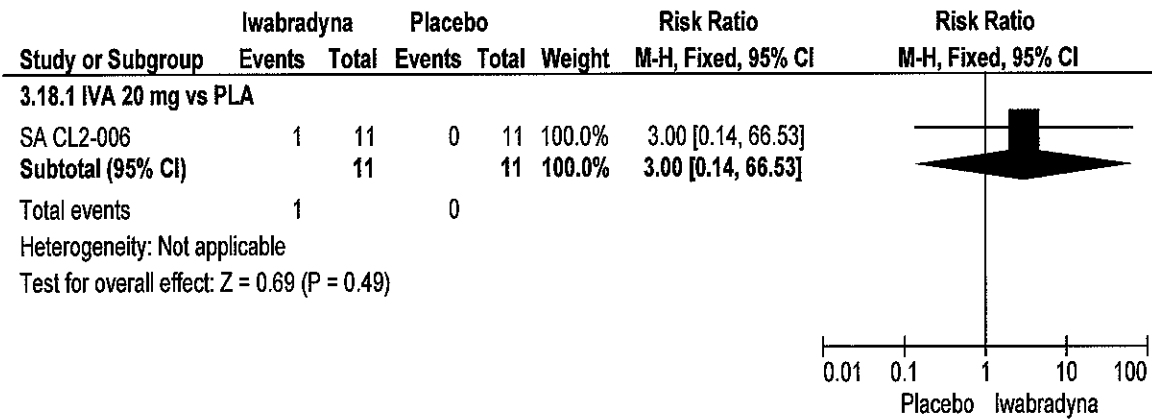
Rysunek 113. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zmęczenie (RR).



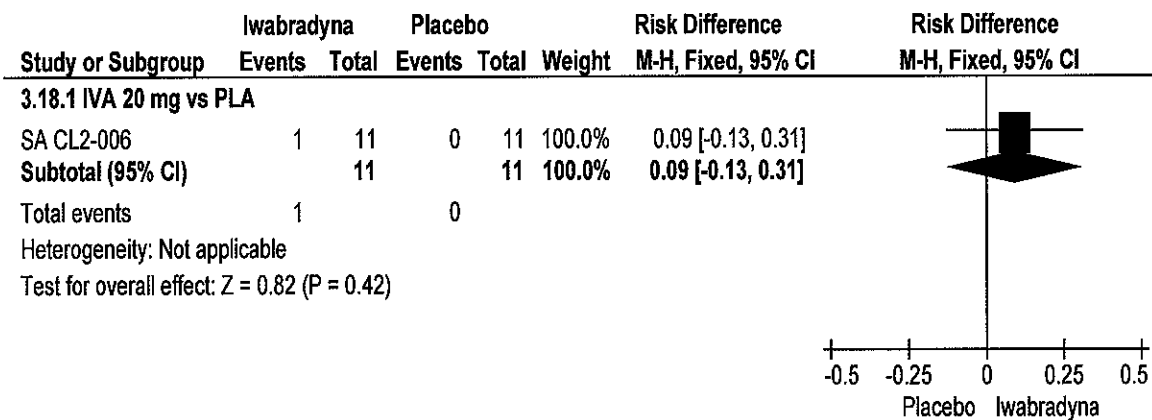
Rysunek 114. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - zmęczenie (RD).



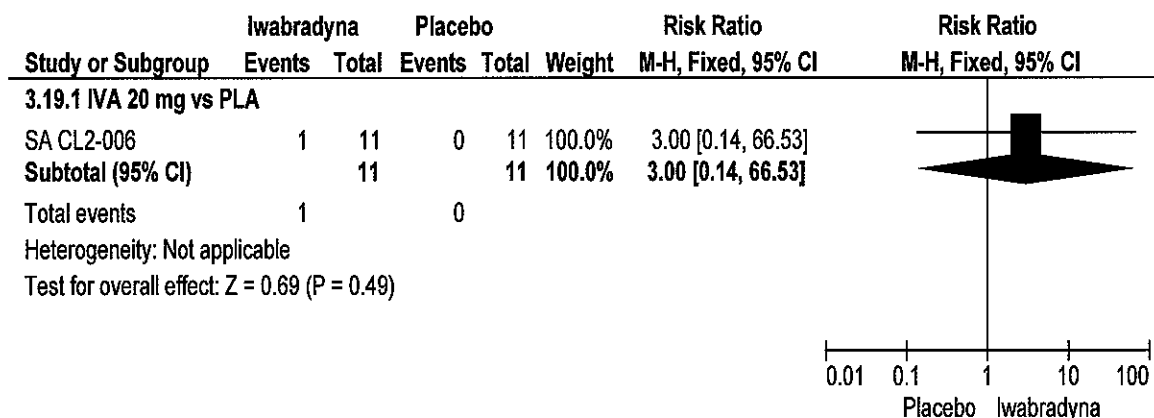
Rysunek 115. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ból stawów (RR).



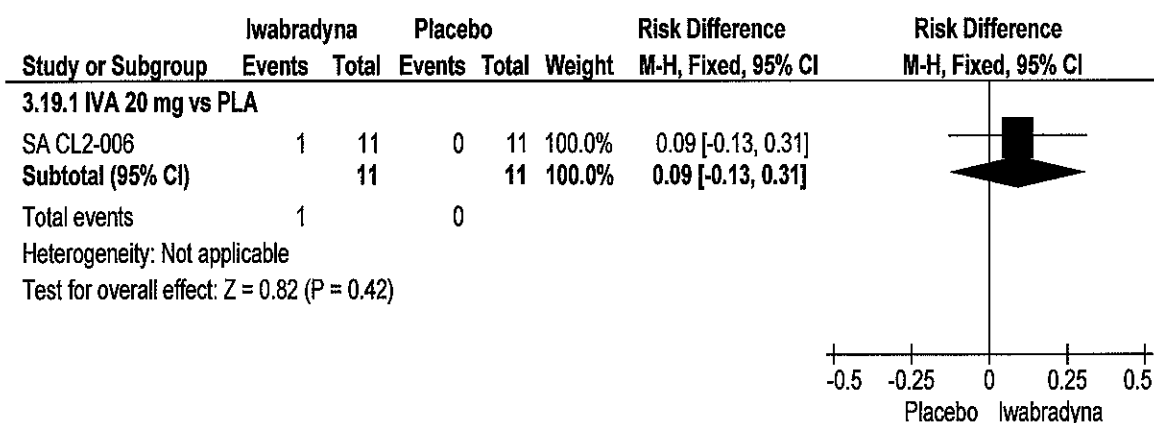
Rysunek 116. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ból stawów (RD).



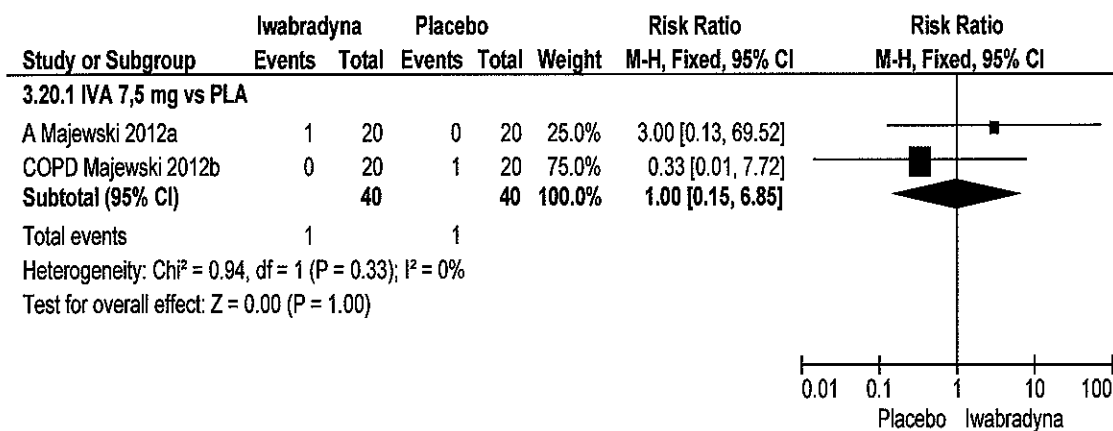
Rysunek 117. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – artretyzm (RR).



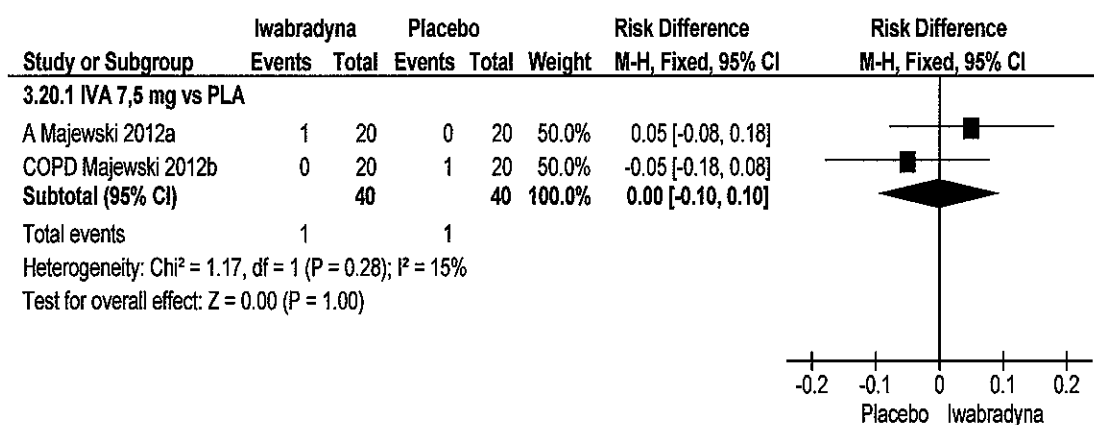
Rysunek 118. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – artretyzm (RD).



Rysunek 119. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zawroty głowy z zab. równowagi (RR).

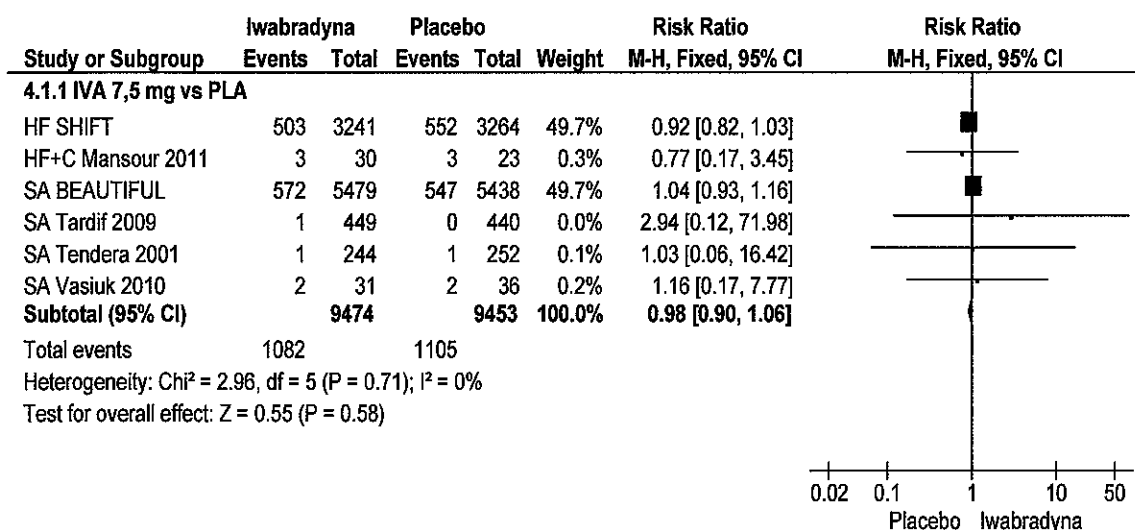


Rysunek 120. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zawroty głowy z zab. równowagi (RD).

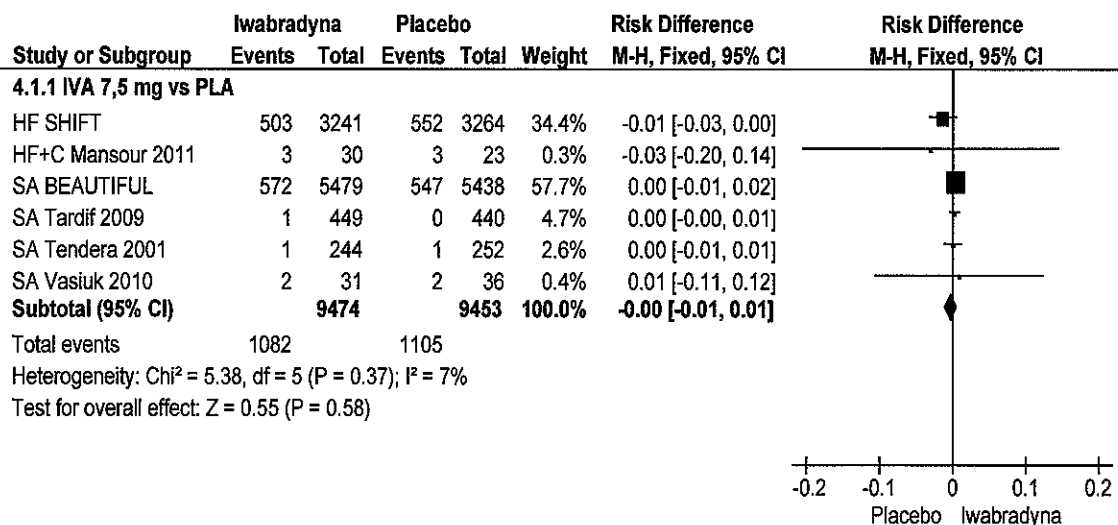


11.5.1.4 Zgony i ciężkie ZN

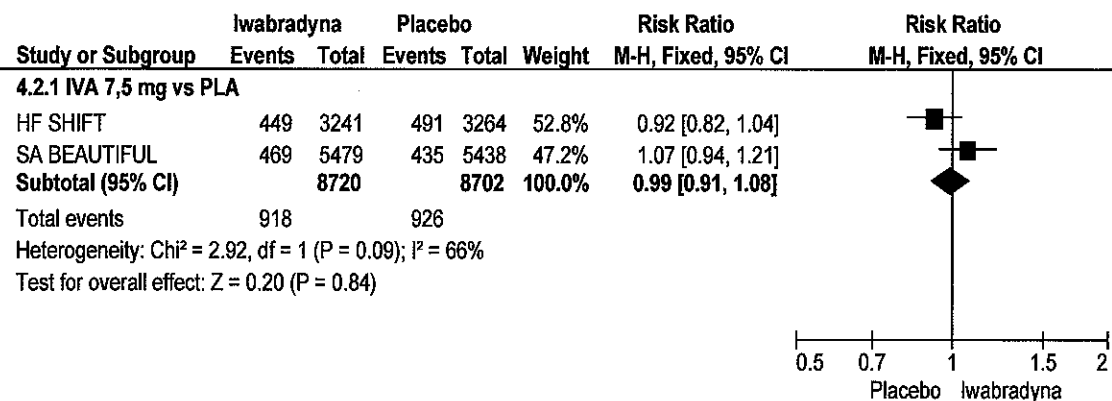
Rysunek 121. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z jakiegokolwiek przyczyny (RR).



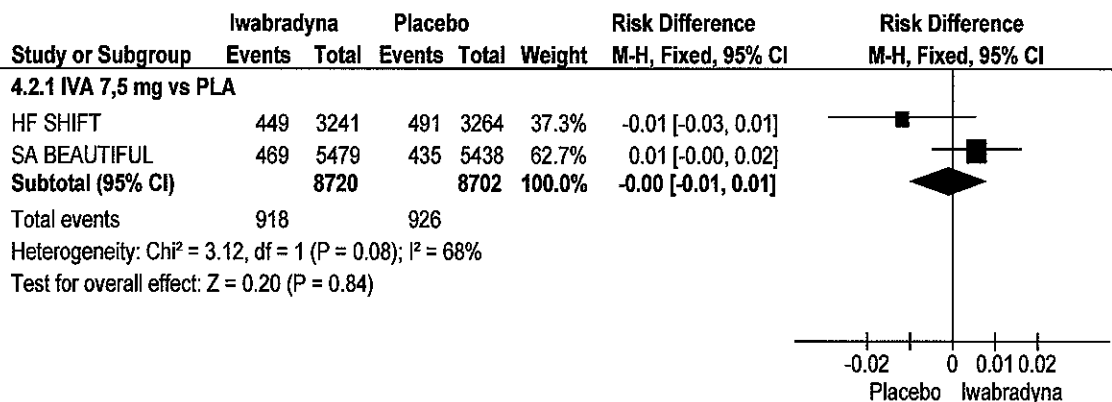
Rysunek 122. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z jakiegokolwiek przyczyny (RD).



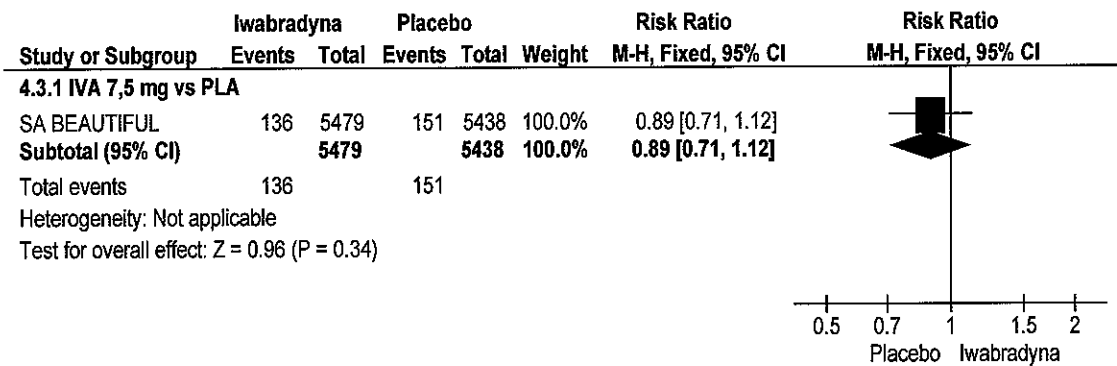
Rysunek 123. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR).



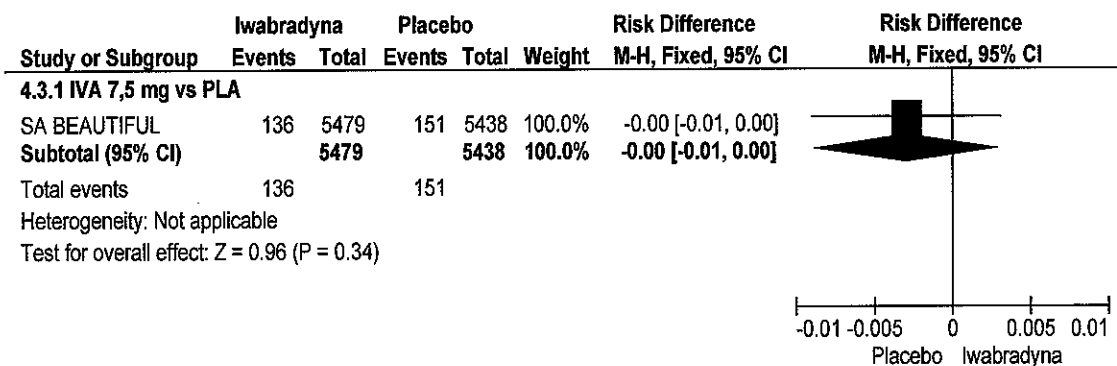
Rysunek 124. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).



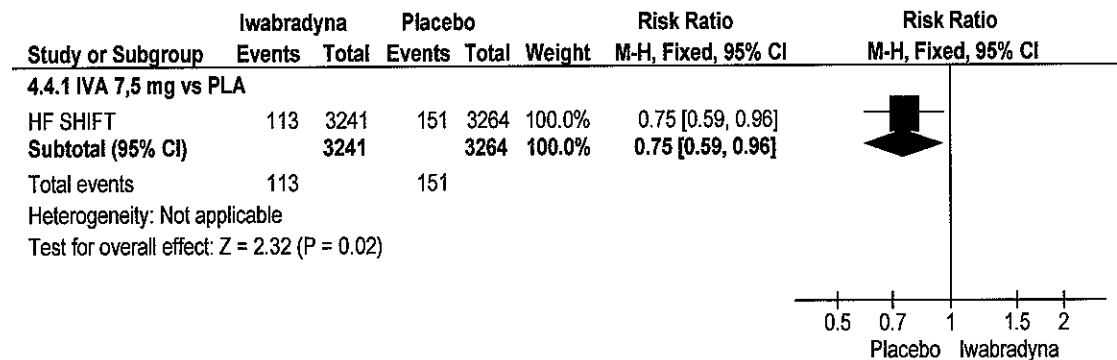
Rysunek 125. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowych (RR).



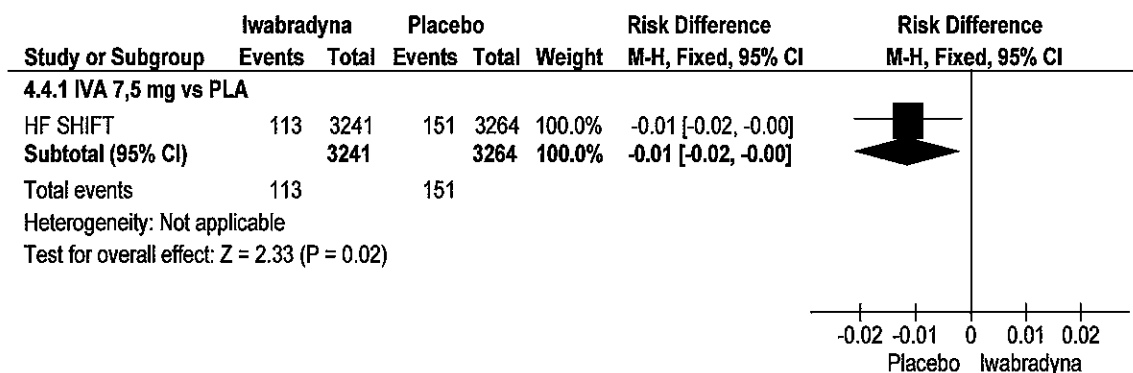
Rysunek 126. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowych (RD).



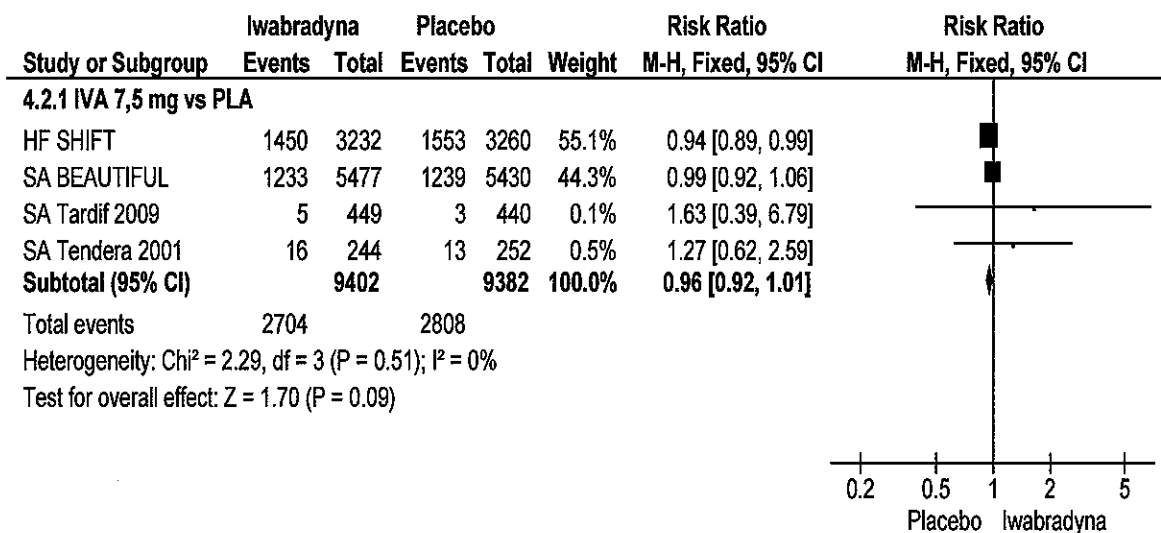
Rysunek 127. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z powodu niewydolności serca (RR).



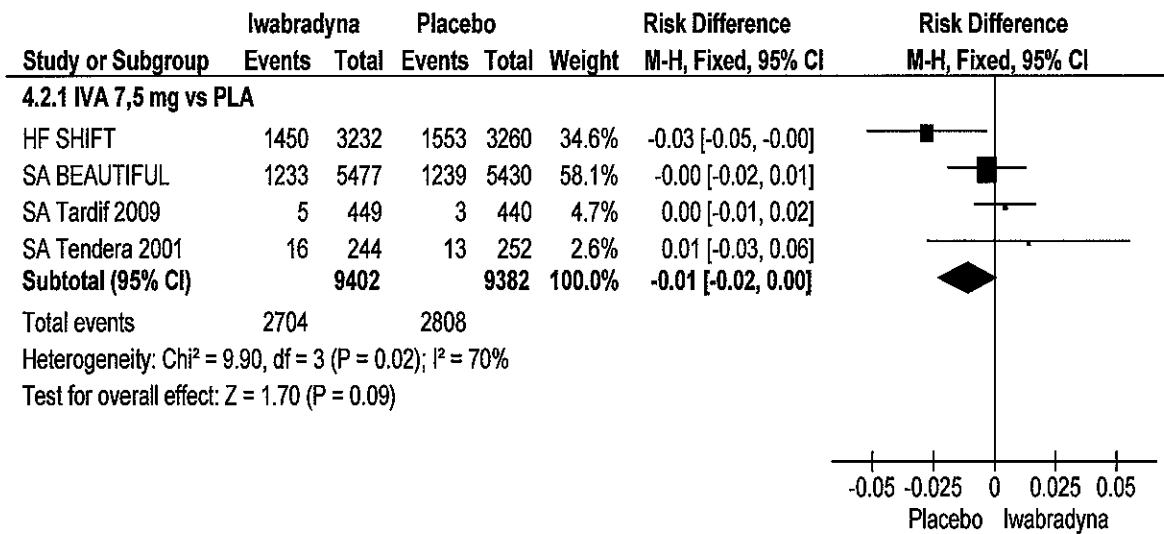
Rysunek 128. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z powodu niewydolności serca (RD).



Rysunek 129. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN łącznie (RR).

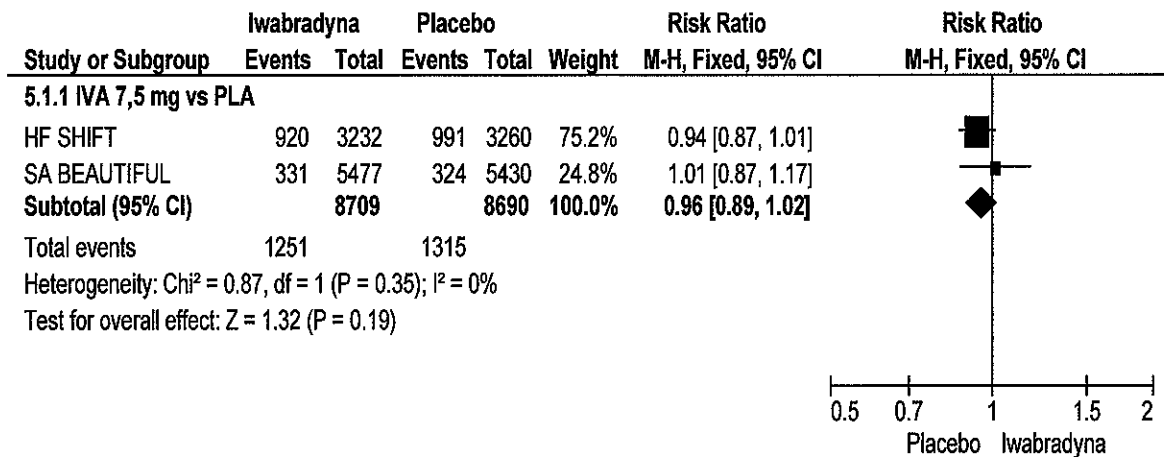


Rysunek 130. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN łącznie (RD).

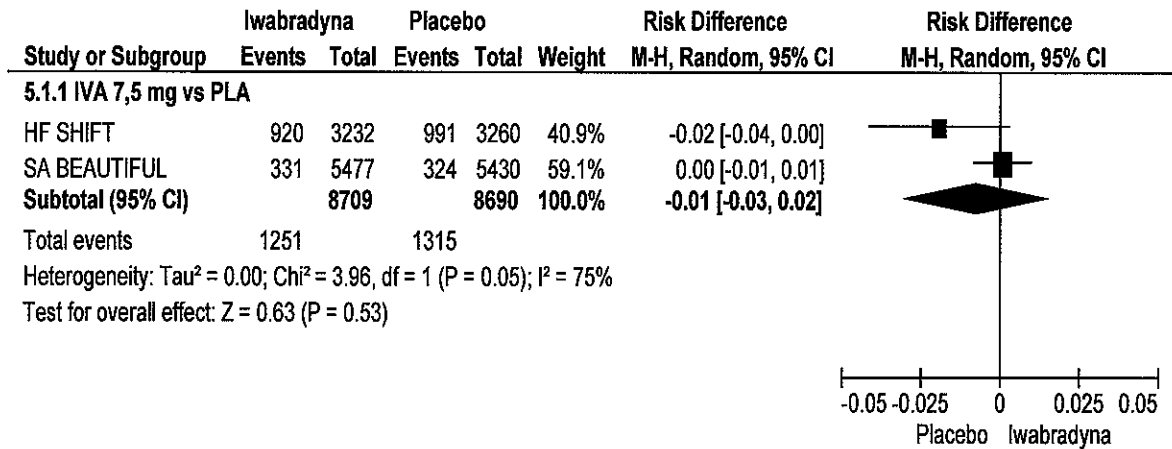


11.5.1.5 Ciężkie ZN z poszczególnych układów

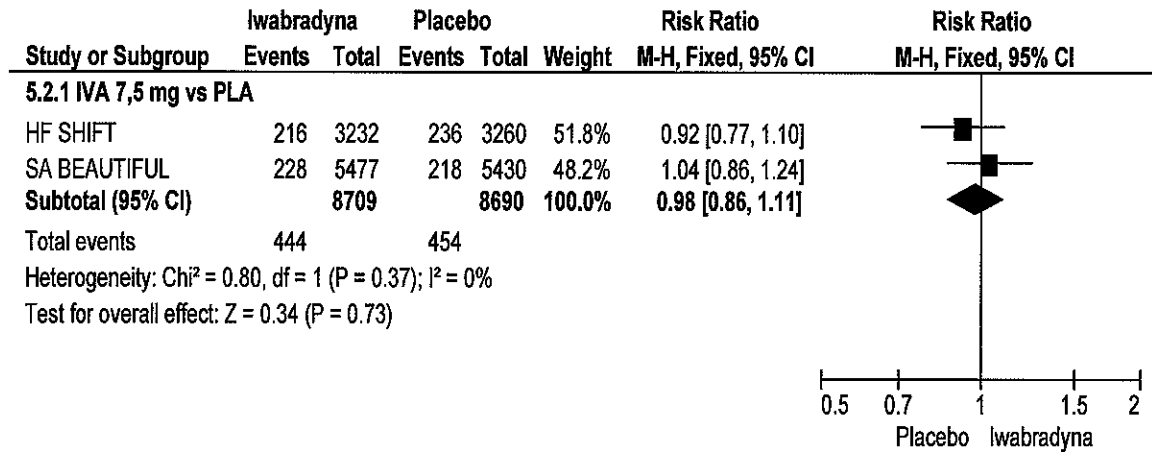
Rysunek 131. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. serca (RR).



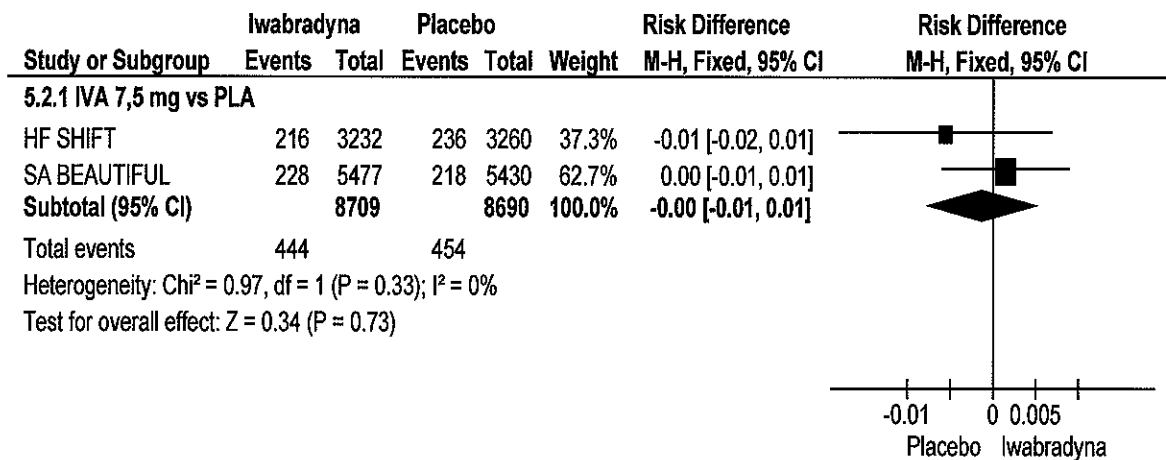
Rysunek 132. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. serca (RD).



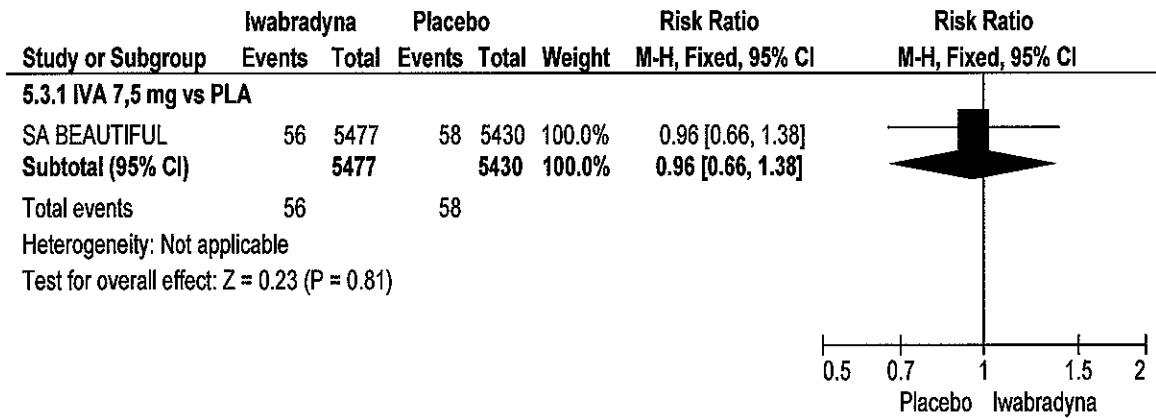
Rysunek 133. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR).



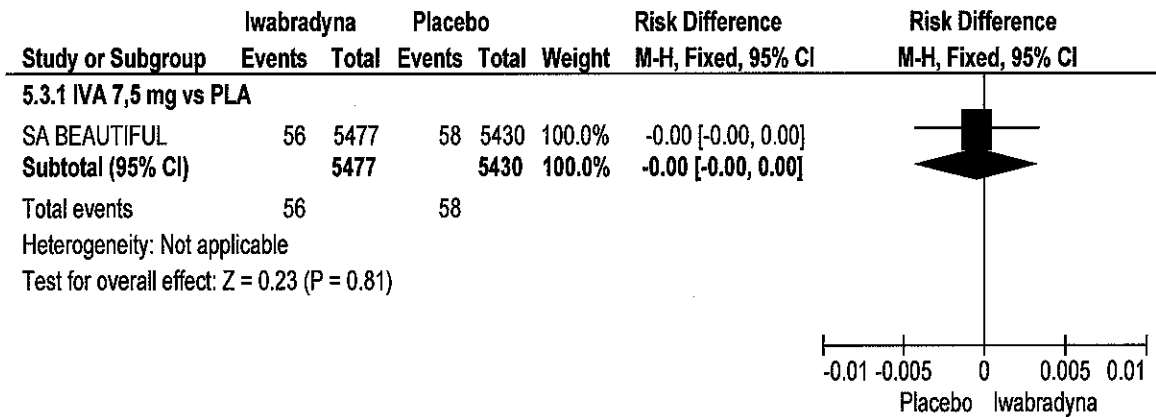
Rysunek 134. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RD).



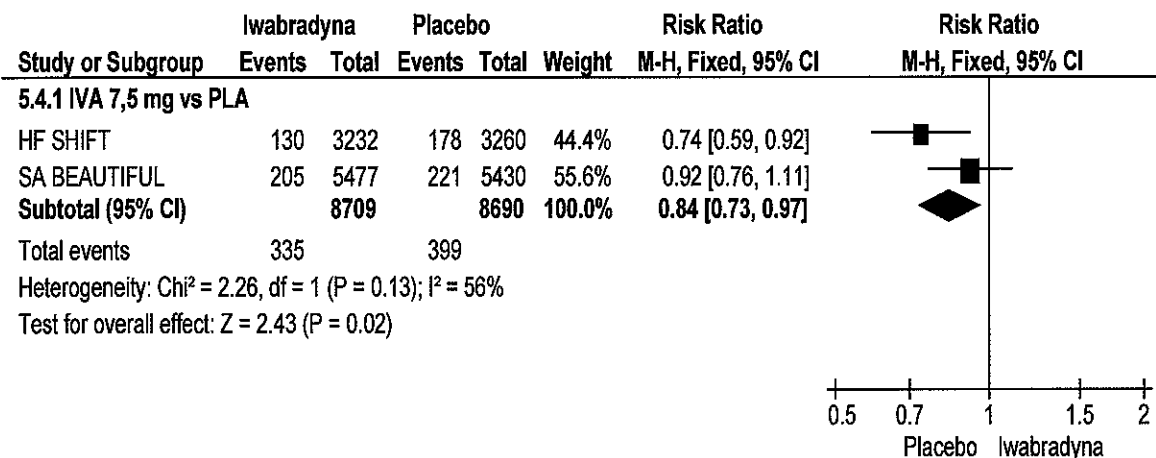
Rysunek 135. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. metabolizmu i odżywiania (RR).



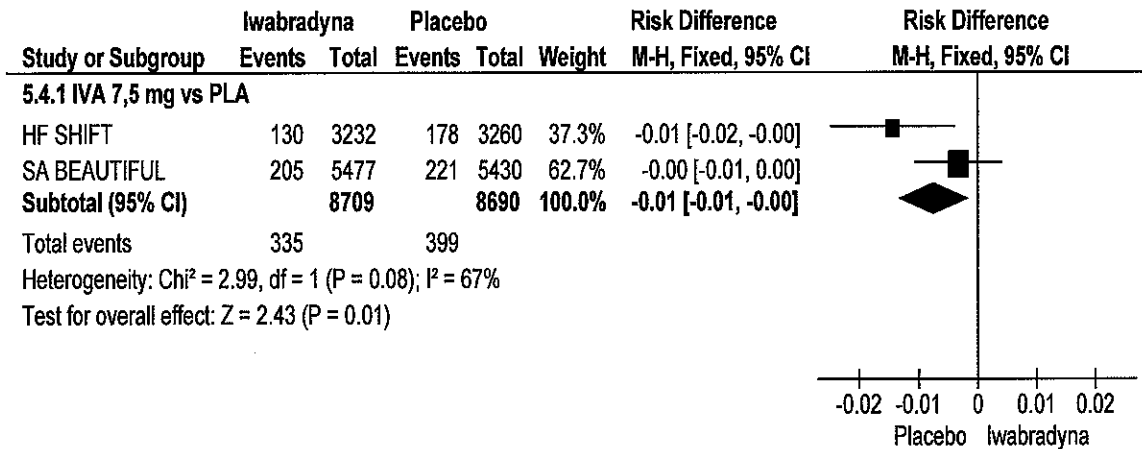
Rysunek 136. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. metabolizmu i odżywiania (RD).



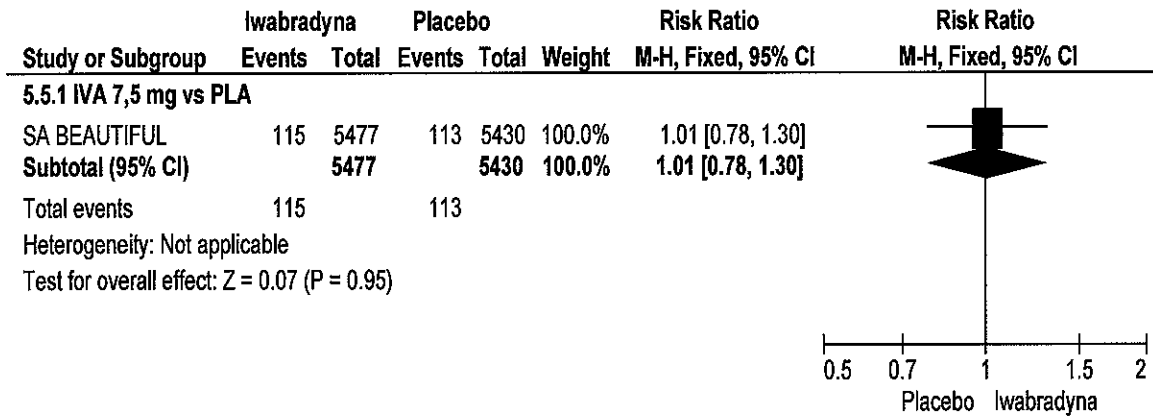
Rysunek 137. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. układu nerwowego (RR).



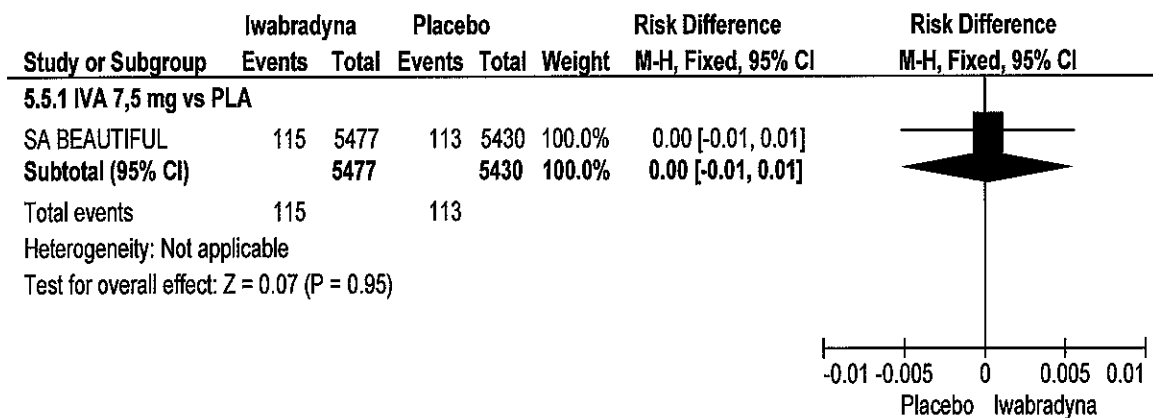
Rysunek 138. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. układu nerwowego (RD).



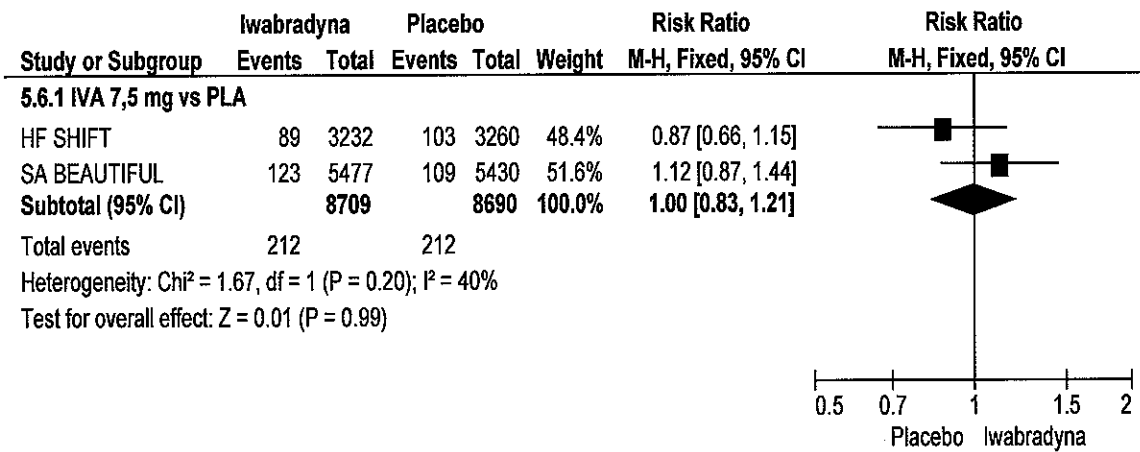
Rysunek 139. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. naczyniowe (RR).



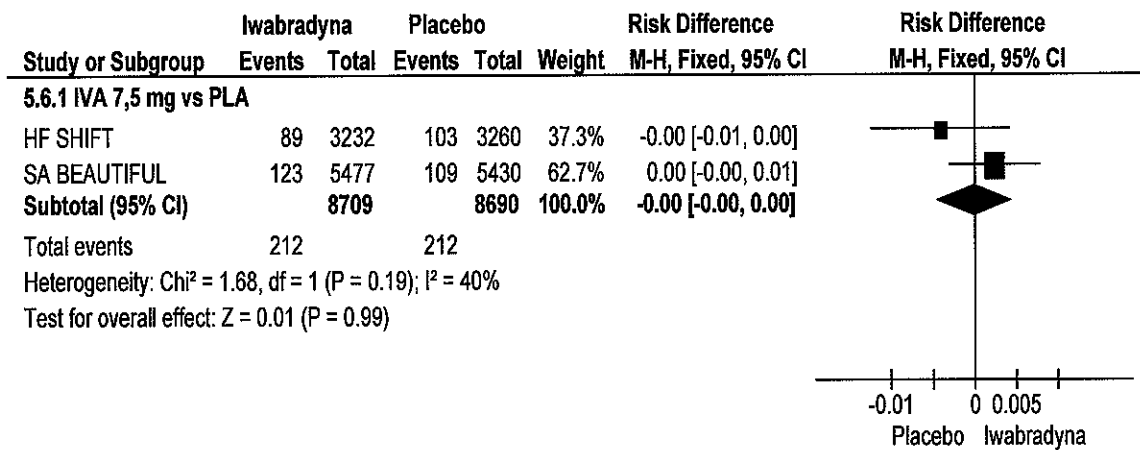
Rysunek 140. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. naczyniowe (RD).



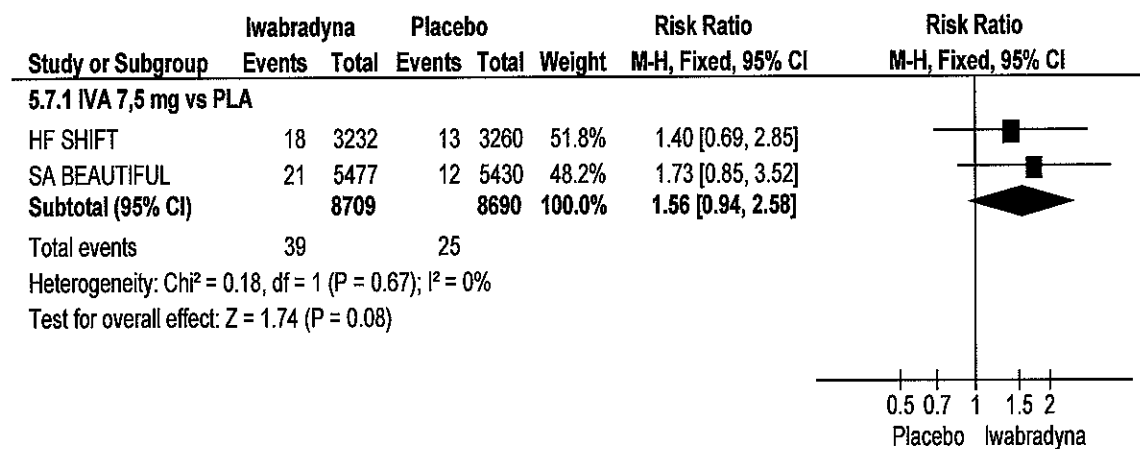
Rysunek 141. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. żołądka i jelit (RR).



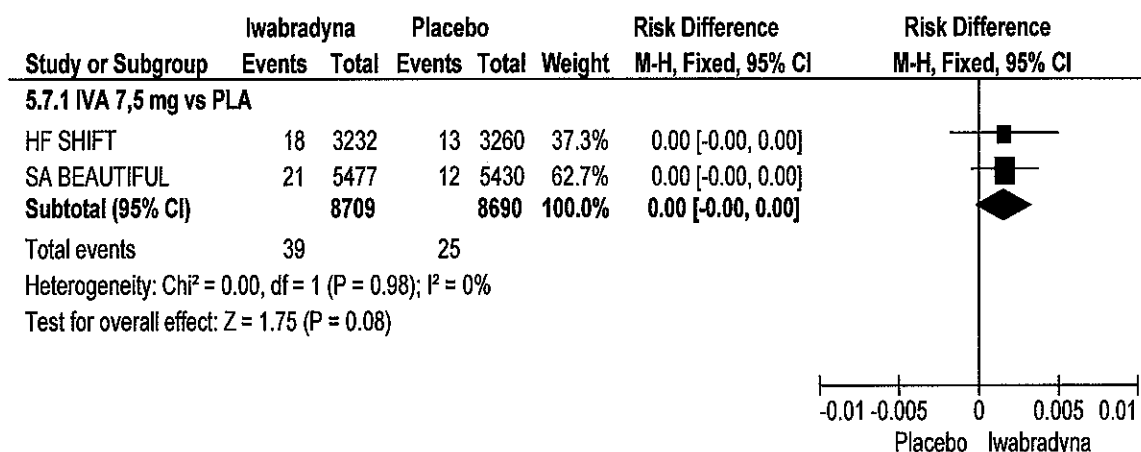
Rysunek 142. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. żołądka i jelit (RD).



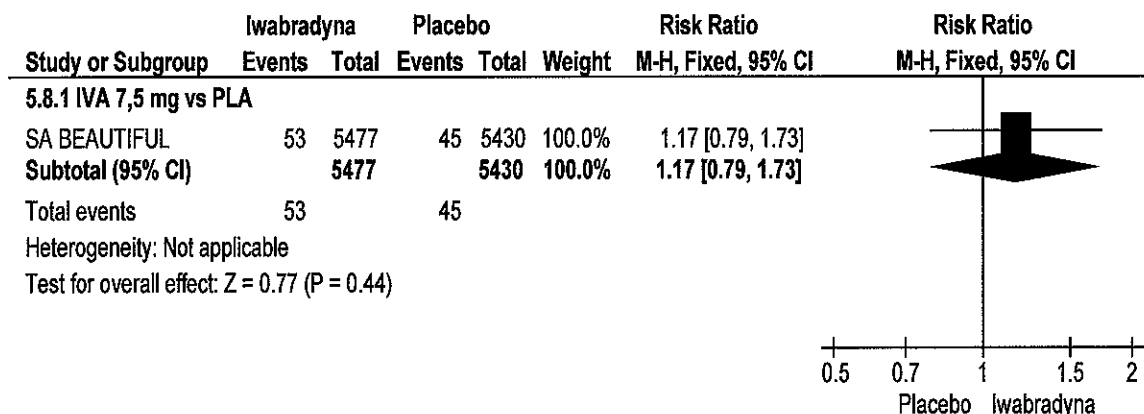
Rysunek 143. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. oka (RR).



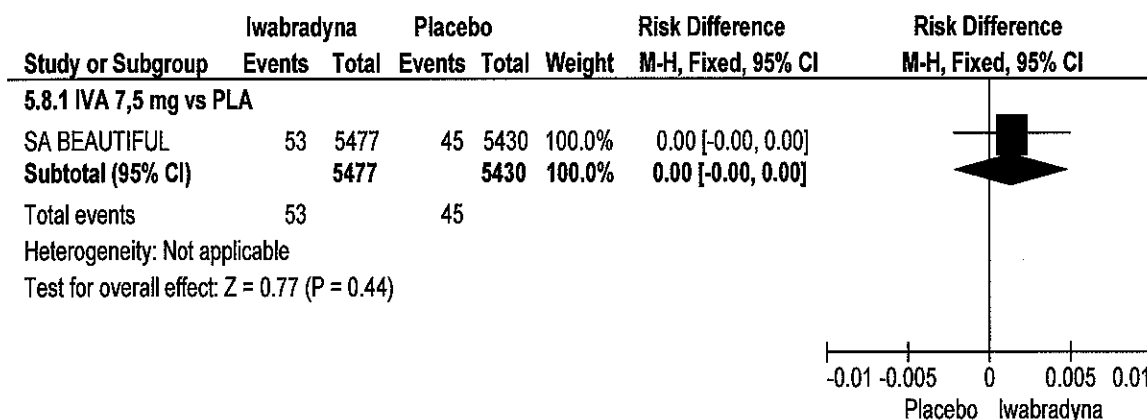
Rysunek 144. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. oka (RD).



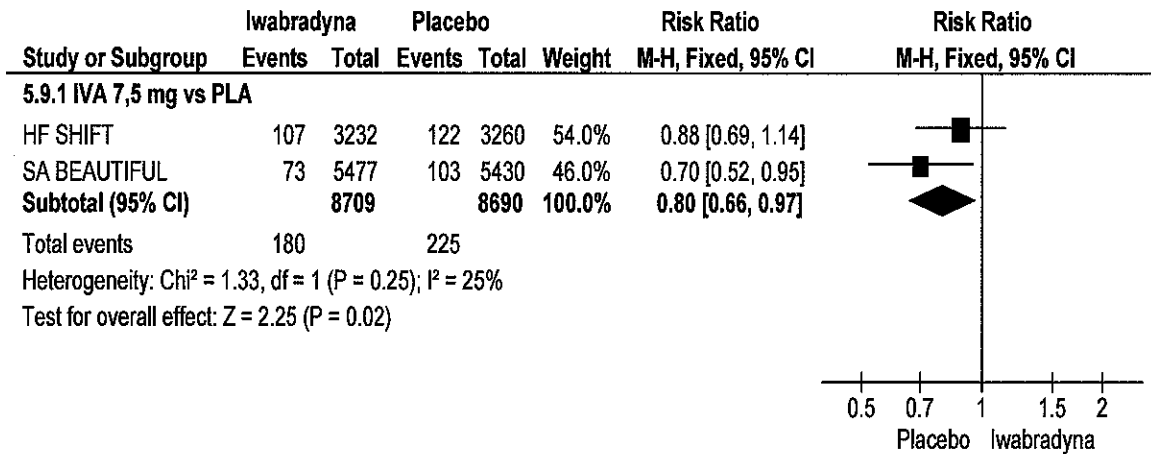
Rysunek 145. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RR).



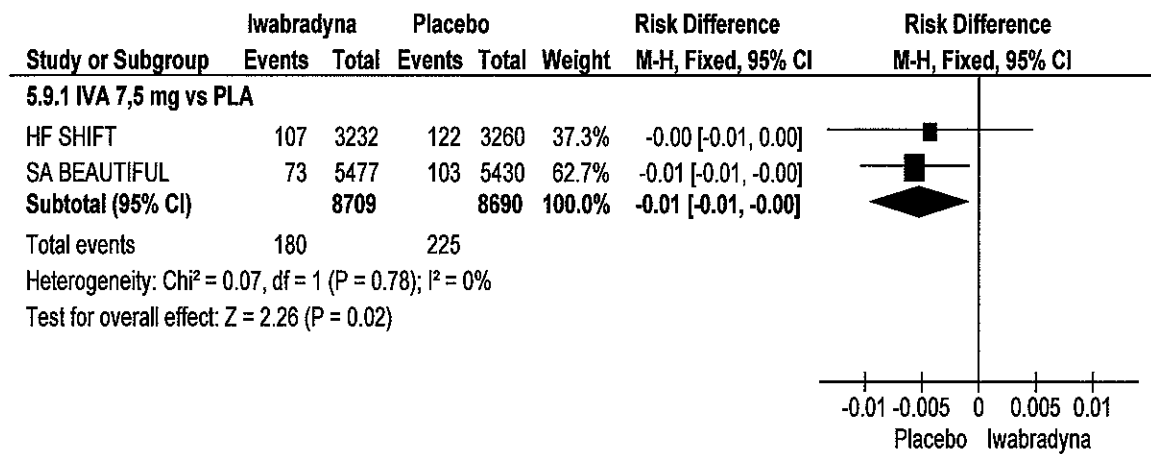
Rysunek 146. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).



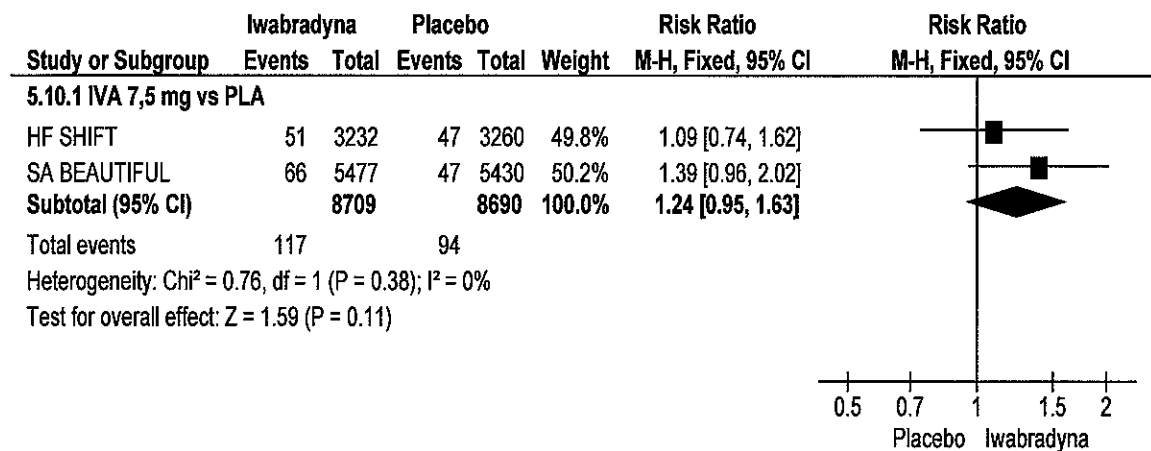
Rysunek 147. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).



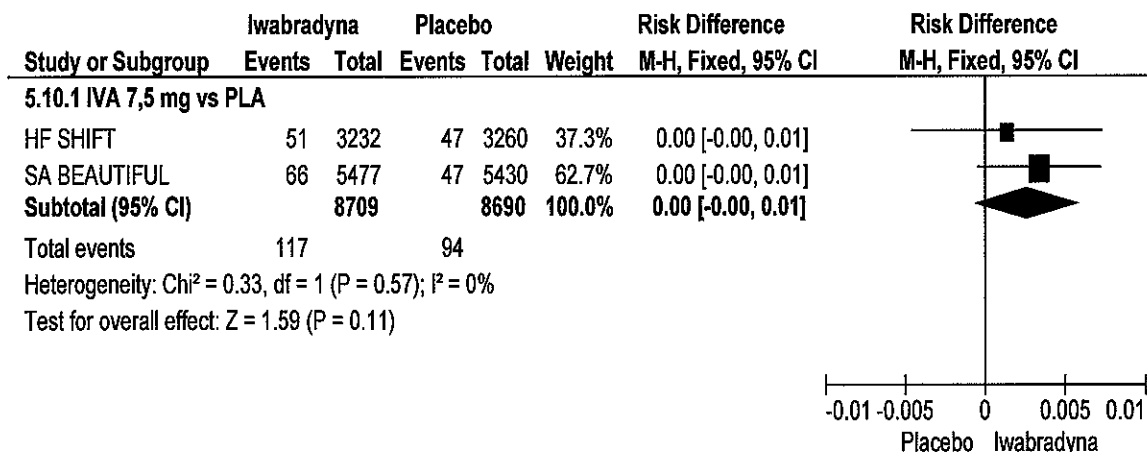
Rysunek 148. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).



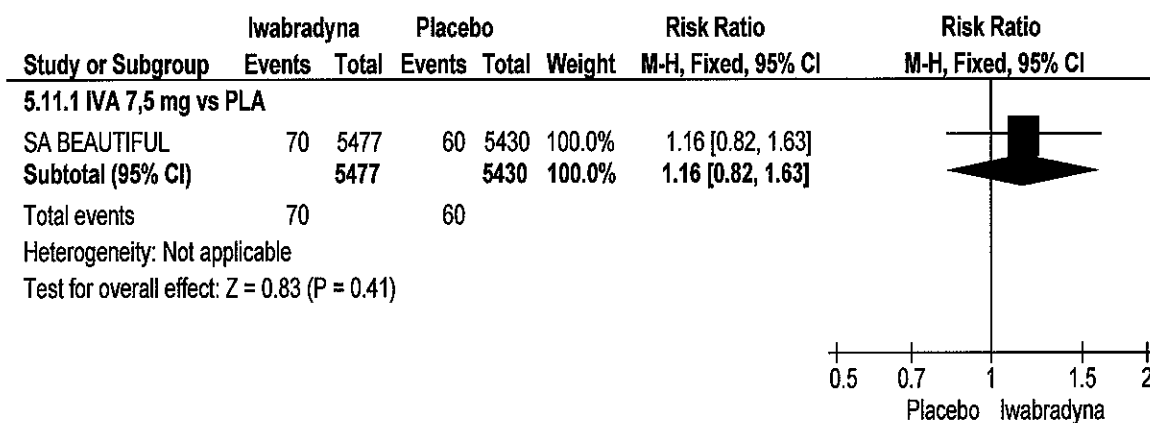
Rysunek 149. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. nerek i dróg moczowych (RR).



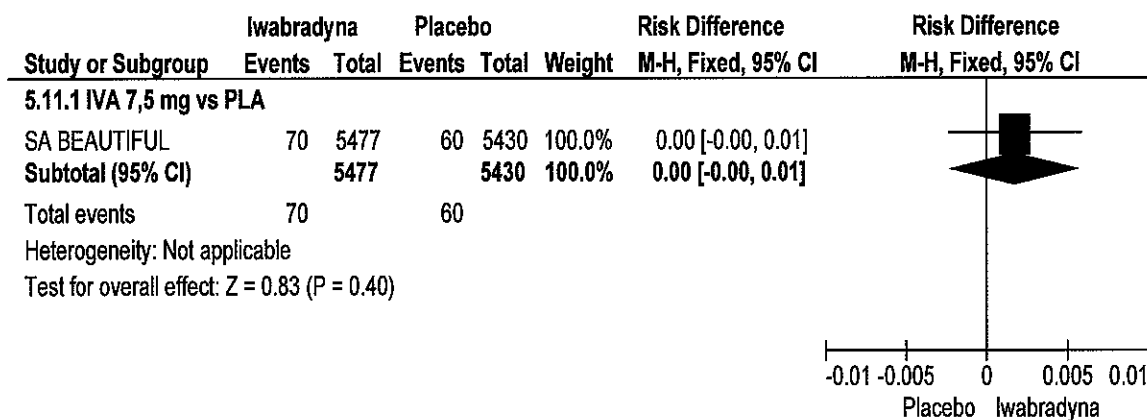
Rysunek 150. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. nerek i dróg moczowych (RD).



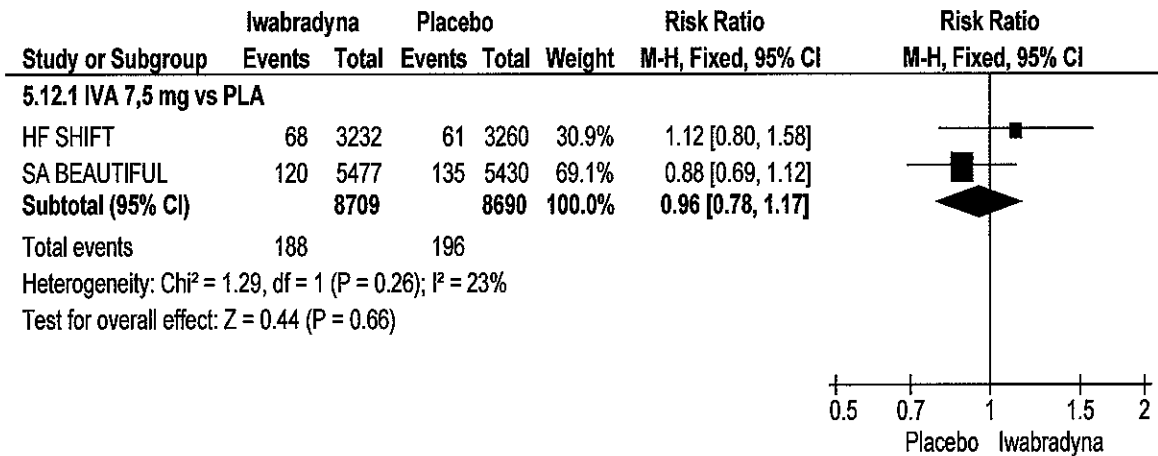
Rysunek 151. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RR).



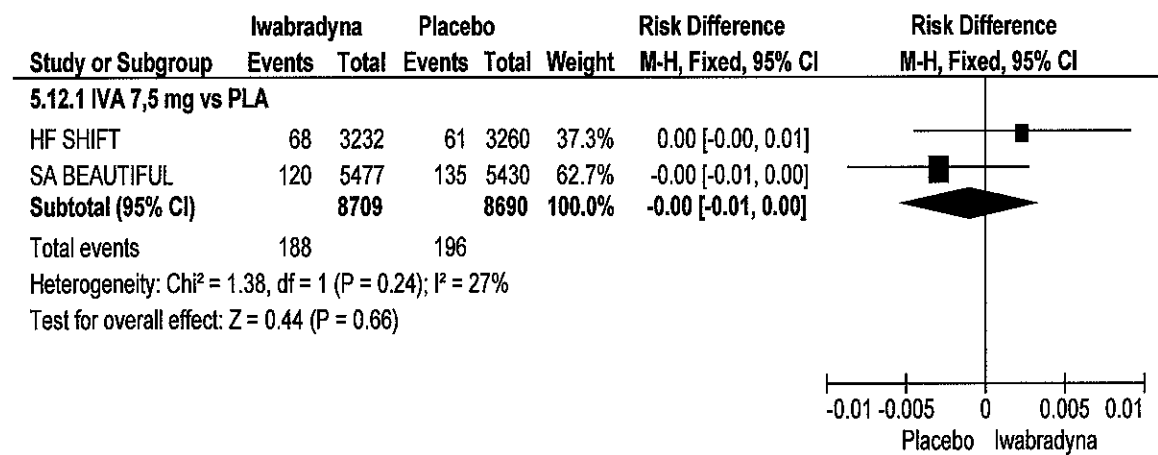
Rysunek 152. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).



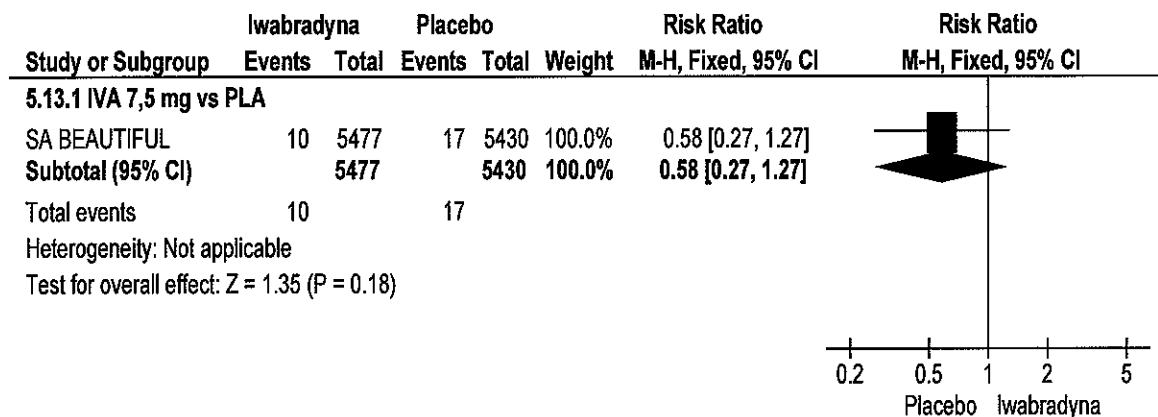
Rysunek 153. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RR).



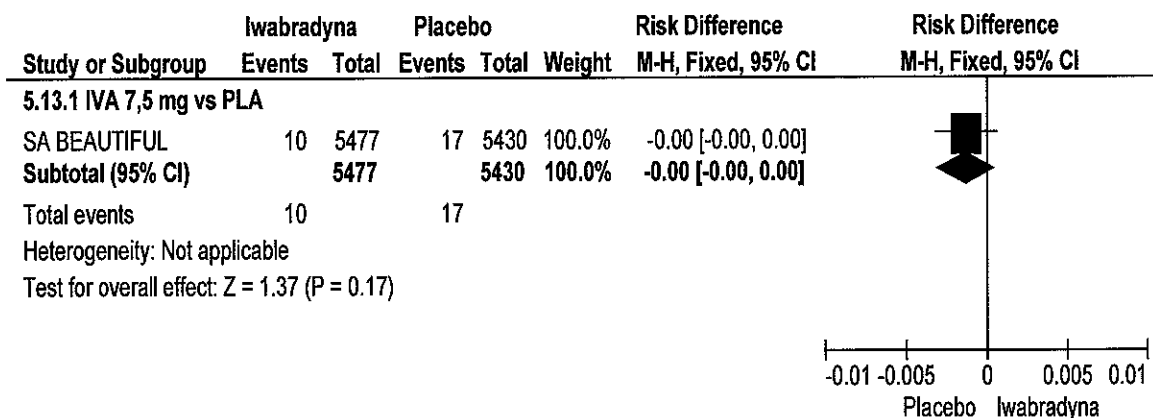
Rysunek 154. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RD).



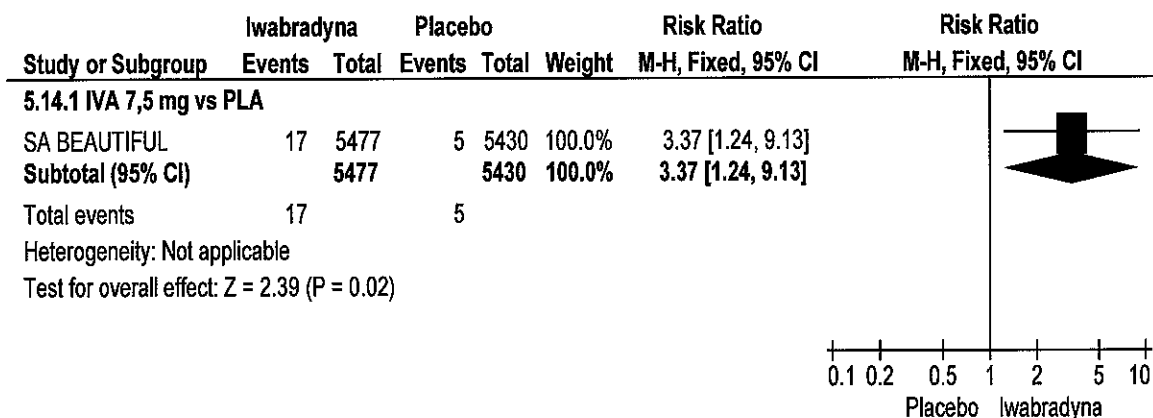
Rysunek 155. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. skóry i tkanki podskórnej (RR).



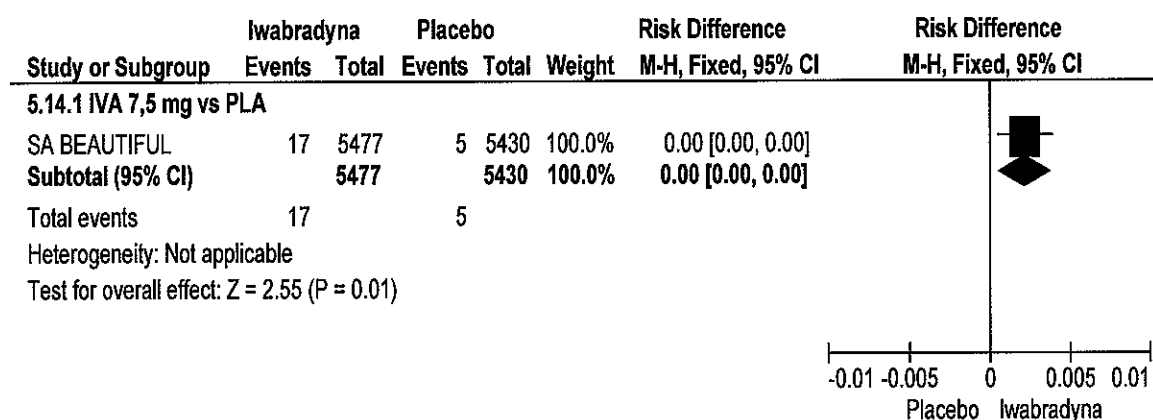
Rysunek 156. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. skóry i tkanki podskórnej (RD).



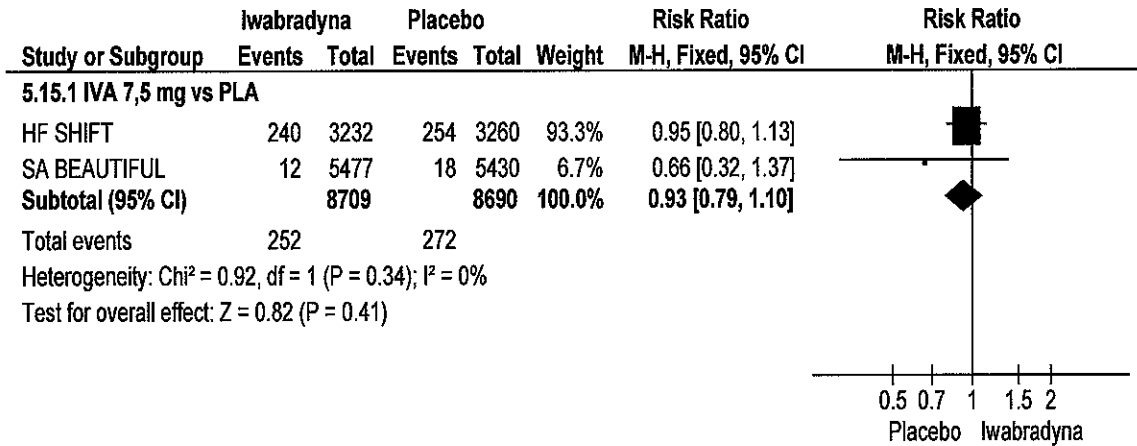
Rysunek 157. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. psychiczne (RR).



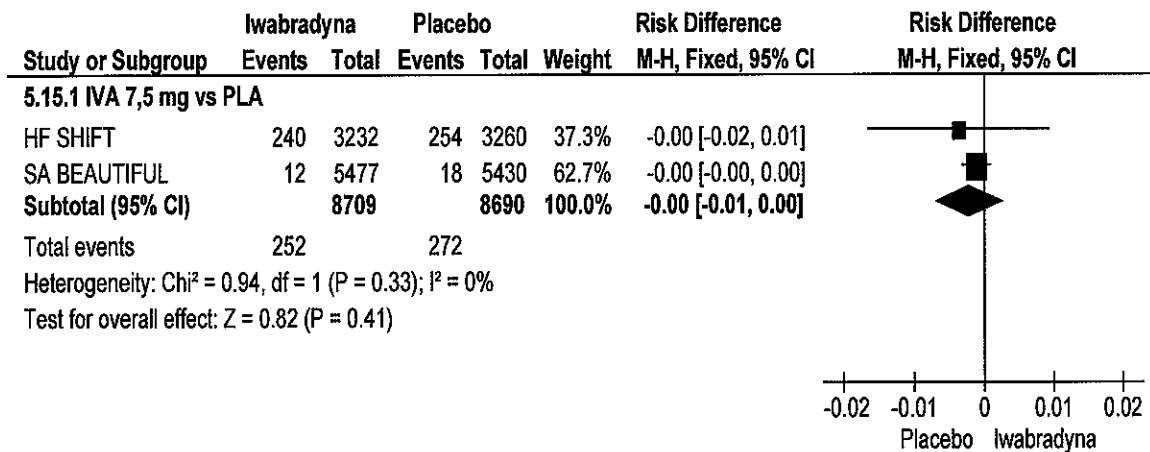
Rysunek 158. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. psychiczne (RD).



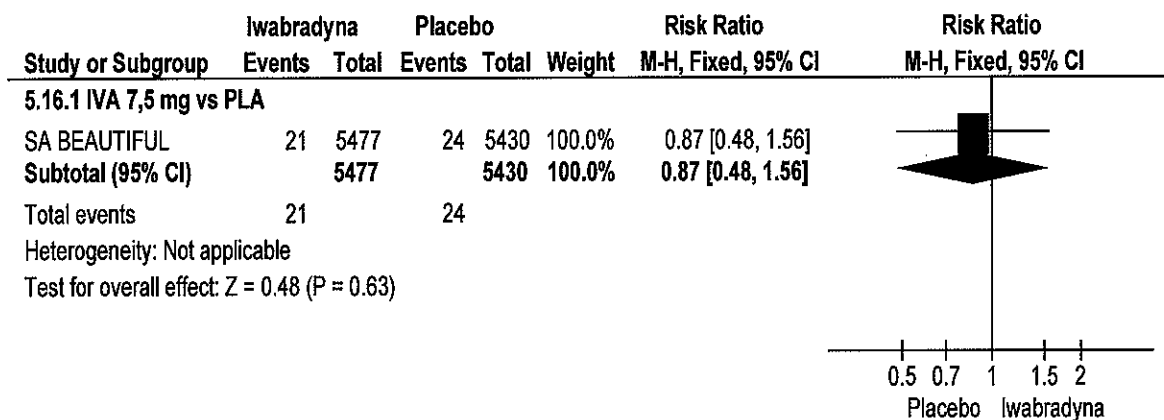
Rysunek 159. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ogólne i stany w miejscu podania (RR).



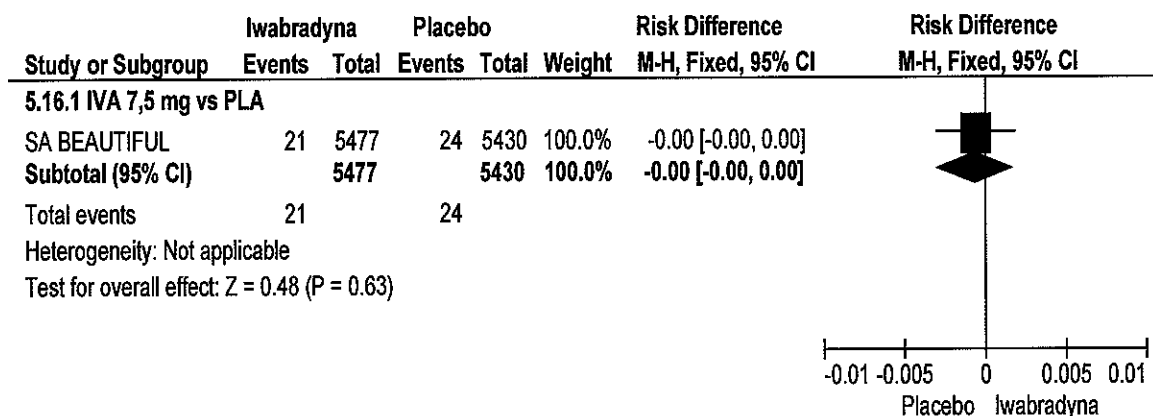
Rysunek 160. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ogólne i stany w miejscu podania (RD).



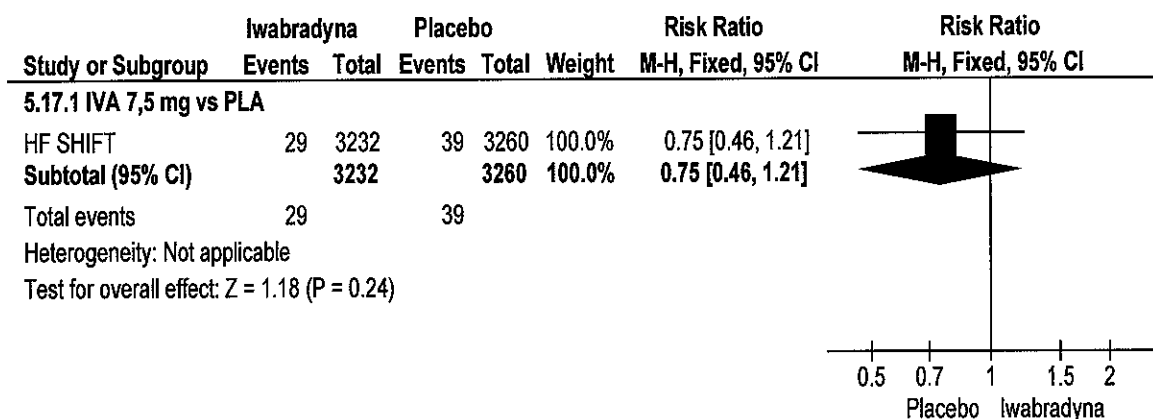
Rysunek 161. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. krwi i układu chłonnego (RR).



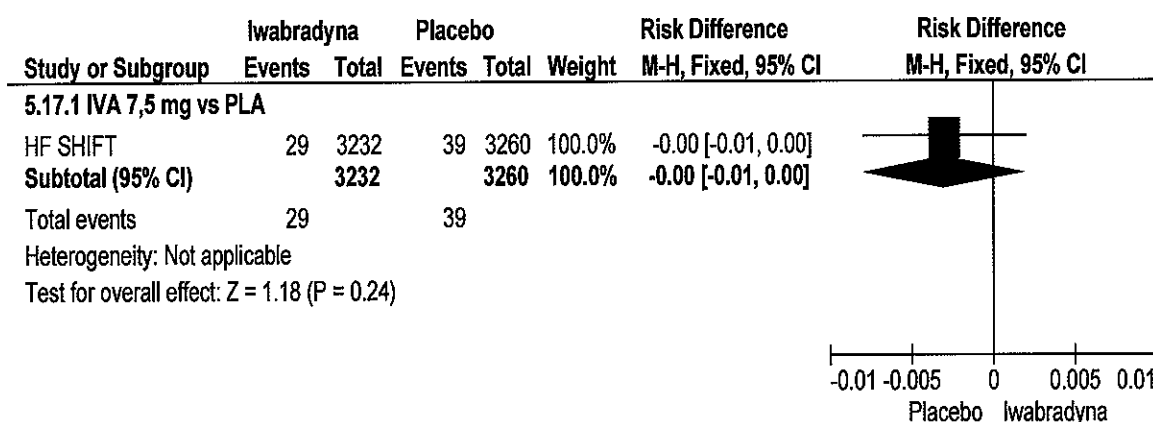
Rysunek 162. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. krwi i układu chłonnego (RD).



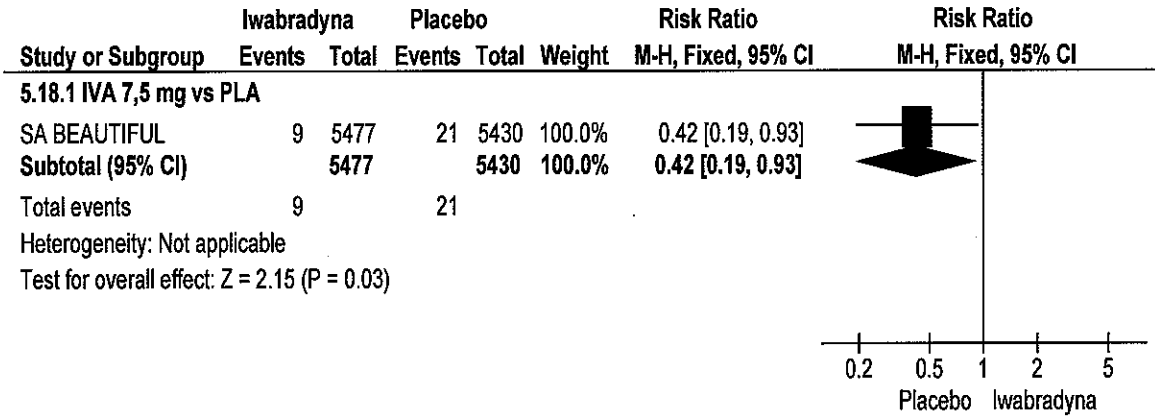
Rysunek 163. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. wątroby i dróg żółciowych (RR).



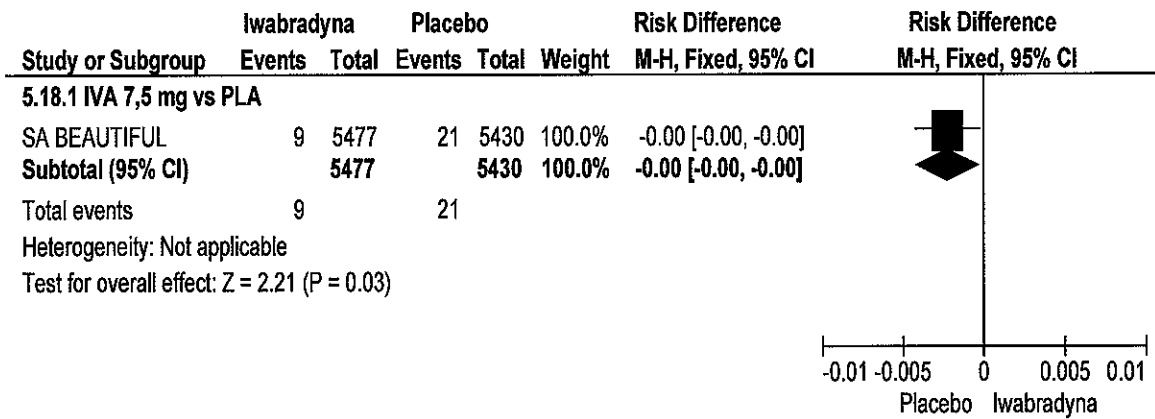
Rysunek 164. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. wątroby i dróg żółciowych (RD).



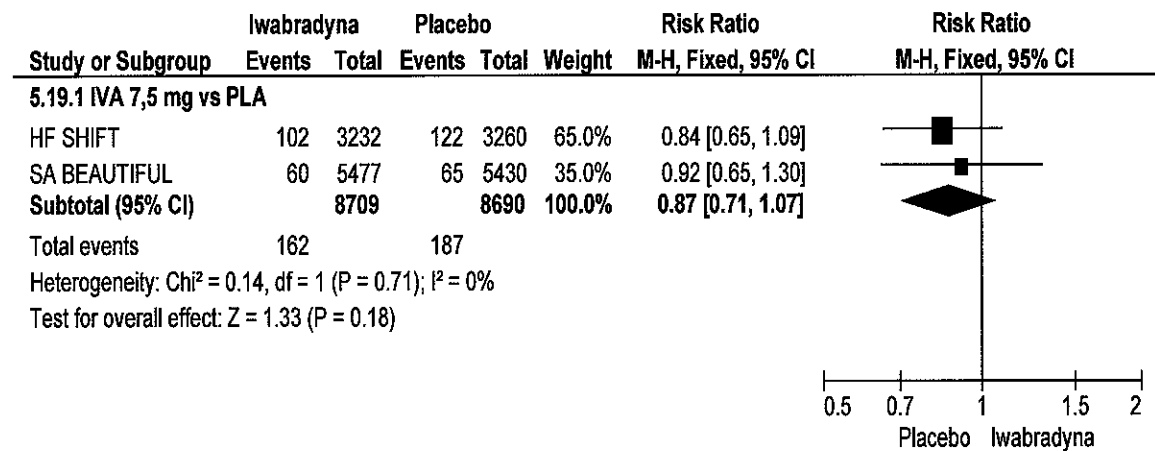
Rysunek 165. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. układu rozrodczego i pier-si (RR).



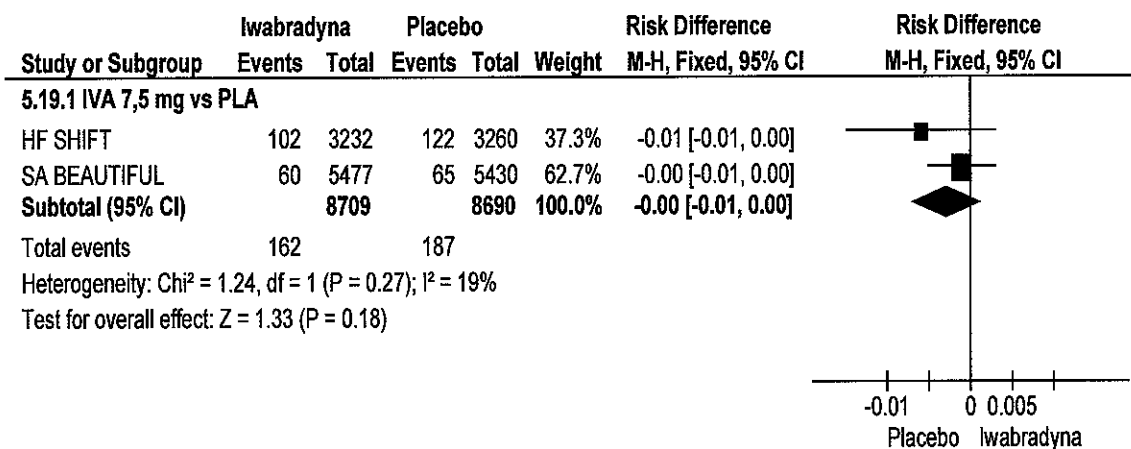
Rysunek 166. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zab. układu rozrodczego i pier-si (RD).



Rysunek 167. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężkie zabiegi i procedury medyczne (RR).

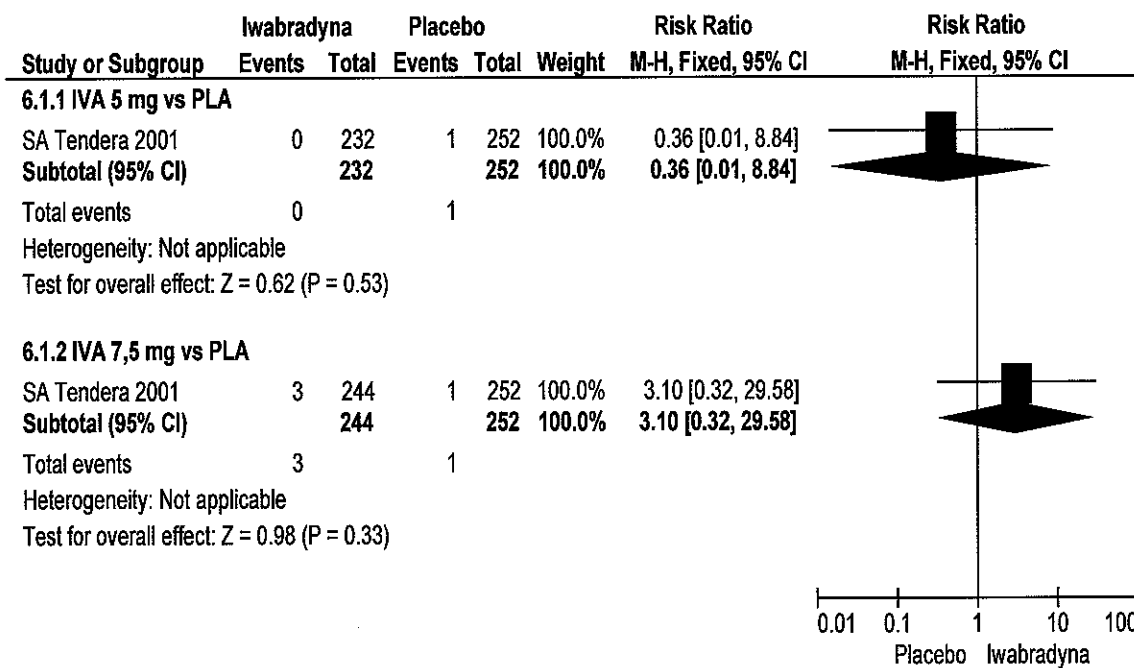


Rysunek 168. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zabiegi i procedury medyczne (RD).

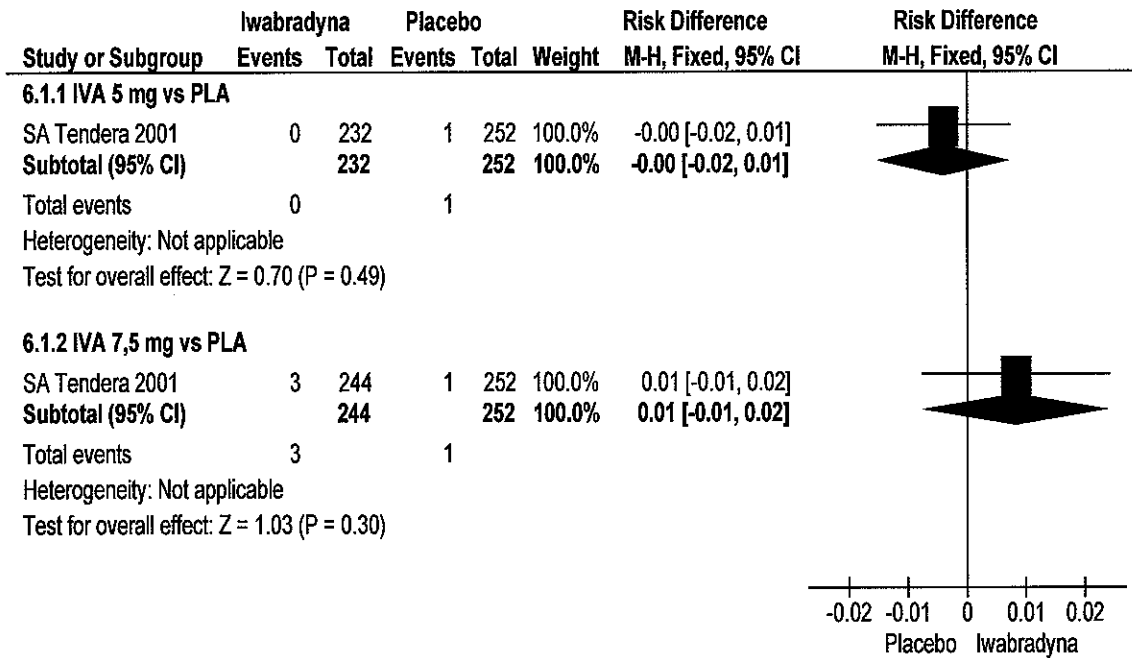


11.5.1.6 Poszczególne ciężkie ZN

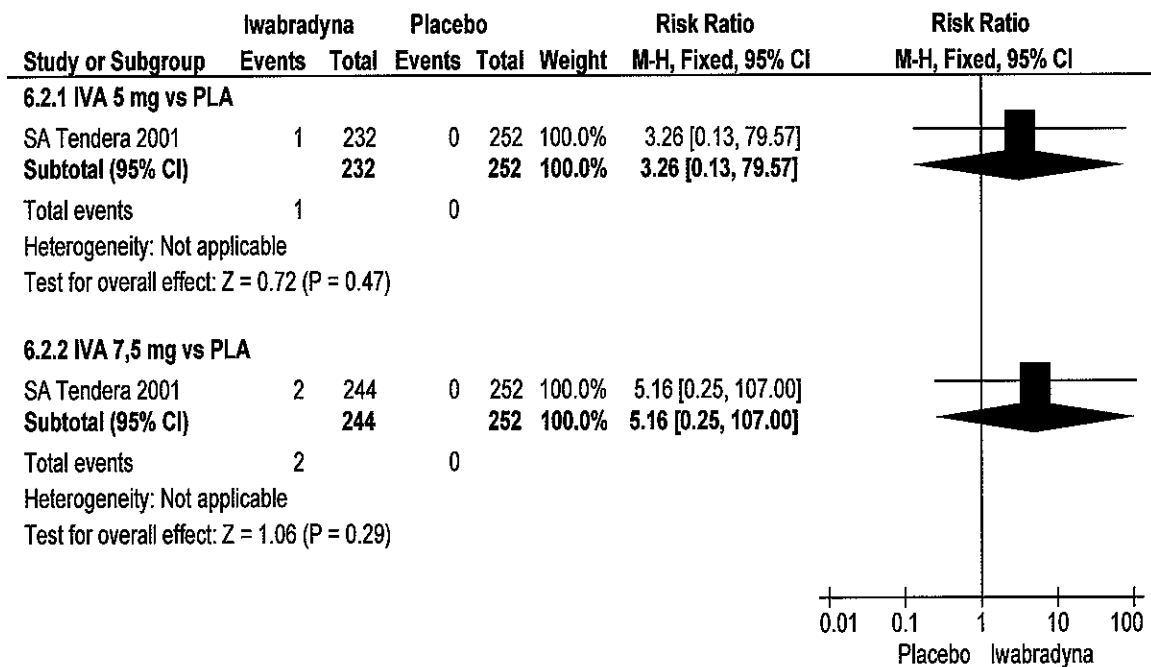
Rysunek 169. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężka niestabilna dławica piersiowa (RR).



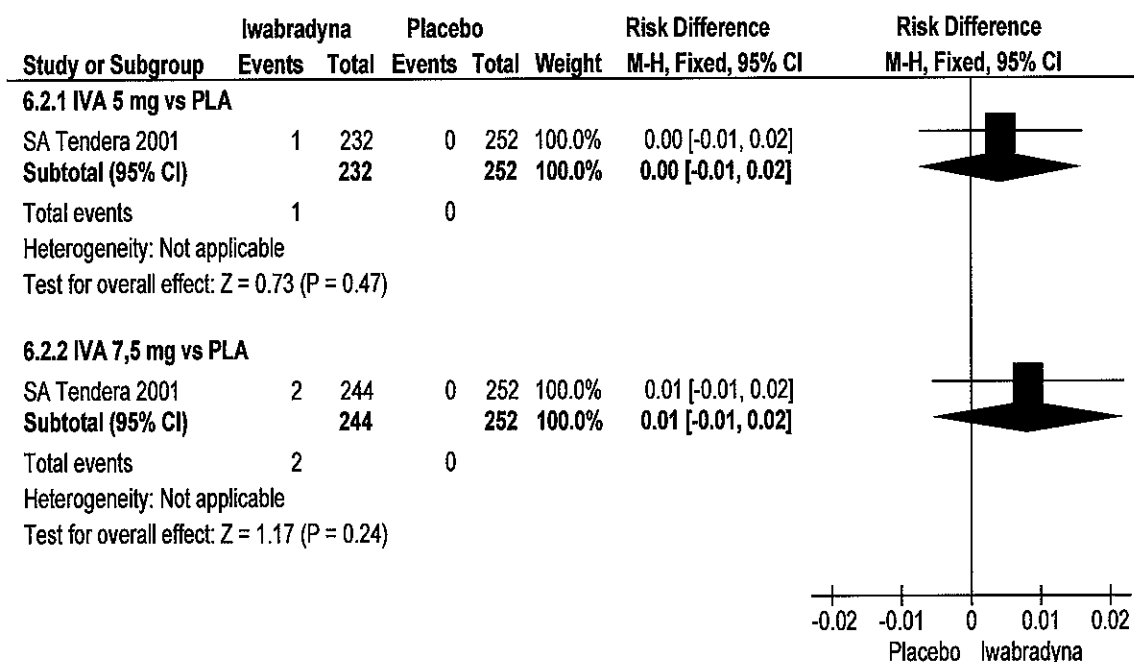
Rysunek 170. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężka niestabilna dławica piersiowa (RD).



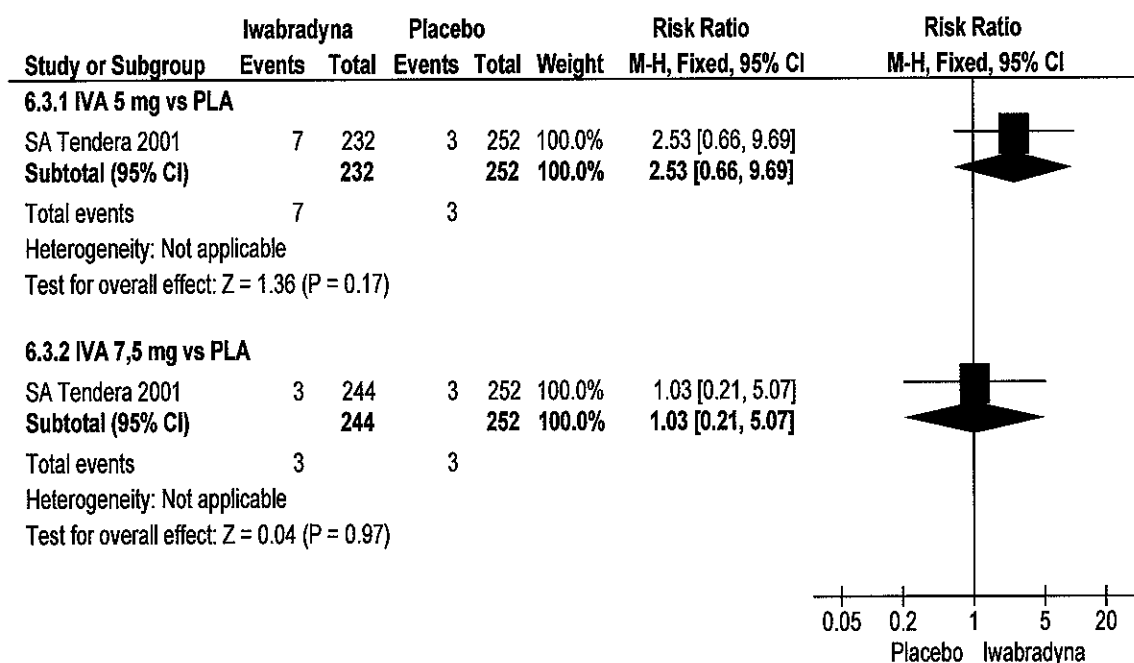
Rysunek 171. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo - ciężki zawał mięśnia sercowego (RR).



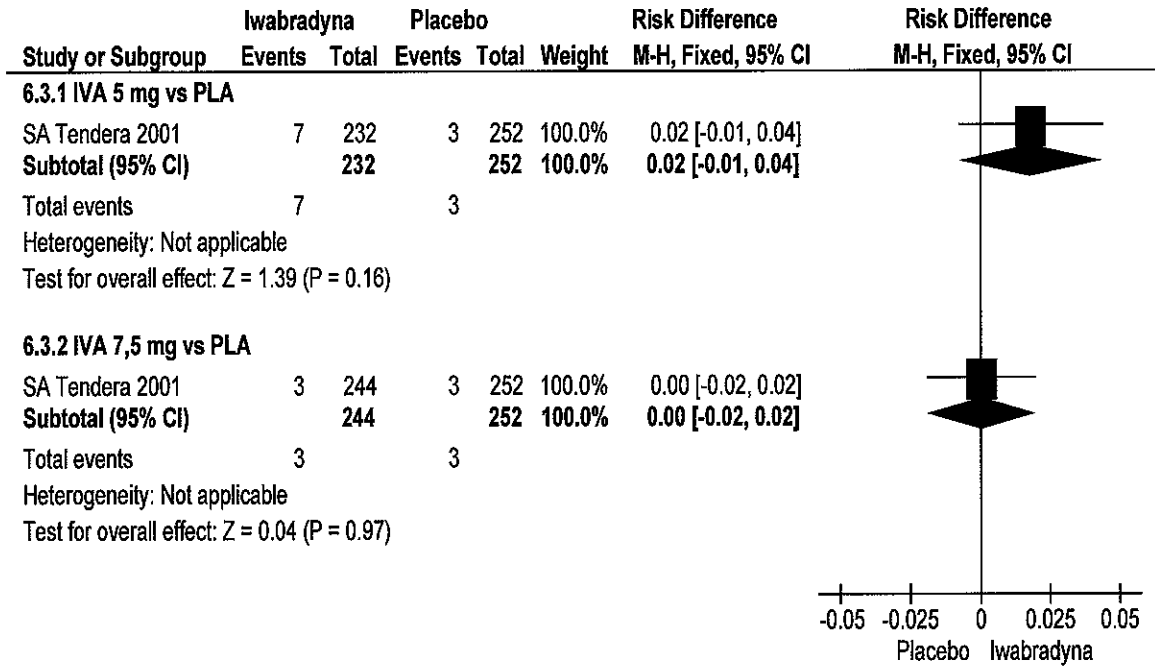
Rysunek 172. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki zawał mięśnia sercowego (RD).



Rysunek 173. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki arteriogram naczyń wieńcowych (RR).



Rysunek 174. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki arteriogram naczyń wieńcowych (RD).



11.5.2 Iwabradyna vs atenolol

Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol – zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczba- ność popu- lacji, N	ZN łącz- nie, n (%)	ZN powo- dują- ce przerwa- nie, n (%)	Zab. serca powodują- ce przerw. lecze- nia, n (%)	Objawy związane ze wzrostem po- wodujące przerw. leczenia, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	Zab. oka, n (%)	Zab. naczy- niowe, n (%)	Zab. serca, n (%)	Objawy związane ze wzrostem, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs atenolol										
Tardif 2005										
IVA 7,5 mg	315	bd	28 (9)	bd	2 (1)	bd	bd	bd	bd	bd
atenolol 100 mg	307	bd	17 (6)	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs atenolol										
Tardif 2005										
IVA 10 mg	317	bd	31 (10)	bd	3 (1)	bd	bd	bd	bd	bd
atenolol 100 mg	307	bd	17 (6)	bd	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
Littler 2002										
IVA 10 mg	212	173 (82)	28 (13)	14 (7)	8 (4)	67 (32)	107 (50)	38 (18)	59 (28)	94 (44)
atenolol 100 mg	104*	73 (70)	12 (12)	3 (3)	2 (2)	35 (34)	26 (25)	9 (9)	28 (27)	15 (14)

IVA – iwabradyna; *2 z 106 randomizowanych chorych zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa ze względu na nie przyjmowanie lub prawdopodobne nie przyjmowanie leku.

Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol – zdarzenia niepożądane cd.

Badanie, grupa	Liczba- ność popu- lacji, N	Fosfeny, n (%)	Bradykardia zatokowa, n (%)	Niedociśnienie, n (%)	Ból głowy, n (%)	Grypa, n (%)	Niekontrolowane ciśnienie krwi, n (%)	Niedokrwienie mięśnia serco- wego, n (%)	Obrzęk kończyn dolnych, n (%)
Iwabradyna 5 mg vs atenolol									
Parakh 2012									
IVA 5 mg	48	2 (4)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
atenolol 50 mg	48	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 7,5 mg vs atenolol									

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Fosfeny, n (%)	Bradykardia zatokowa, n (%)	Niedociśnienie, n (%)	Ból głowy, n (%)	Grypa, n (%)	Niekontrolowane ciśnienie krwi, n (%)	Niedokrwienie mięśnia sercowego, n (%)	Obrzęk kończyn dolnych, n (%)
Tardif 2005									
IVA 7,5 mg	315	bd	7 (2)	bd	8 (3)	bd	bd	bd	bd
atenolol 100 mg	307	bd	13 (4)	bd	5 (2)	bd	bd	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs atenolol									
Tardif 2005									
IVA 10 mg	317	bd	17 (5)	bd	15 (5)	bd	bd	bd	bd
atenolol 100 mg	307	bd	13 (4)	bd	5 (2)	bd	bd	bd	bd
Littler 2002									
IVA 10 mg	212	bd	24 (11)	17 (8)	16 (8)	14 (7)	12 (6)	10 (5)	9 (4)
atenolol 100 mg	104*	bd	8 (8)	0 (0)	6 (6)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)

IVA - iwabradyna; # zdarzenia niepożądane związane z bradykardią; *2 ze 106 randomizowanych chorych zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa ze względu na nieprzyjmowanie lub prawdopodobne nie przyjmowanie leku.

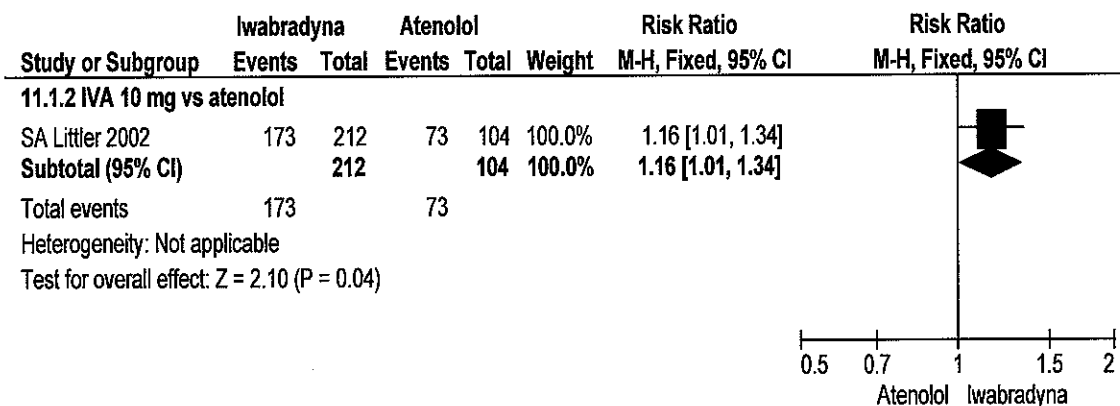
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa - zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol - ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	Zgony, n (%)	Poważne objawy związane ze wzrokiem, n (%)	Ciężkie objawy związane ze wzrokiem, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs atenolol				
Tardif 2005				
IVA 7,5 mg	315	2 (1)	bd	bd
atenolol 100 mg	307	1 (1)	bd	bd
Iwabradyna 10 mg vs atenolol				
Tardif 2005				
IVA 10 mg	317	3 (1)	bd	bd
atenolol 100 mg	307	1 (1)	bd	bd
Littler 2002				
IVA 10 mg	212	bd	6 (3)	0 (0)
atenolol 100 mg	104*	bd	1 (1)	0 (0)

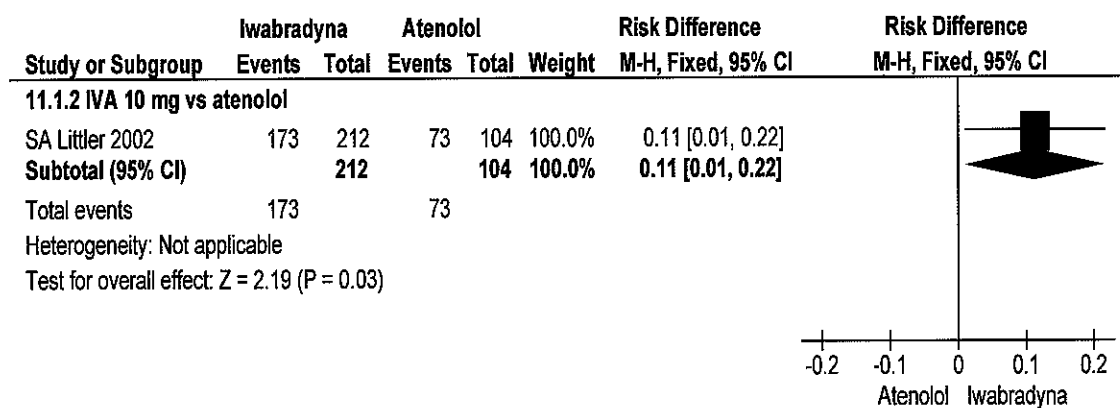
IVA - iwabradyna; *2 z 106 randomizowanych chorych zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa ze względu na nieprzyjmowanie lub prawdopodobne nie przyjmowanie

11.5.2.1 ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia

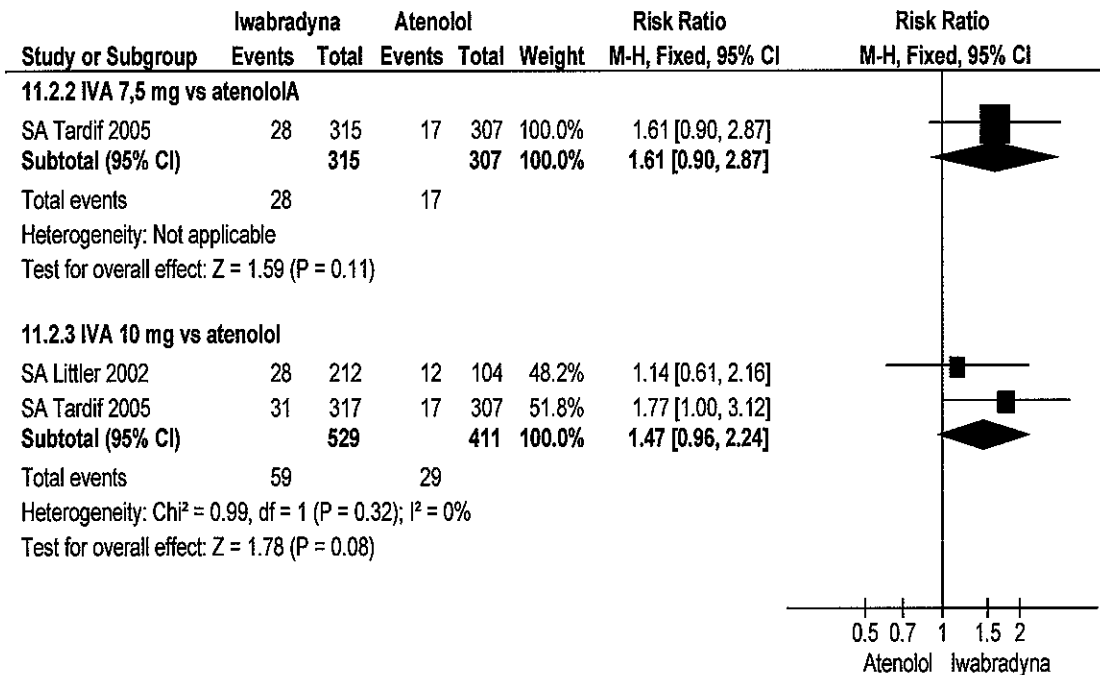
Rysunek 175. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN łącznie (RR).



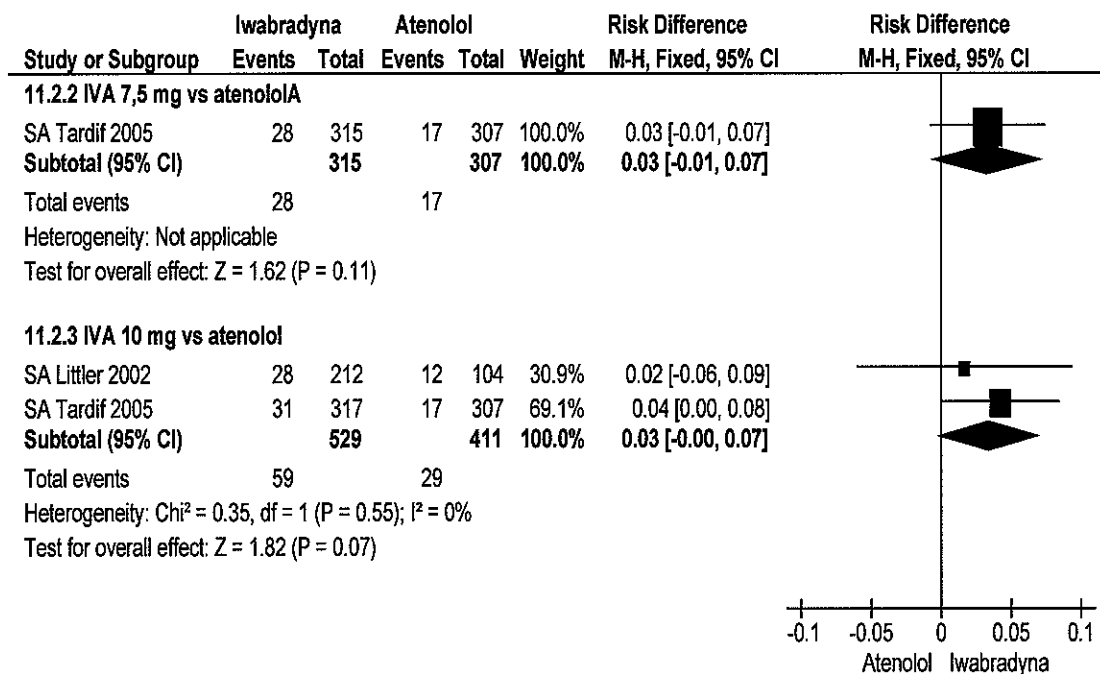
Rysunek 176. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN łącznie (RD).



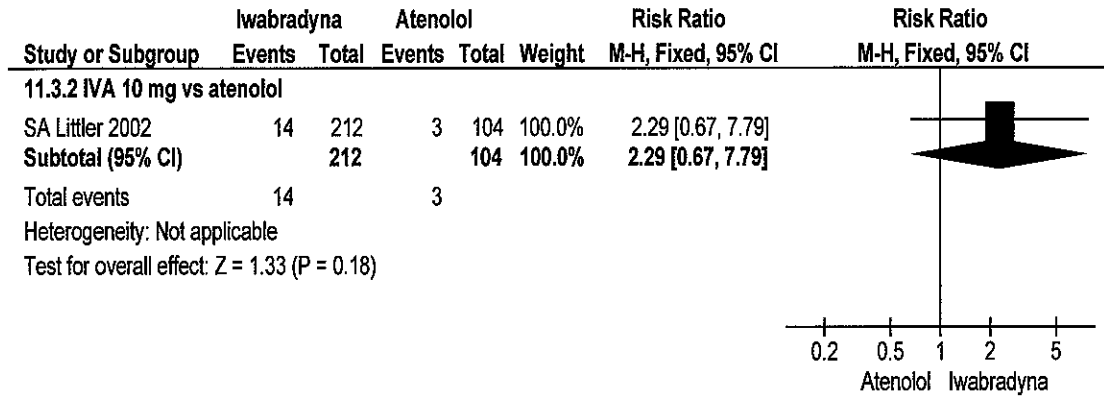
Rysunek 177. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



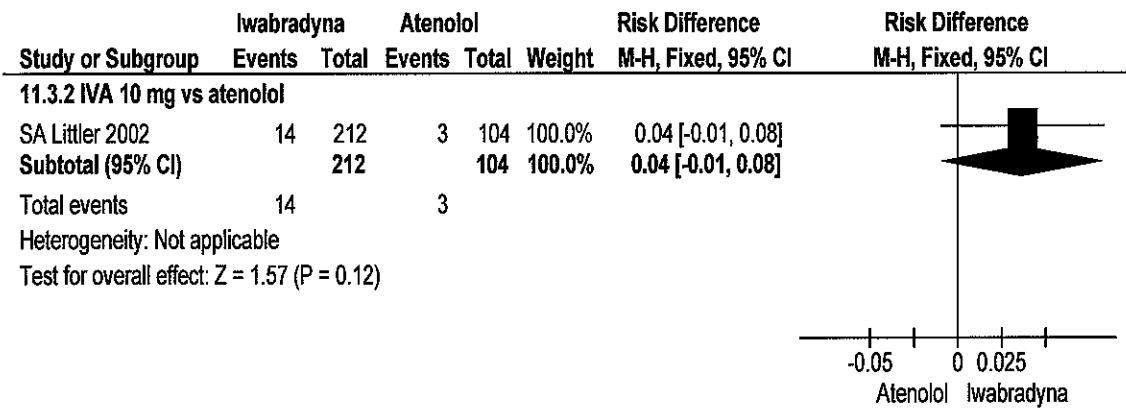
Rysunek 178. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



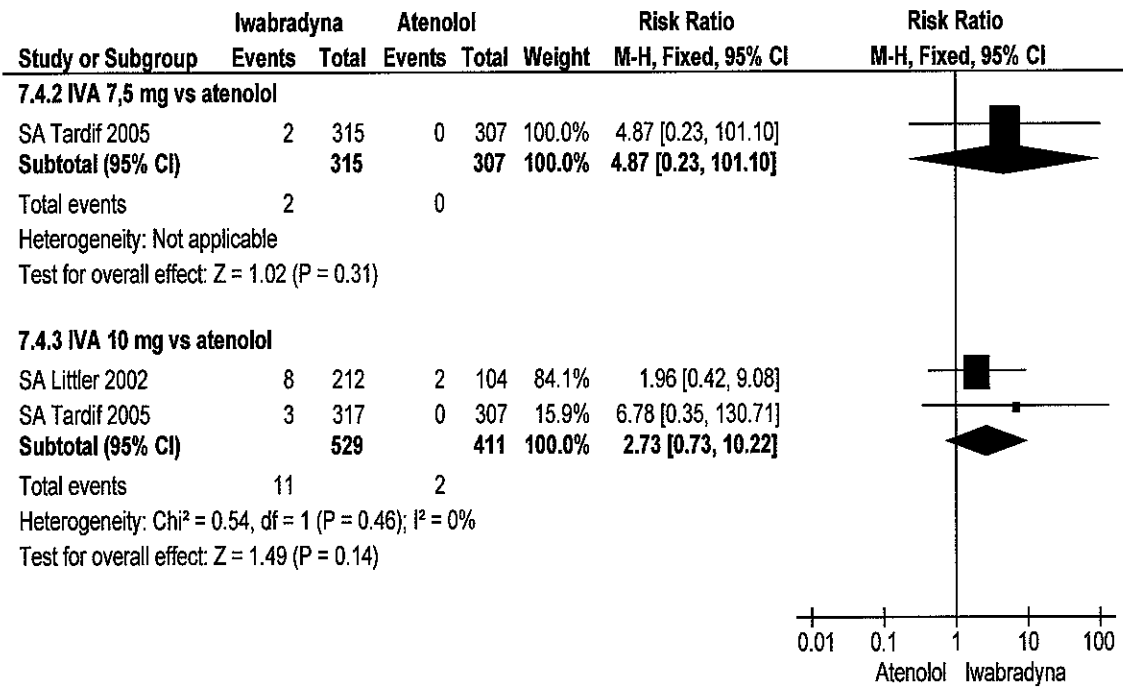
Rysunek 179. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca powodujące przerwanie leczenia (RR).



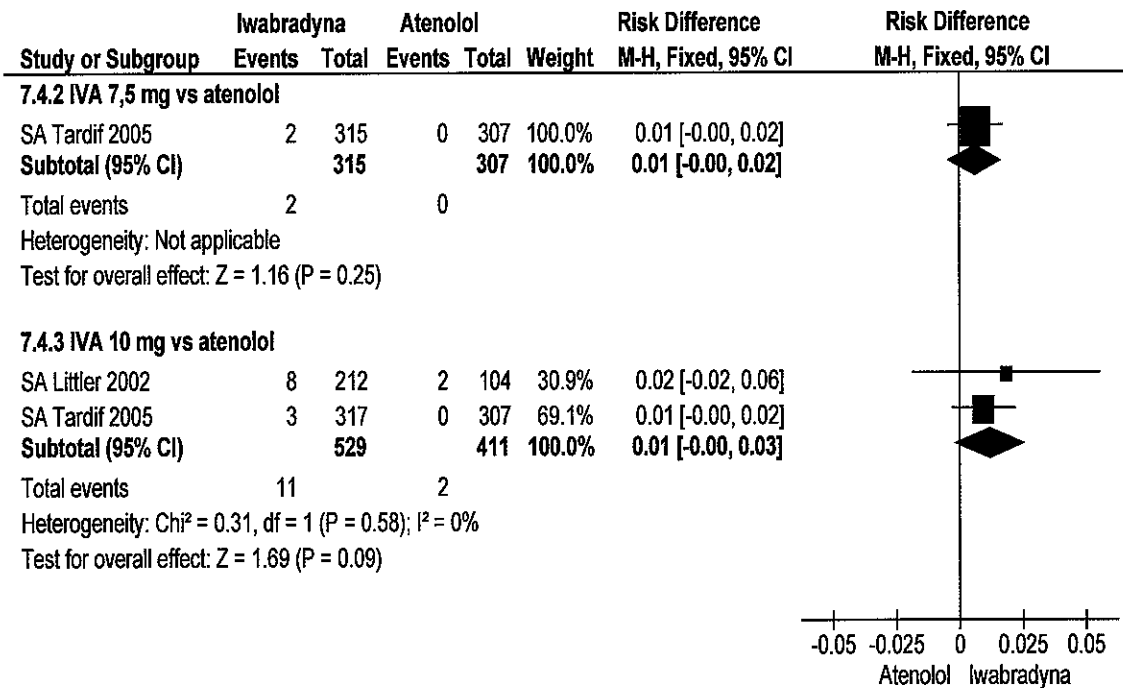
Rysunek 180. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca powodujące przerwanie leczenia (RD).



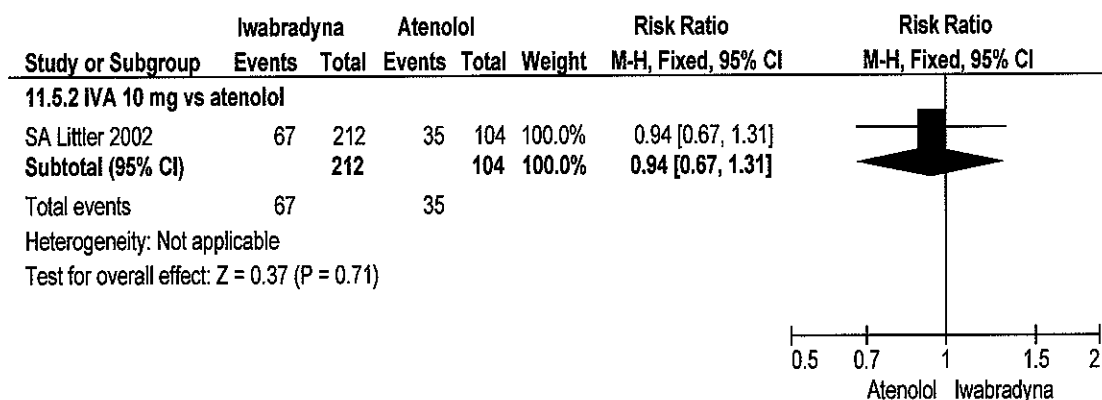
Rysunek 181. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).



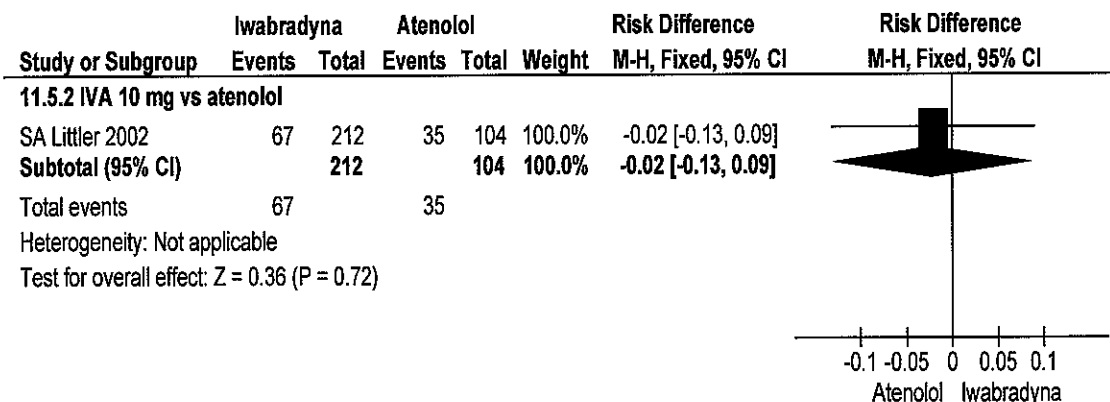
Rysunek 182. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).



Rysunek 183. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN związane z leczeniem (RR).

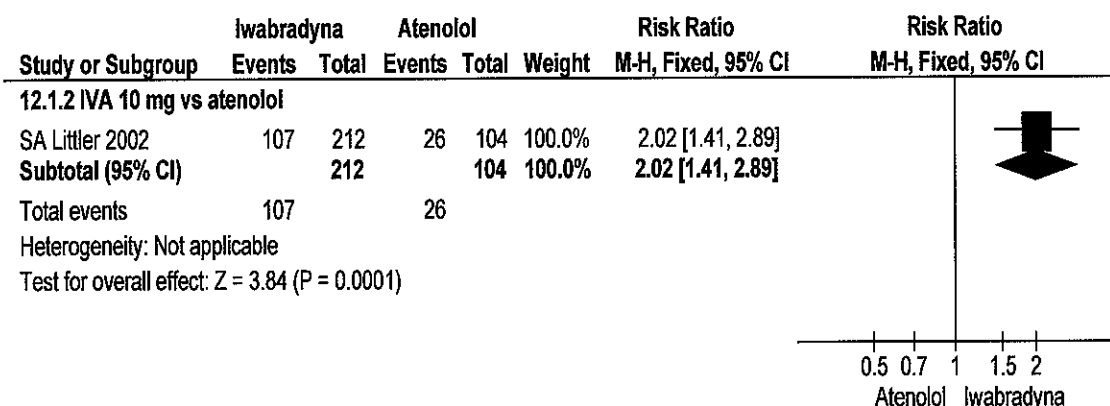


Rysunek 184. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN związane z leczeniem (RD).

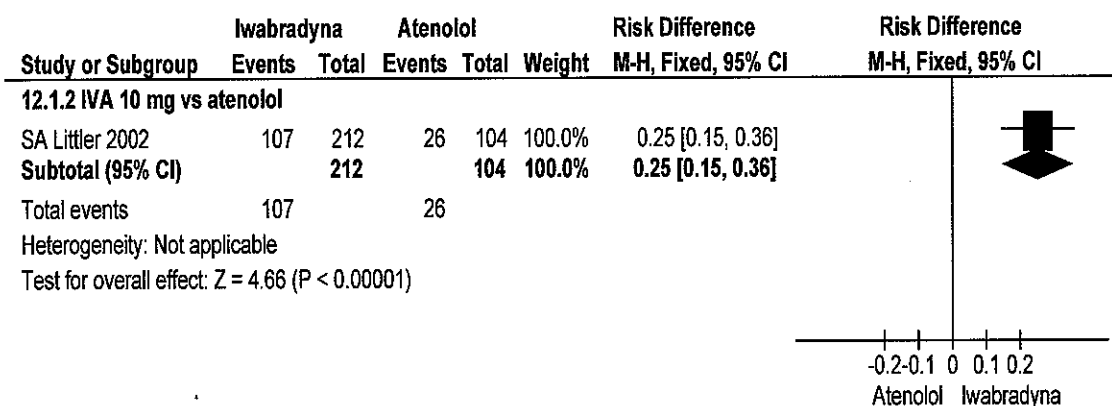


11.5.2.2 ZN z poszczególnych układów

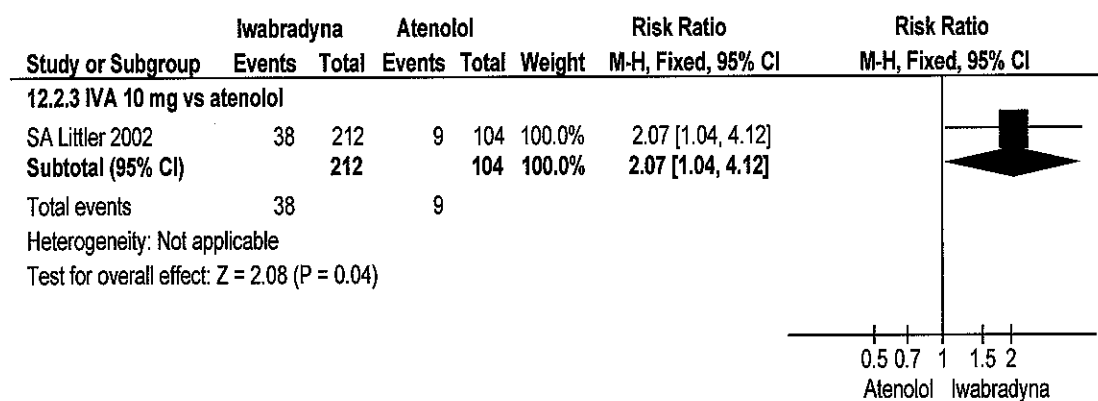
Rysunek 185. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. oka (RR).



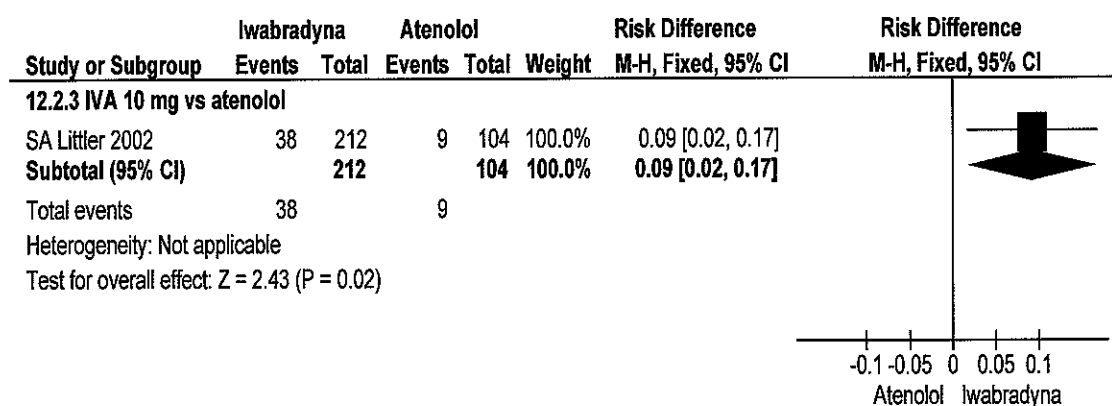
Rysunek 186. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. oka (RD).



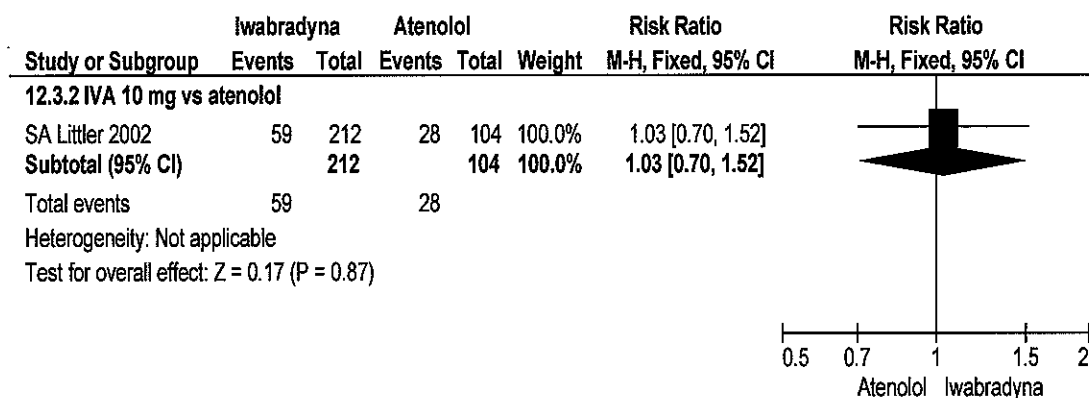
Rysunek 187. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. naczyniowe (RR).



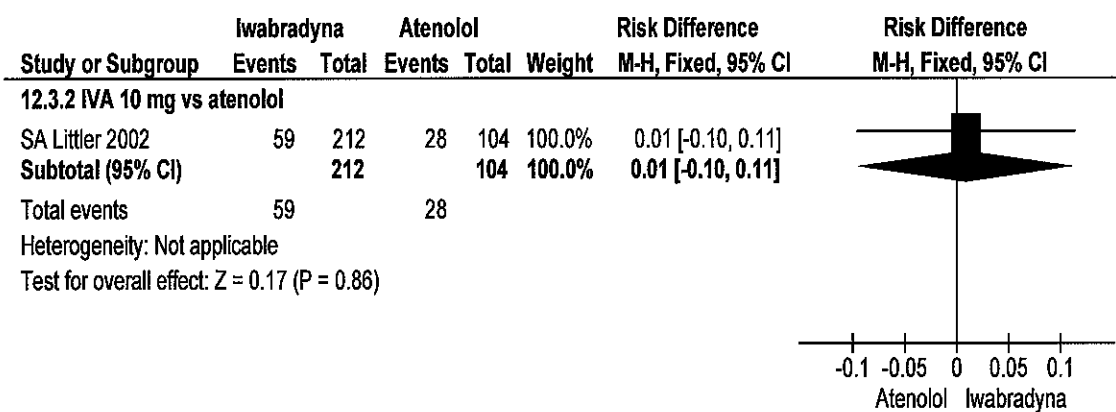
Rysunek 188. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. naczyniowe (RD).



Rysunek 189. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca (RR).

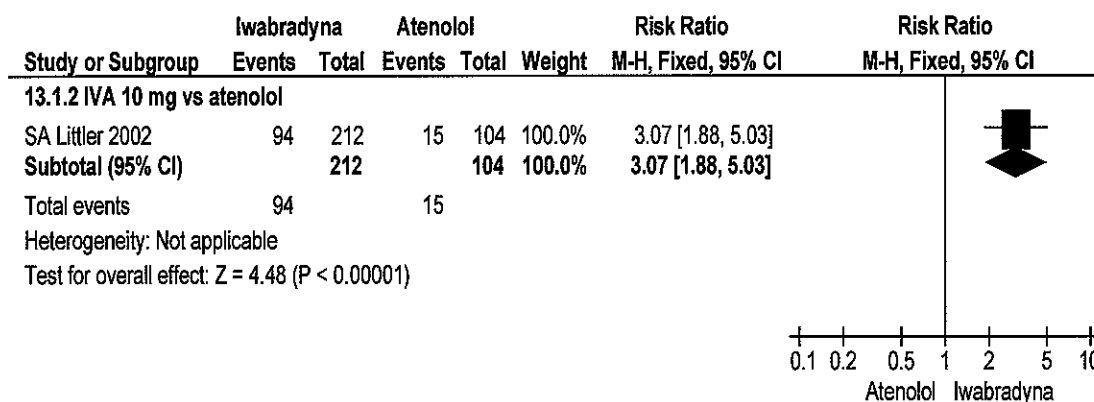


Rysunek 190. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca (RD).

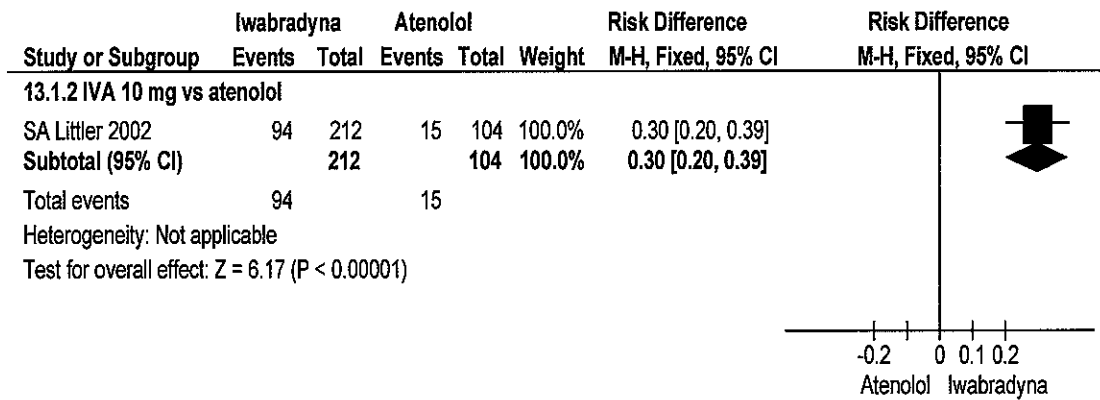


11.5.2.3 Poszczególne ZN

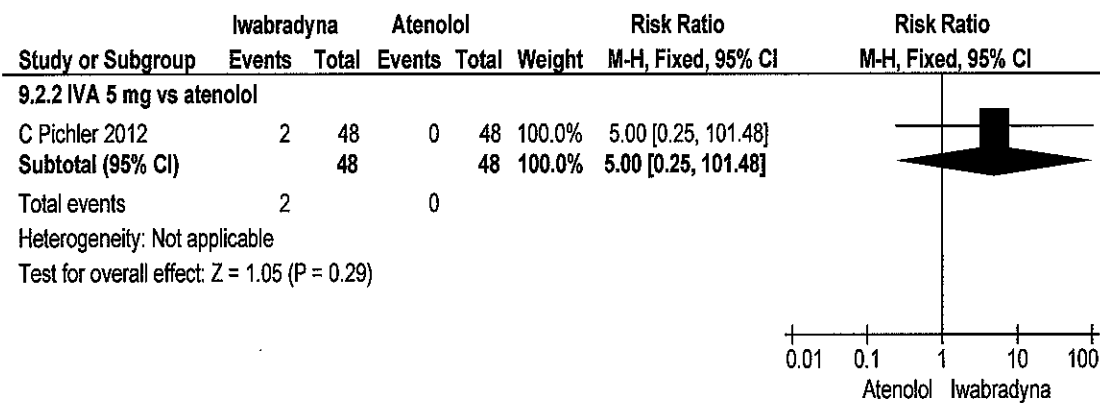
Rysunek 191. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem (RR).



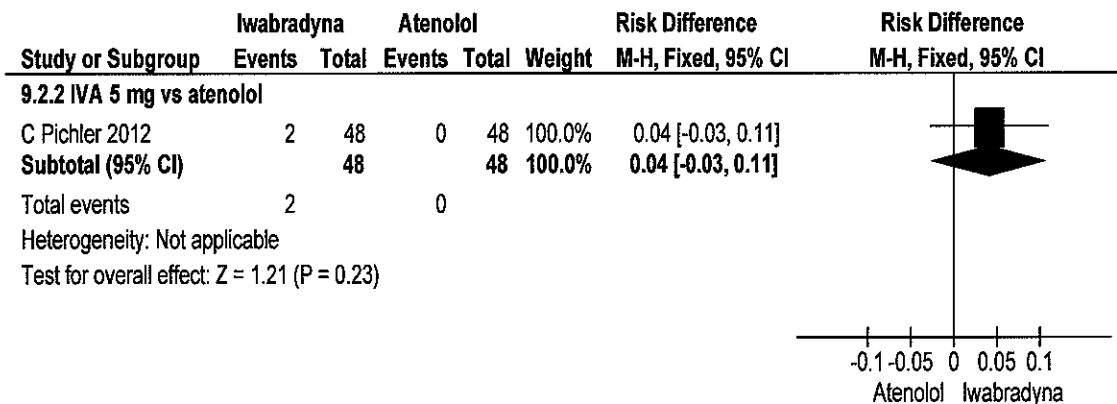
Rysunek 192. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem (RD).



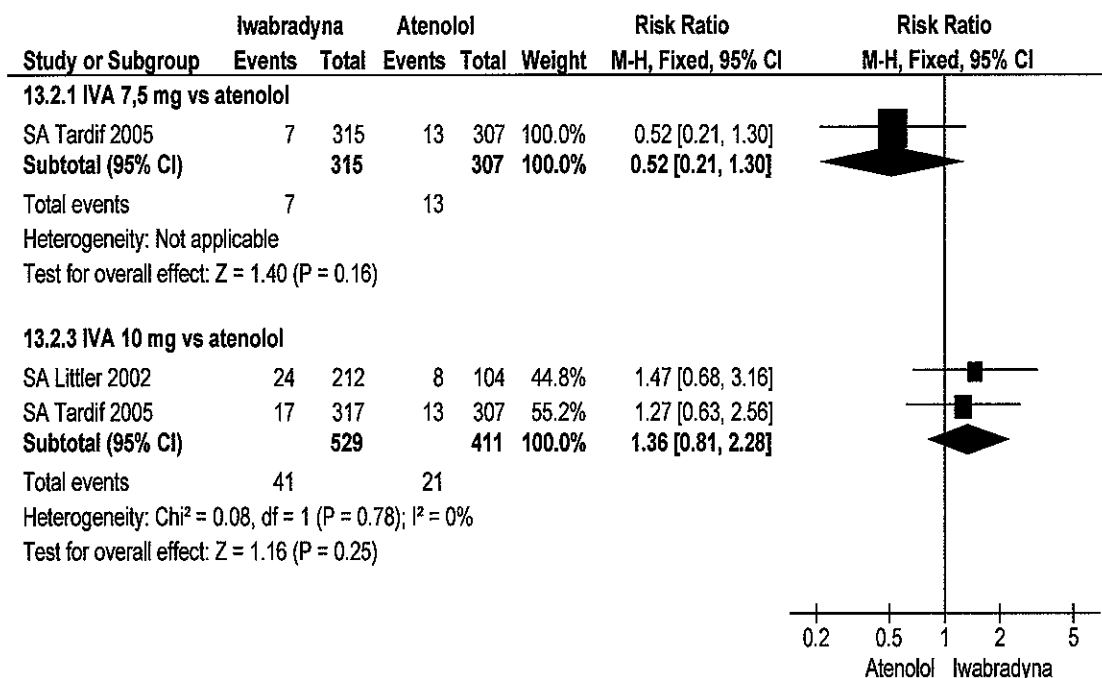
Rysunek 193. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – fosfeny (RR).



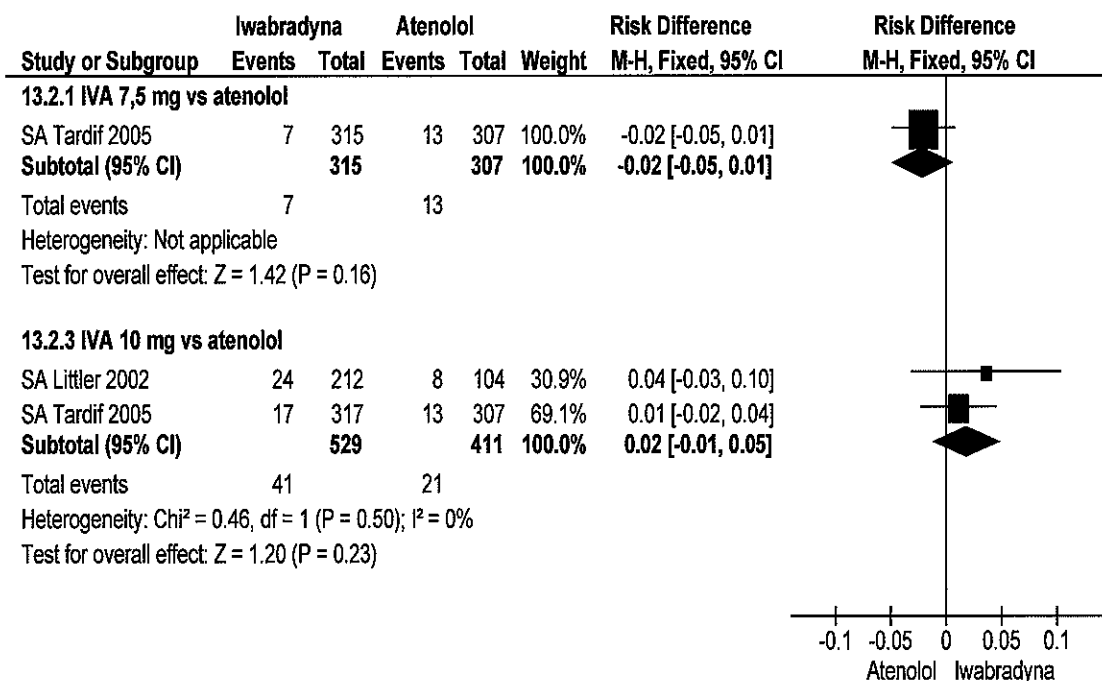
Rysunek 194. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – fosfeny (RD).



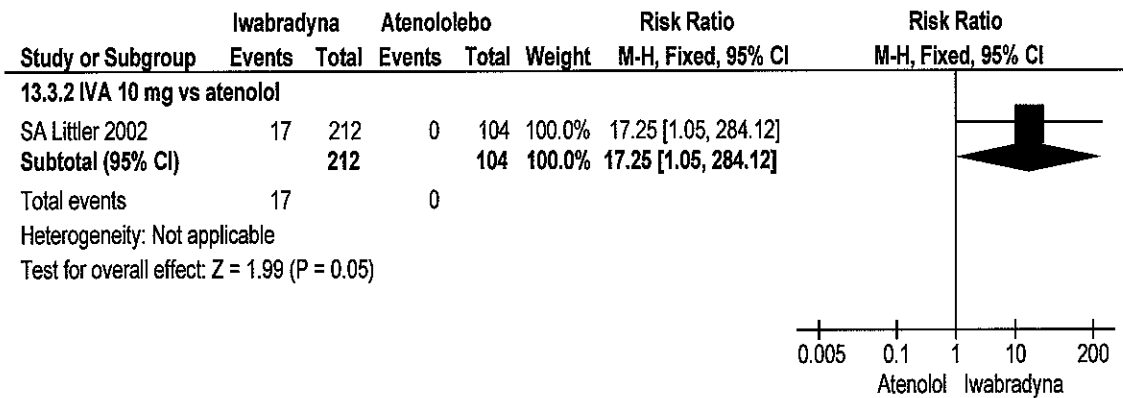
Rysunek 195. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – bradykardia zatokowa (RR).



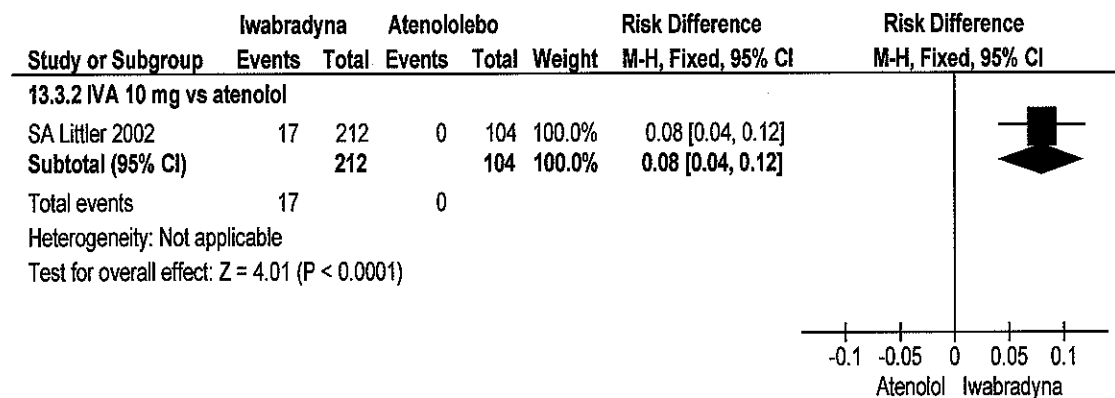
Rysunek 196. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – bradykardia zatokowa (RD).



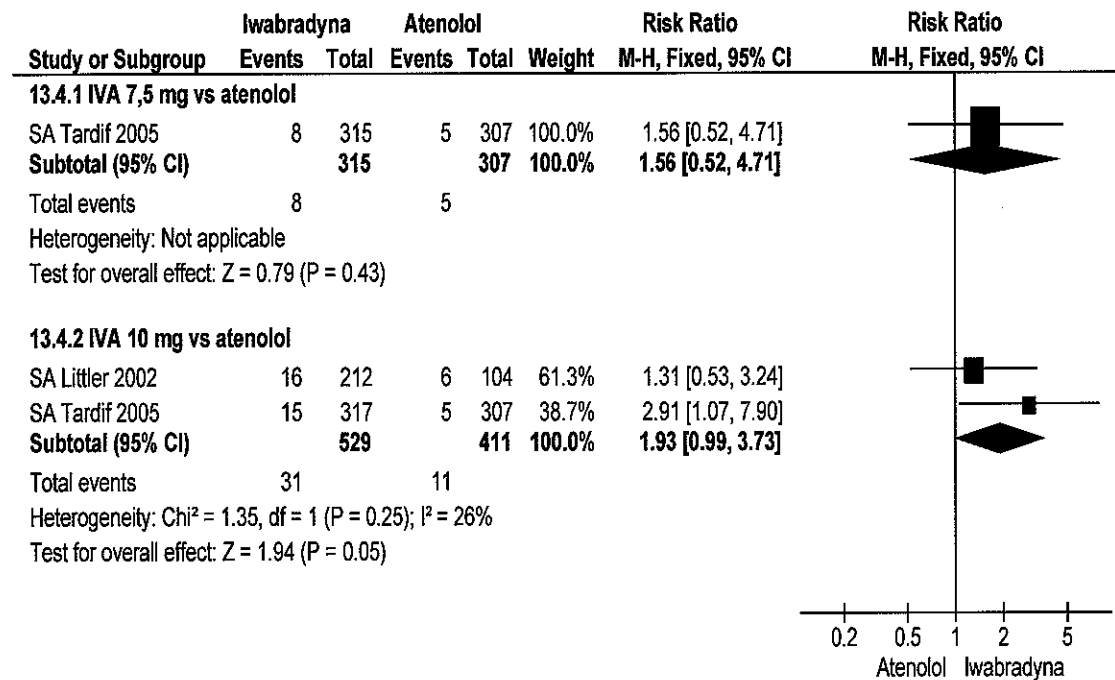
Rysunek 197. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedociśnienie (RR).



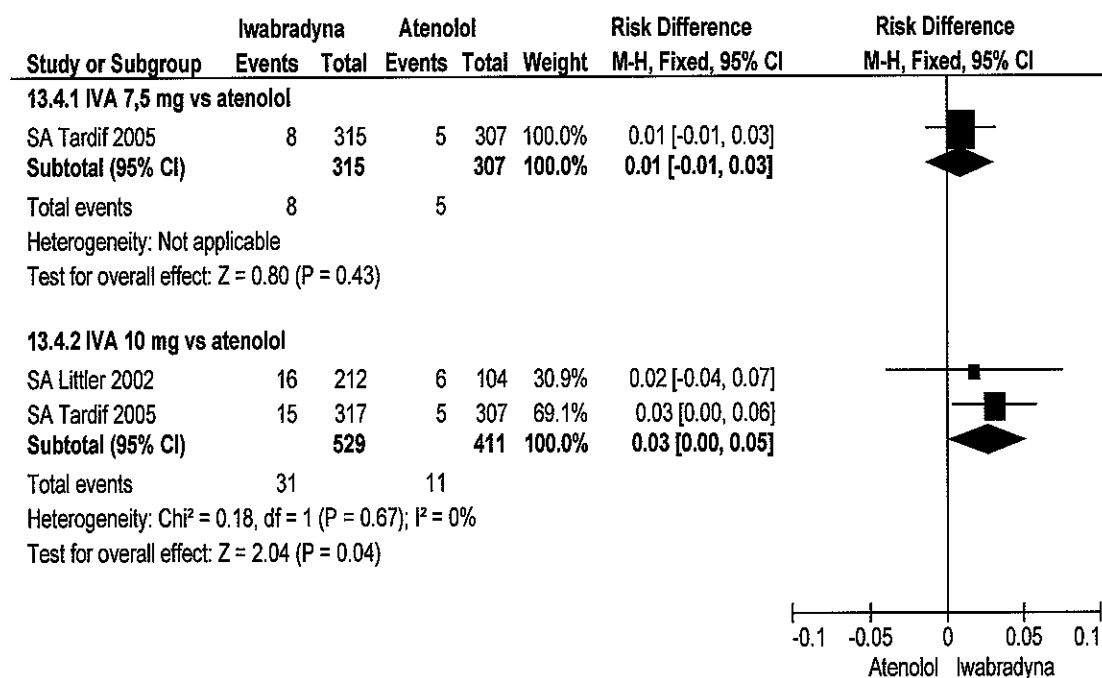
Rysunek 198. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedociśnienie (RD).



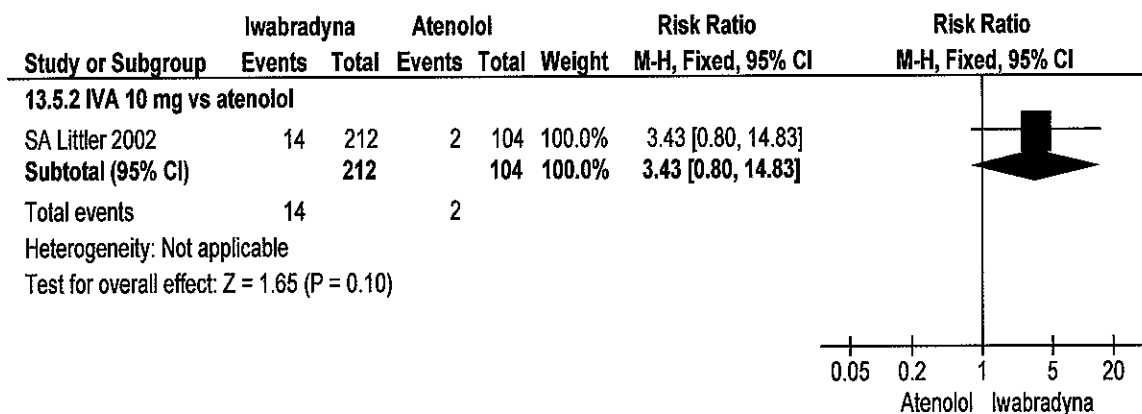
Rysunek 199. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ból głowy (RR).



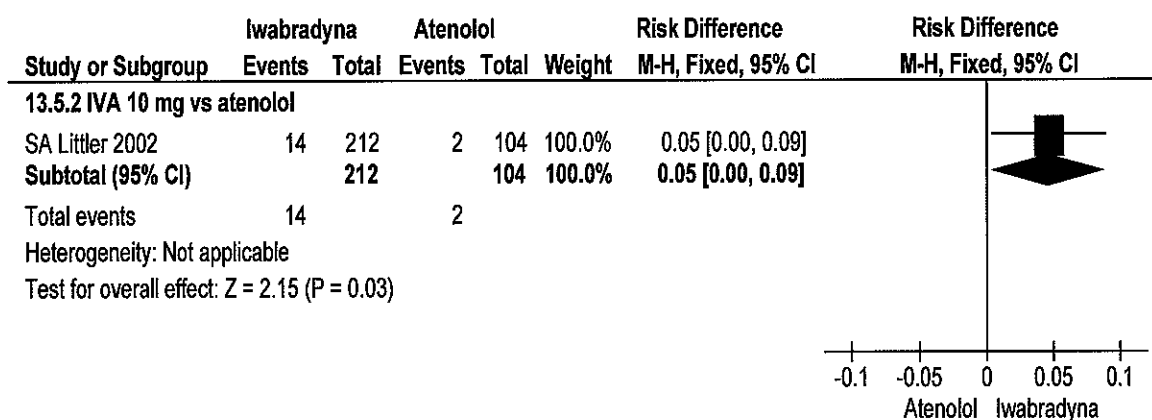
Rysunek 200. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ból głowy (RD).



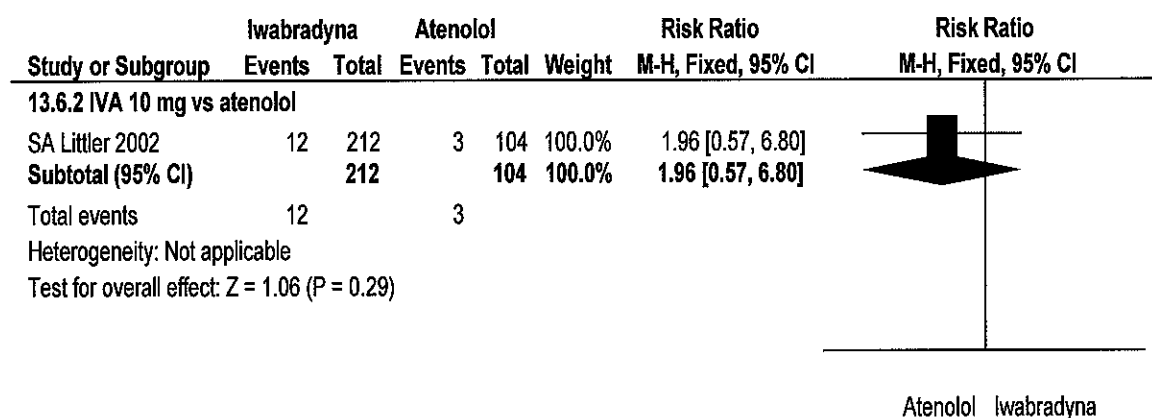
Rysunek 201. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – grypa (RR).



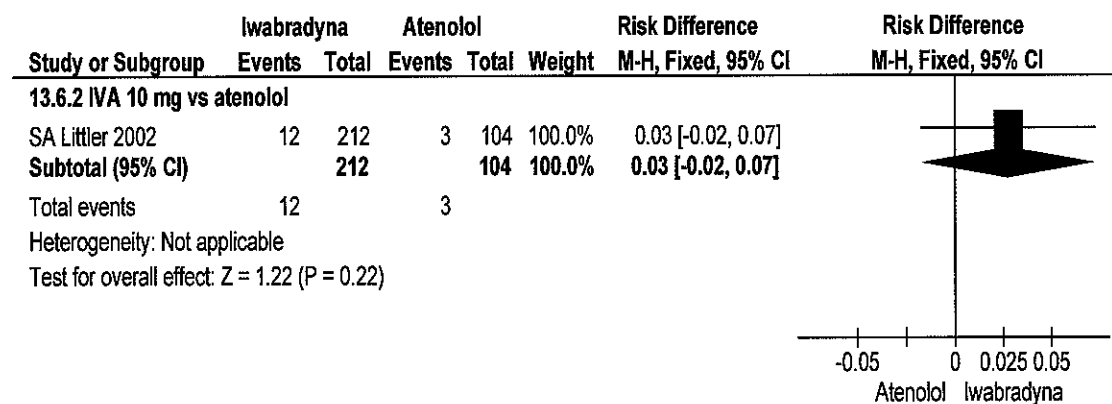
Rysunek 202. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – grypa(RD).



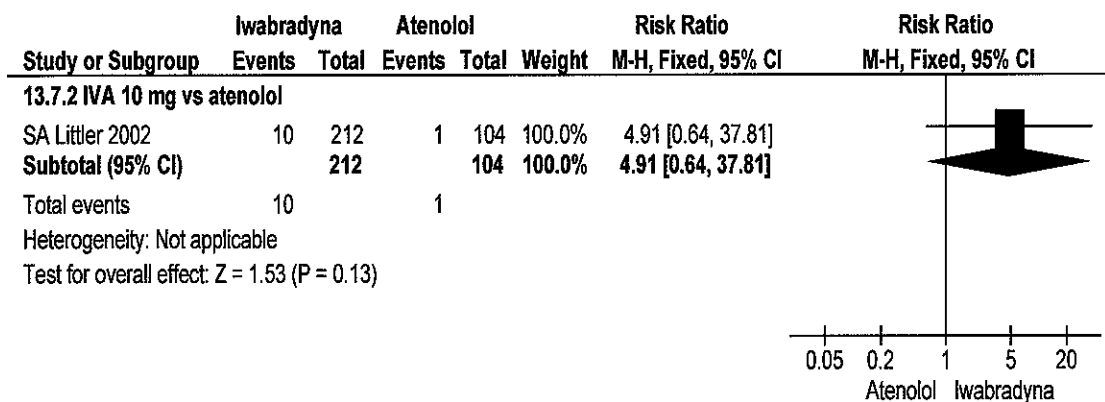
Rysunek 203. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niekontrolowane ciśnienie krwi (RR).



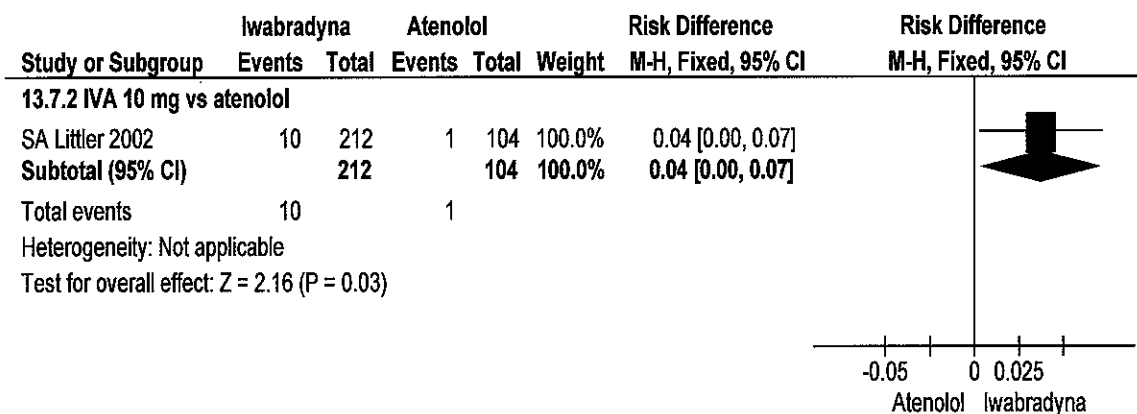
Rysunek 204. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niekontrolowane ciśnienie krwi (RD).



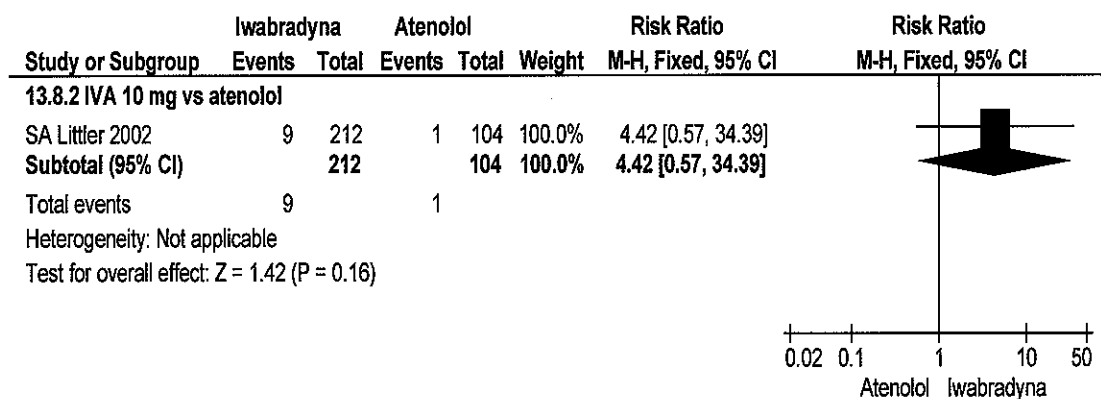
Rysunek 205. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedokrwienie mięśnia sercowego (RR).



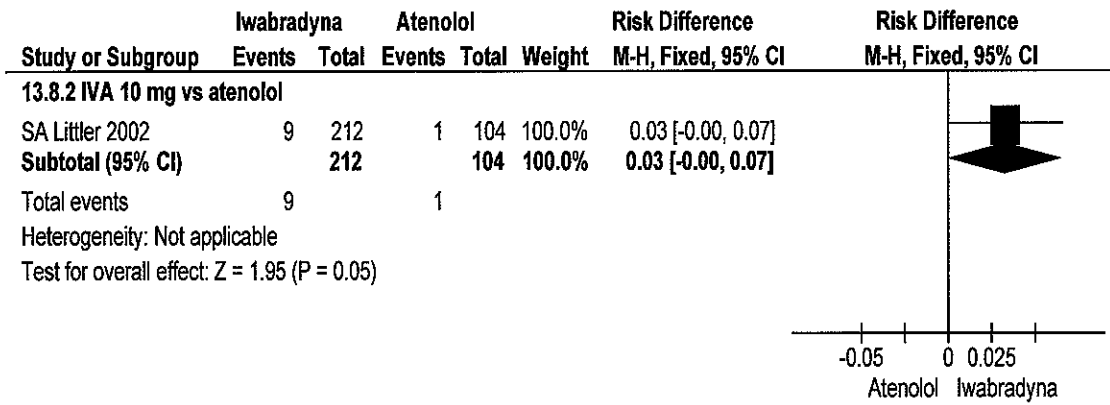
Rysunek 206. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedokrwienie mięśnia sercowego (RD).



Rysunek 207. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – obrzęk kończyn dolnych (RR).

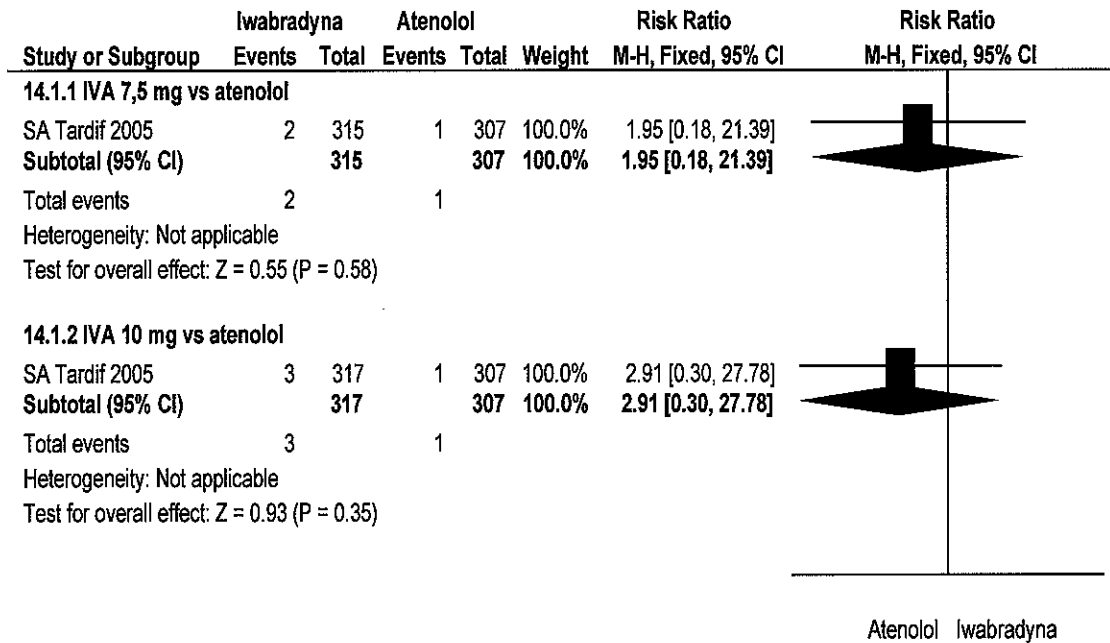


Rysunek 208. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – obrzęk kończyn dolnych (RD).

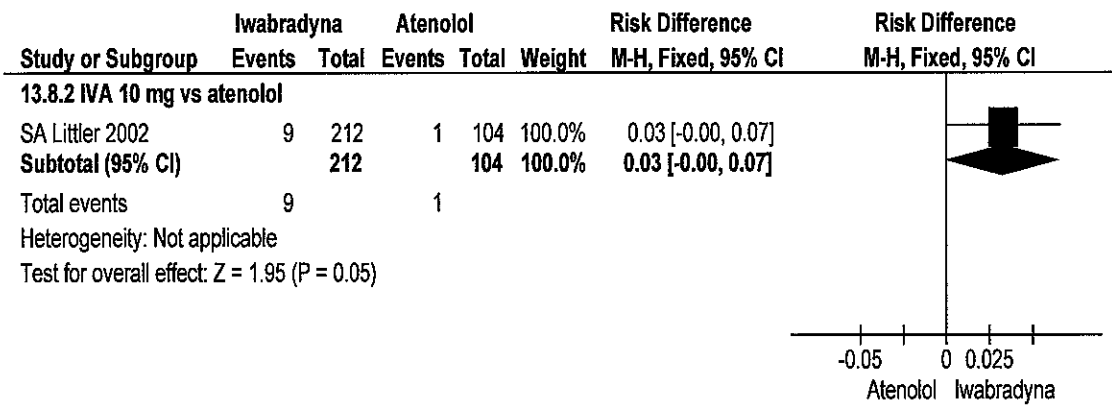


11.5.2.4 Zgony

Rysunek 209. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zgony (RR).

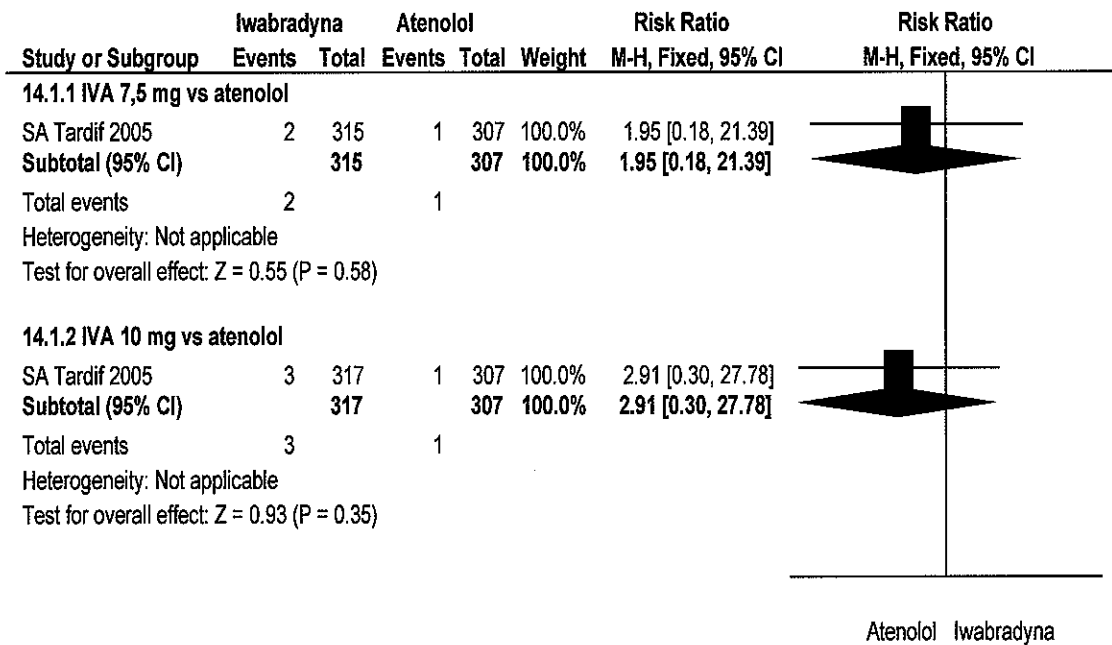


Rysunek 208. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – obrzęk kończyn dolnych (RD).

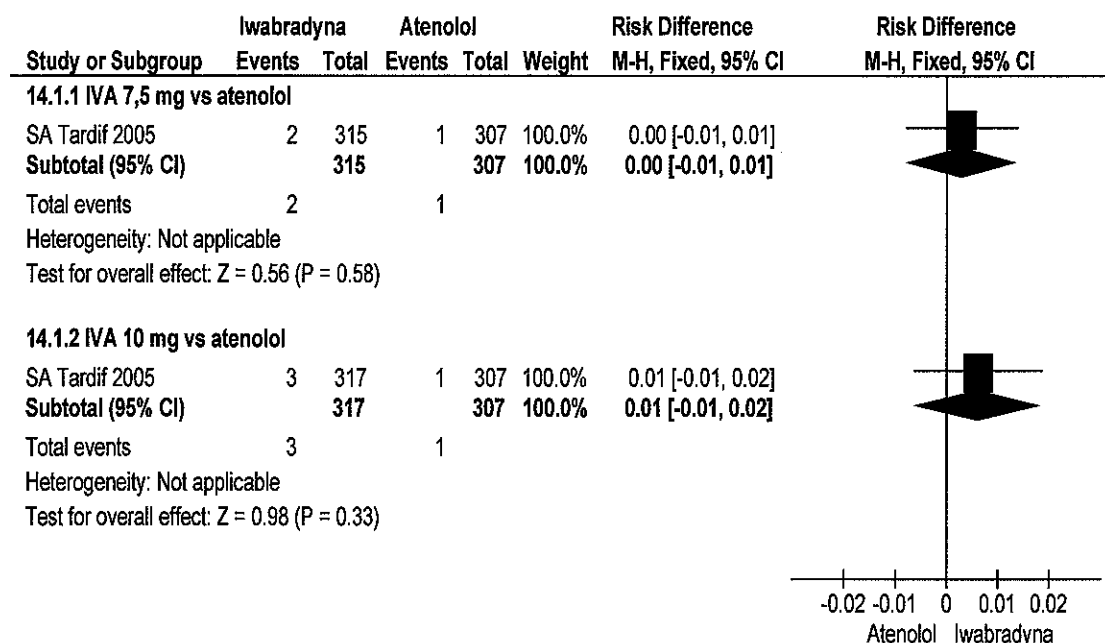


11.5.2.4 Zgony

Rysunek 209. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zgony (RR).

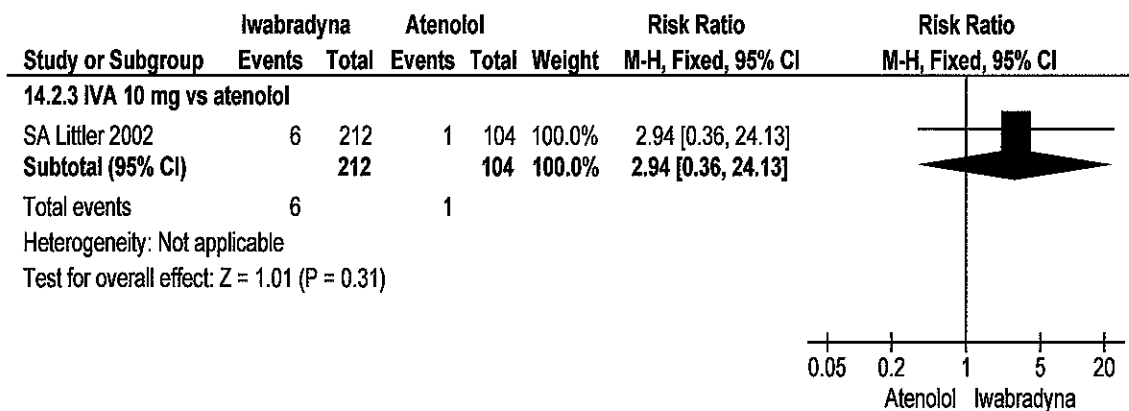


Rysunek 210. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zgony (RD).

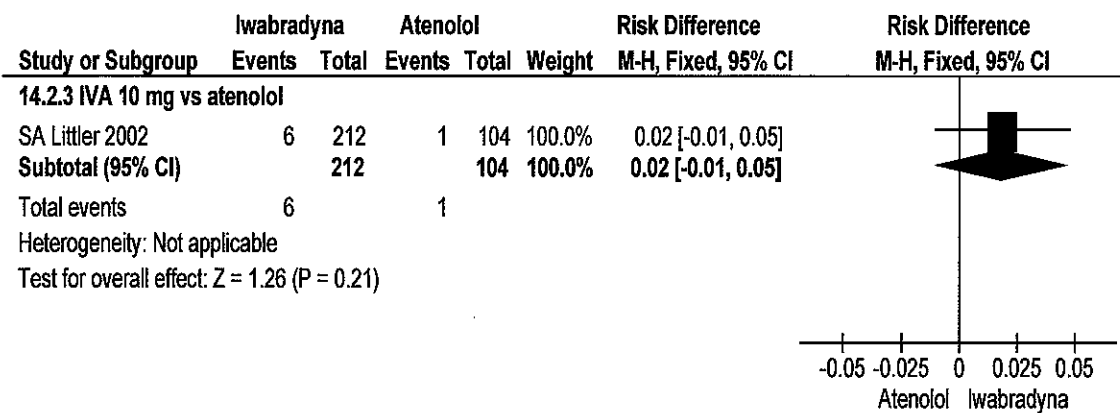


11.5.2.5 Ciężkie ZN

Rysunek 211. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – poważne objawy związane ze wzrokiem (RR).



Rysunek 212. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – poważne objawy związane ze wzrokiem (RD).



11.5.3 Iwabradyna vs metoprolol

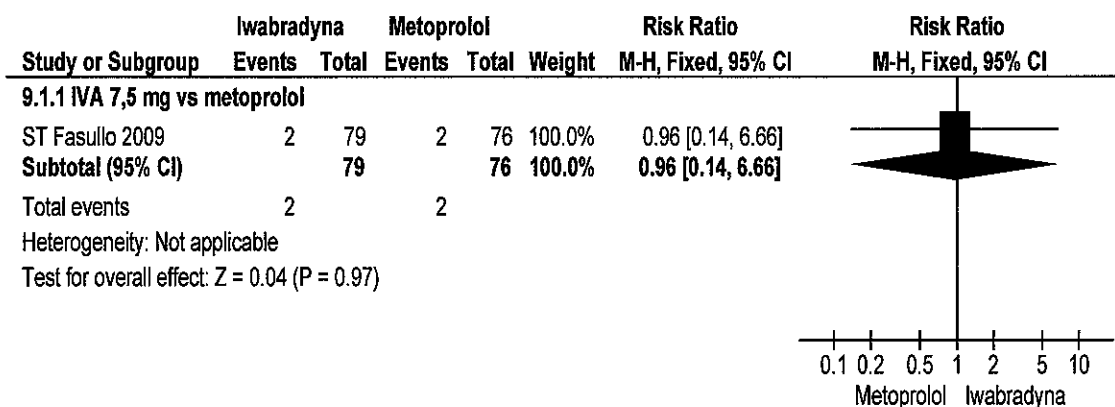
Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs metoprolol – zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	Fotopsja, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs metoprolol			
Fasullo 2009			
IWA 7,5 mg	79	2 (3)	bd
metoprolol 100 mg	76	2 (3)	bd
Iwabradyna 15 mg (pojedyncze podanie) vs metoprolol			
Pichler 2012			
IWA 15 mg	60	bd	4 (7)
metoprolol 50 mg	60	bd	0 (0)

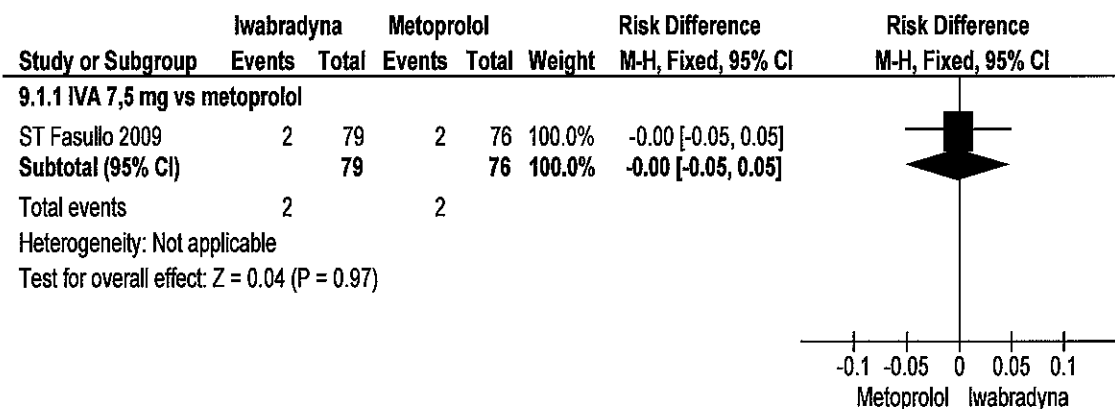
IVA – iwabradyna

11.5.3.1 ZN łącznie

Rysunek 213. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – ZN łącznie (RR).

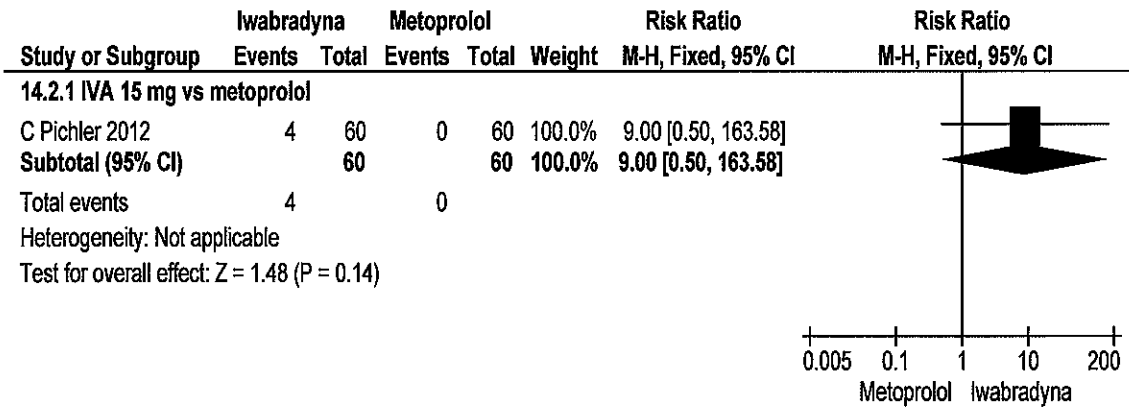


Rysunek 214. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – ZN łącznie (RD).

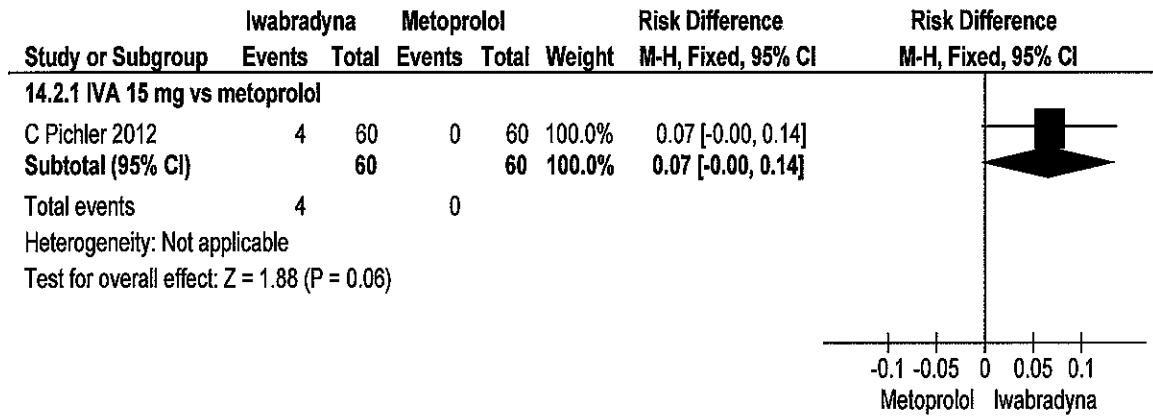


11.5.3.2 Poszczególne ZN

Rysunek 215. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – fotopsja (RR).



Rysunek 216. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – fotopsja (RD).



11.5.4 Iwabradyna vs amlodypina

Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs amlodypina – zdarzenia niepożądane.

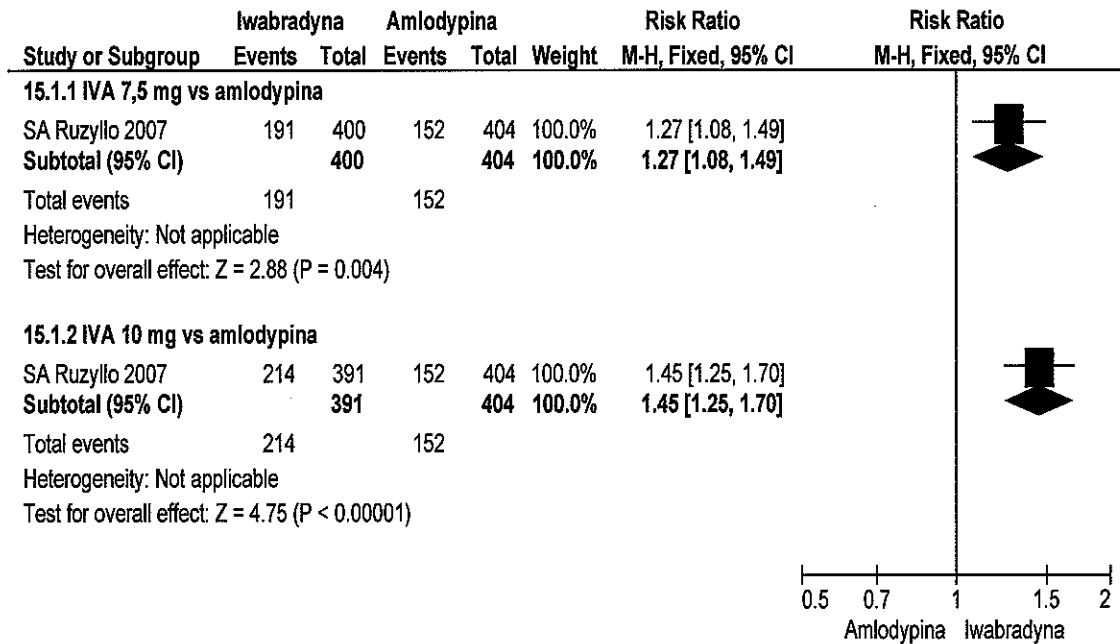
Badanie, grupa	Liczba nosi populacji, N	ZN łącz- nie, n (%)	ZN powo- dujące przerwanie leczenia, n (%)	Objawy związane z wzo- rzeniem, n (%)	Objawy związane z wzo- rzeniem, n (%)	Obrzęk ob- wodowy powodujący przerw. le- czenia, n (%)	Obrzęk ob- wodowy związany z leczeniem, n (%)	Bradykardia zatokowa powodująca przerw. lecze- nia, n (%)	Objawy związane z wzo- rzeniem, n (%)	Obrzęk obwo- dowy, n (%)	Bradykar- dia zatoko- wa, n (%)	Dodatkowe skurcze komorowe, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs amlodypina												
Ruzylio 2007												
IVA 7,5 mg	400	191 (48)	30 (8)	4 (1)	52 (13)	0 (0)	3 (1)	2 (1)	18 (4)	26 (67)	18 (5)	
amlodypina 10 mg	404	152 (38)	21 (5)	0 (0)	18 (4)	6 (1)	32 (8)	0 (0)	7 (2)	7 (2)	11 (3)	
Iwabradyna 10 mg vs amlodypina												
Ruzylio 2007												
IVA 10 mg	391	214 (55)	24 (6)	2 (1)	98 (25)	0 (0)	5 (1)	1 (1)	18 (4)	41 (10)	16 (4)	
amlodypina 10 mg	404	152 (38)	21 (5)	0 (0)	18 (4)	6 (1)	32 (8)	0 (0)	7 (2)	7 (2)	11 (3)	
IVA – iwabradyna												

Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs amlodypina – ciężkie zdarzenia niepożądane.

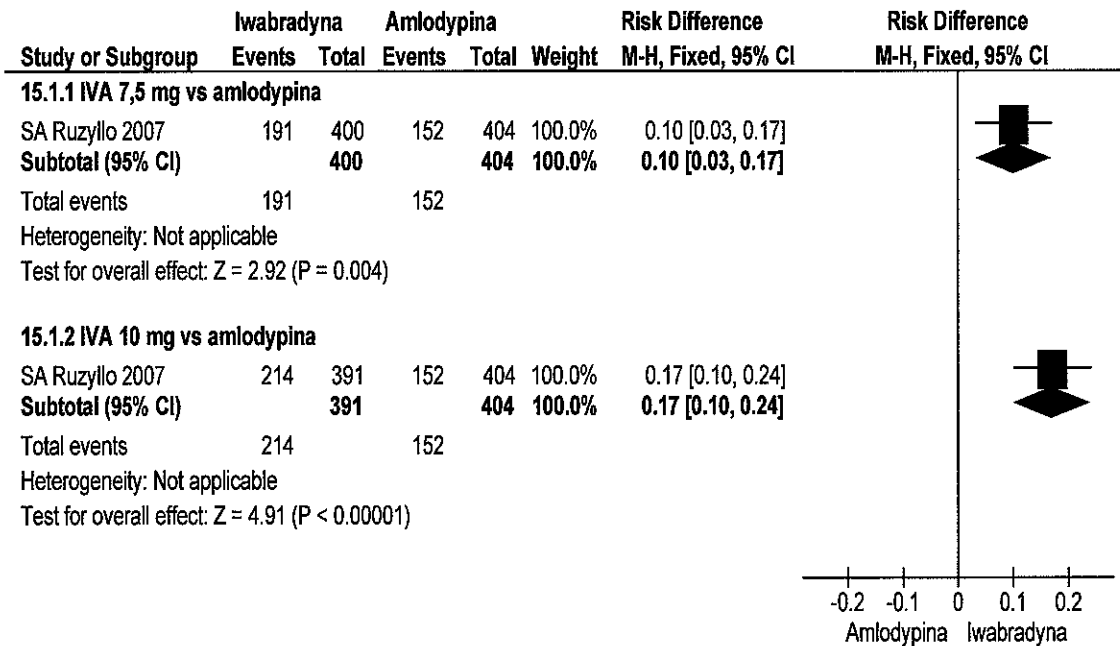
Badanie, grupa	Liczba nosi populacji, N	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, n (%)	Zgon związany z leczeniem, n (%)	Ciężka bradykardia, n (%)
Iwabradyna 7,5 mg vs amlodypina				
Ruzylio 2007				
IVA 7,5 mg	400	4 (1)	0 (0)	0 (0)
amlodypina 10 mg	404	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Iwabradyna 10 mg vs amlodypina				
Ruzylio 2007				
IVA 10 mg	391	3 (1)	0 (0)	0 (0)
amlodypina 10 mg	404	2 (1)	0 (0)	0 (0)
IVA – iwabradyna				

11.5.4.1 ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia

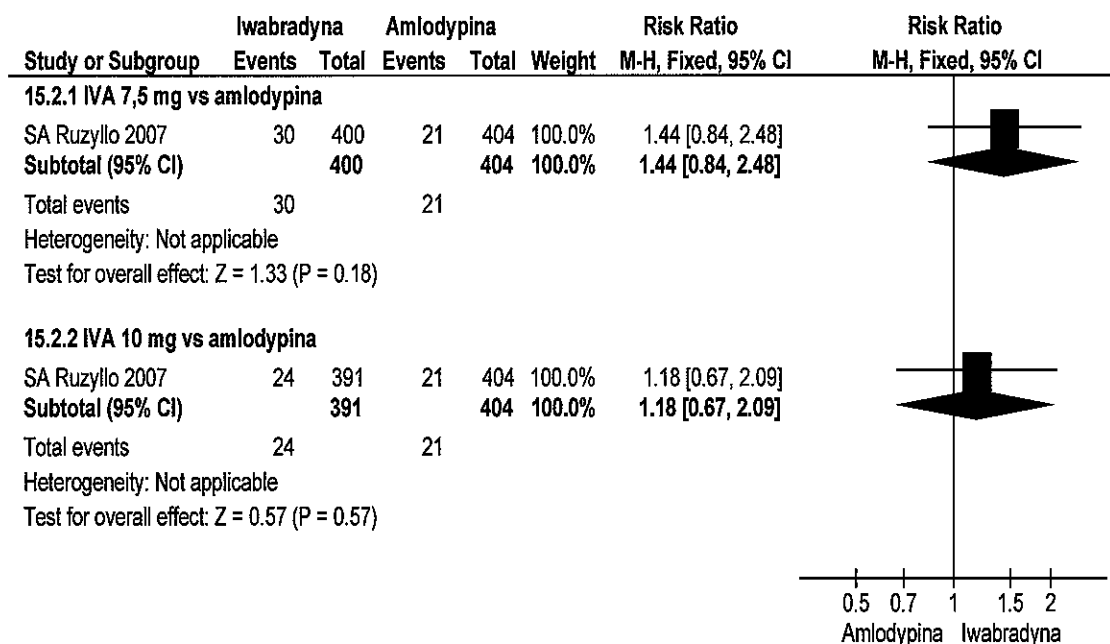
Rysunek 217. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN łącznie (RR).



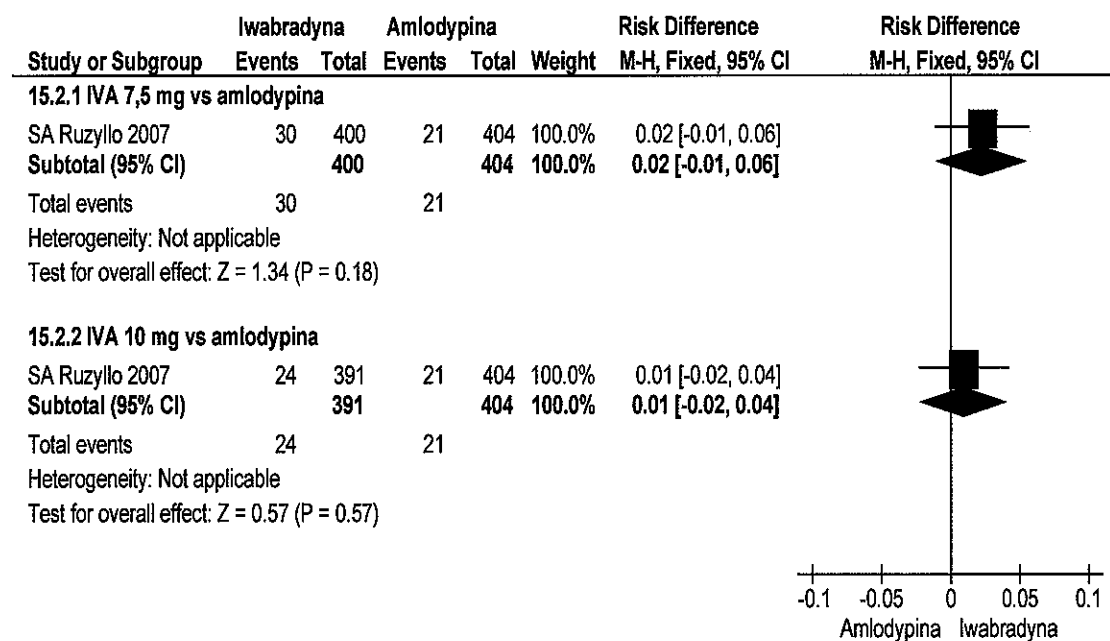
Rysunek 218. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN łącznie (RD).



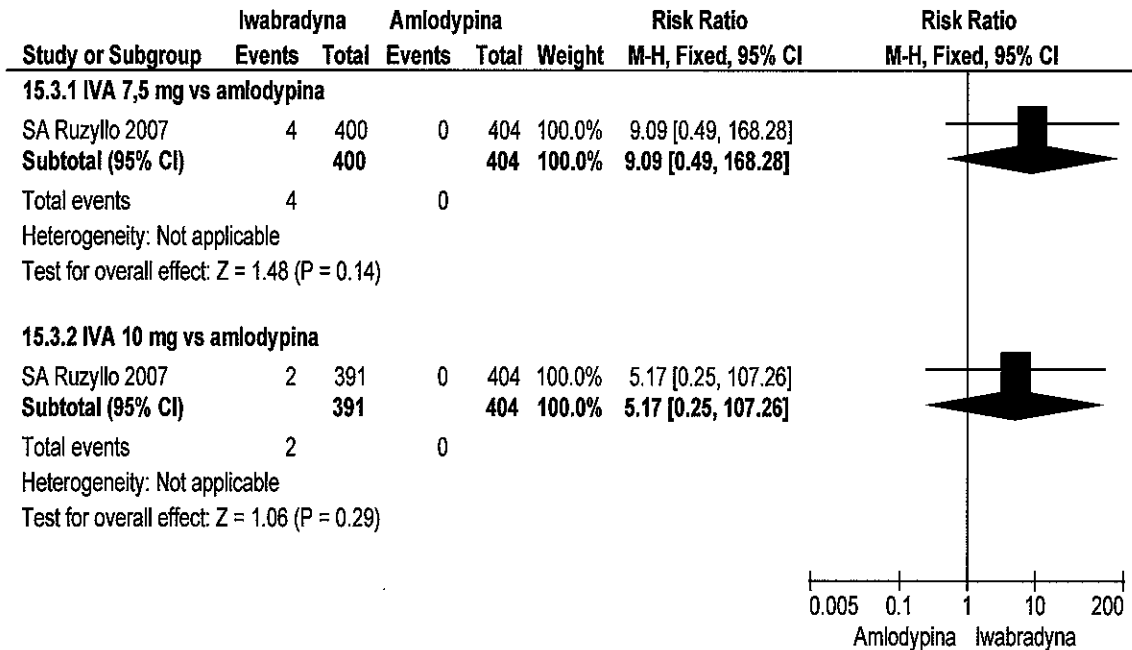
Rysunek 219. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).



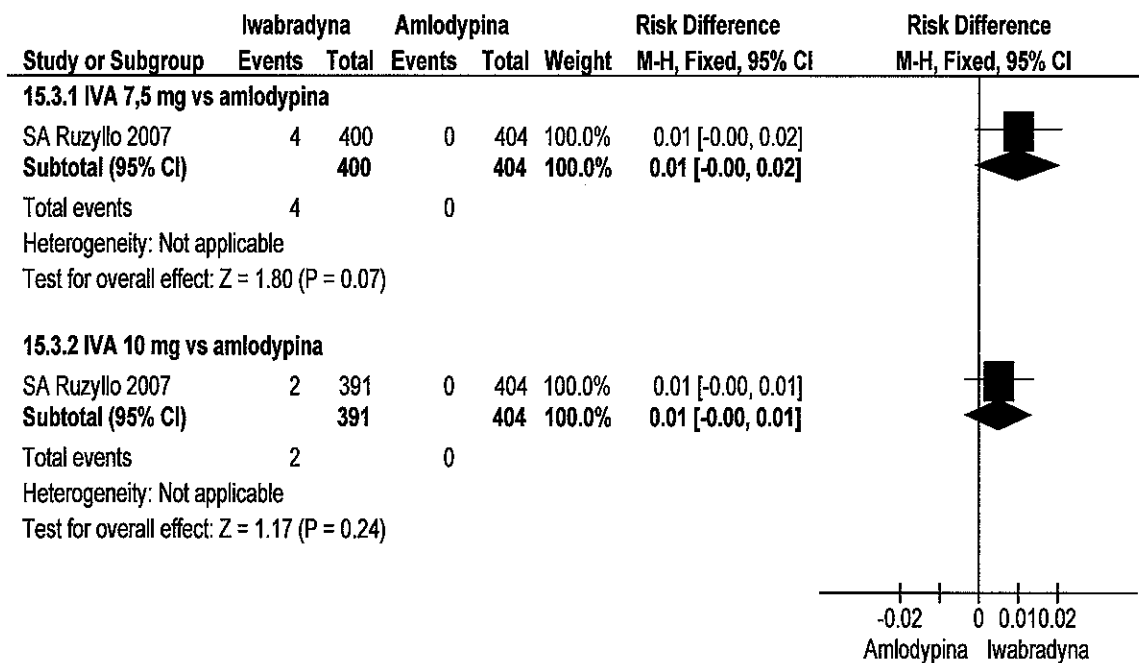
Rysunek 220. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).



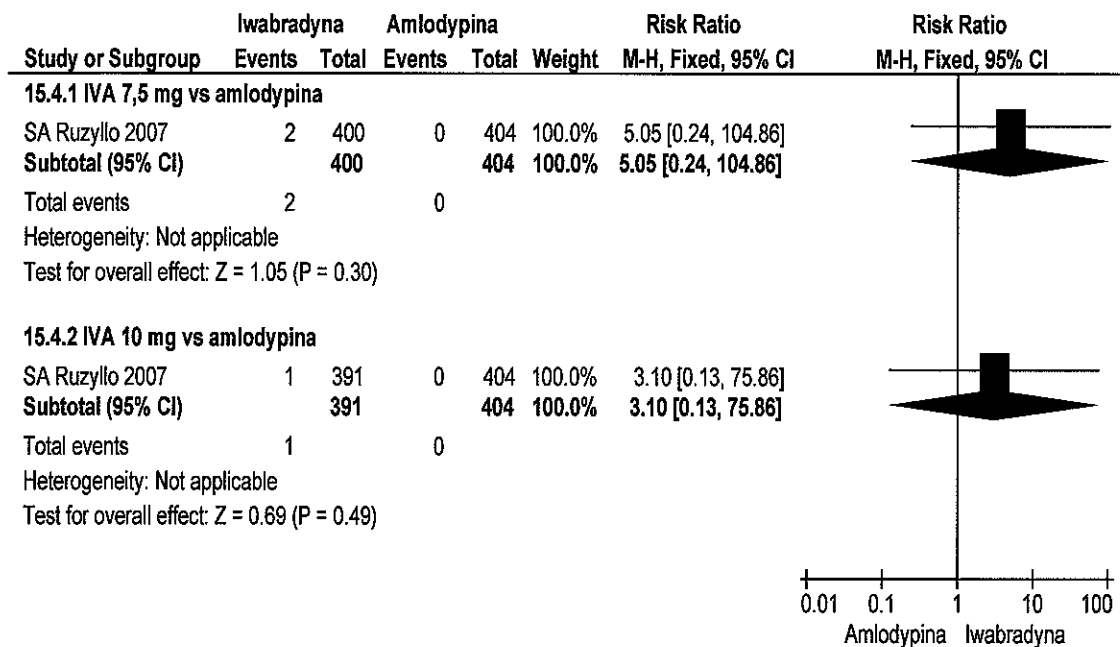
Rysunek 221. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).



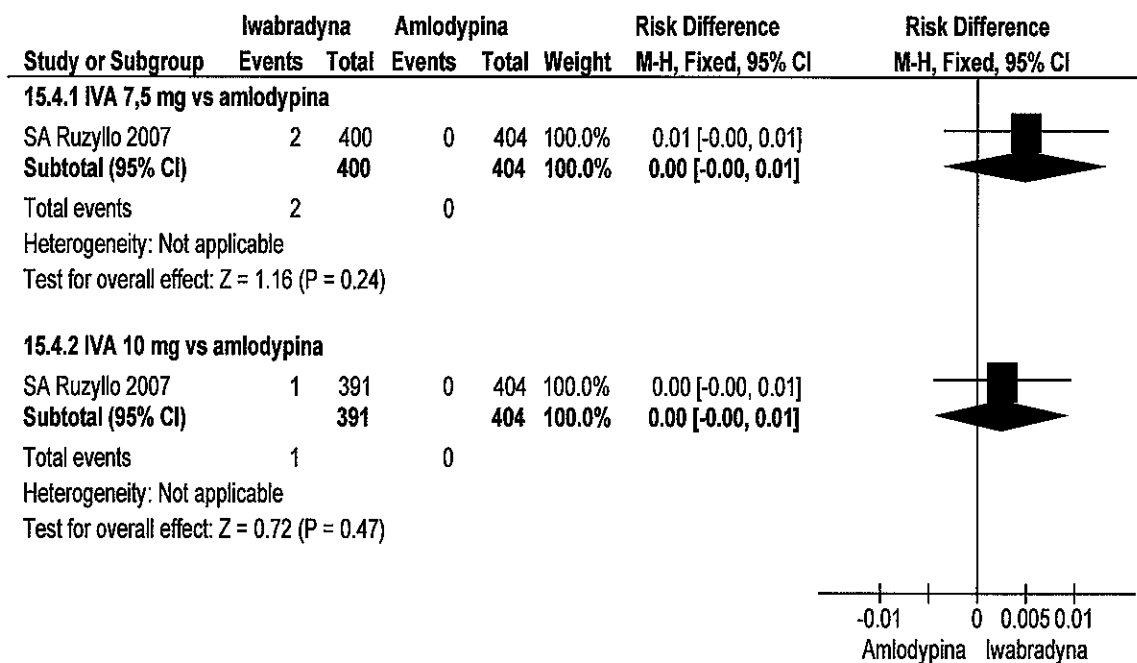
Rysunek 222. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).



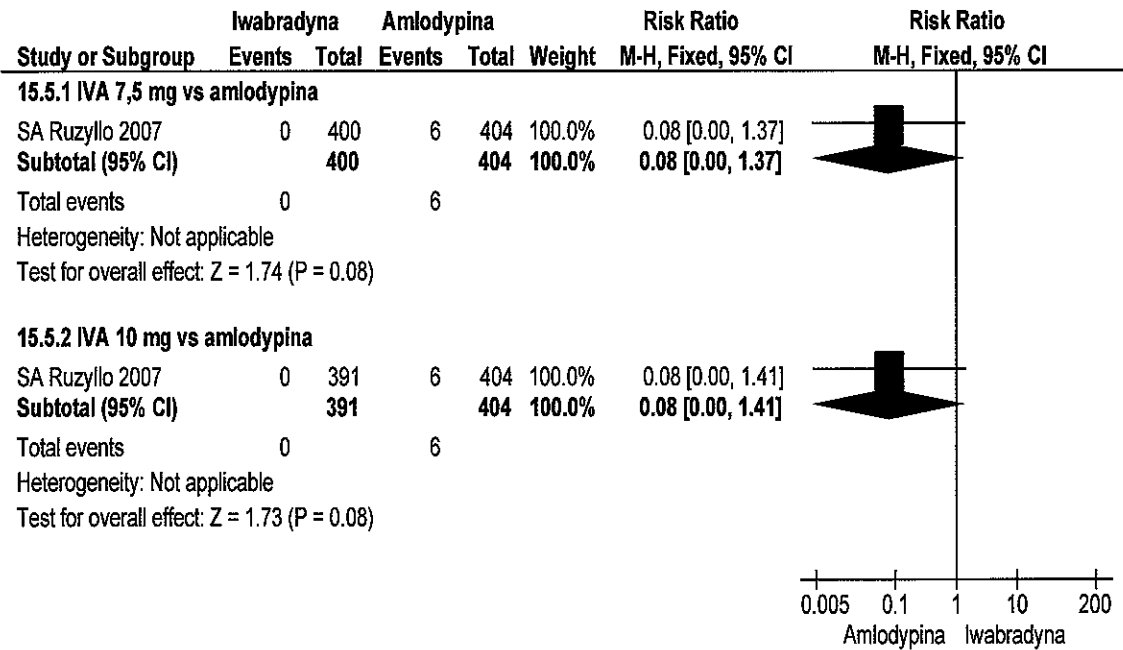
Rysunek 223. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa powodująca przerwanie leczenia (RR).



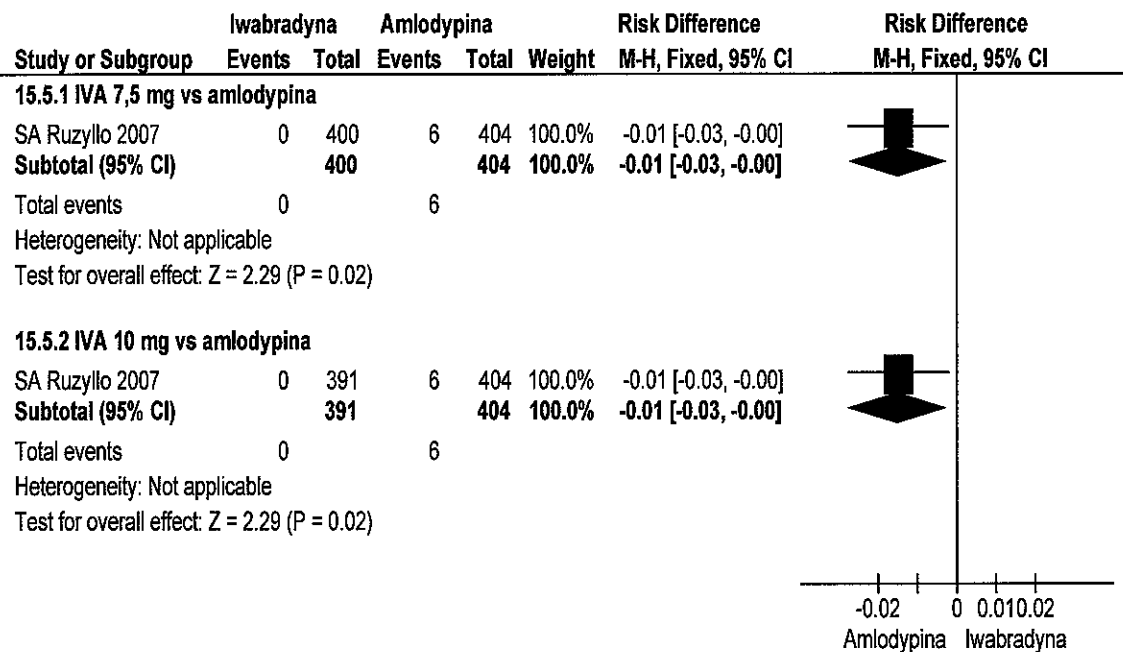
Rysunek 224. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa powodująca przerwanie leczenia (RD).



Rysunek 225. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy powodujący przerwanie leczenia (RR).

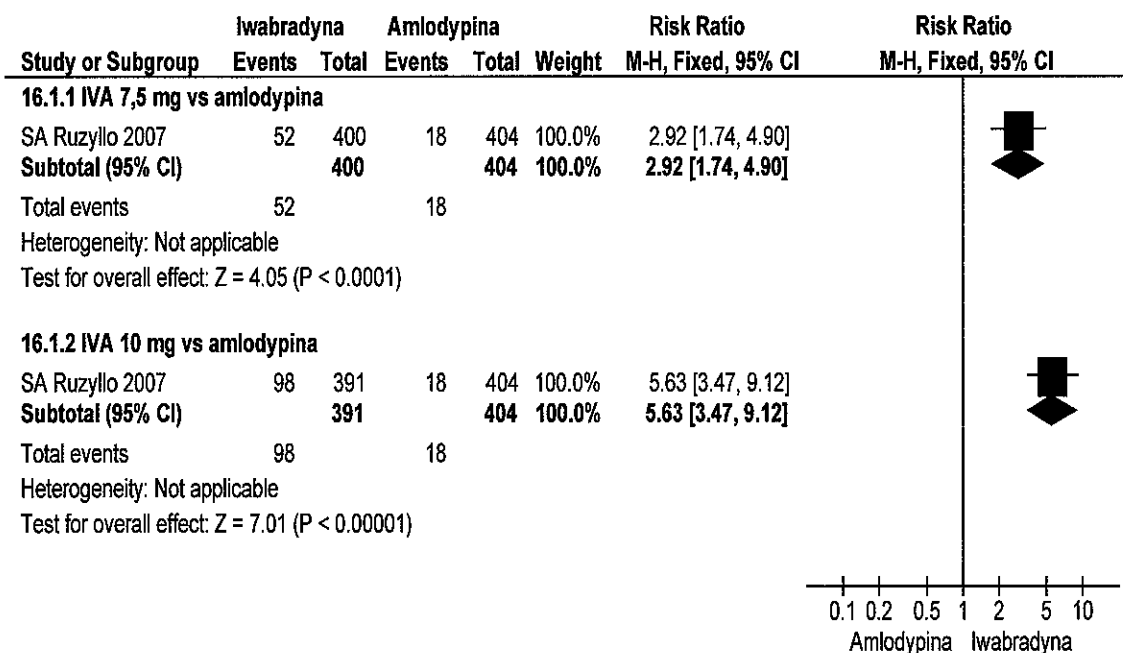


Rysunek 226. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy powodujący przerwanie leczenia (RD).

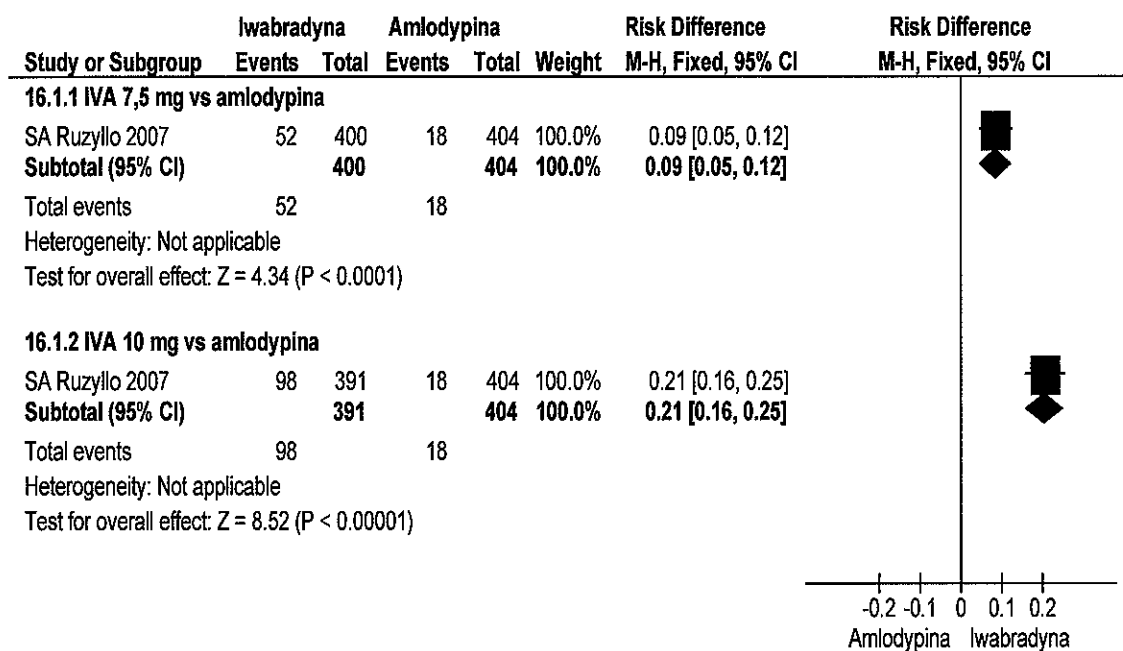


11.5.4.2 Poszczególne ZN

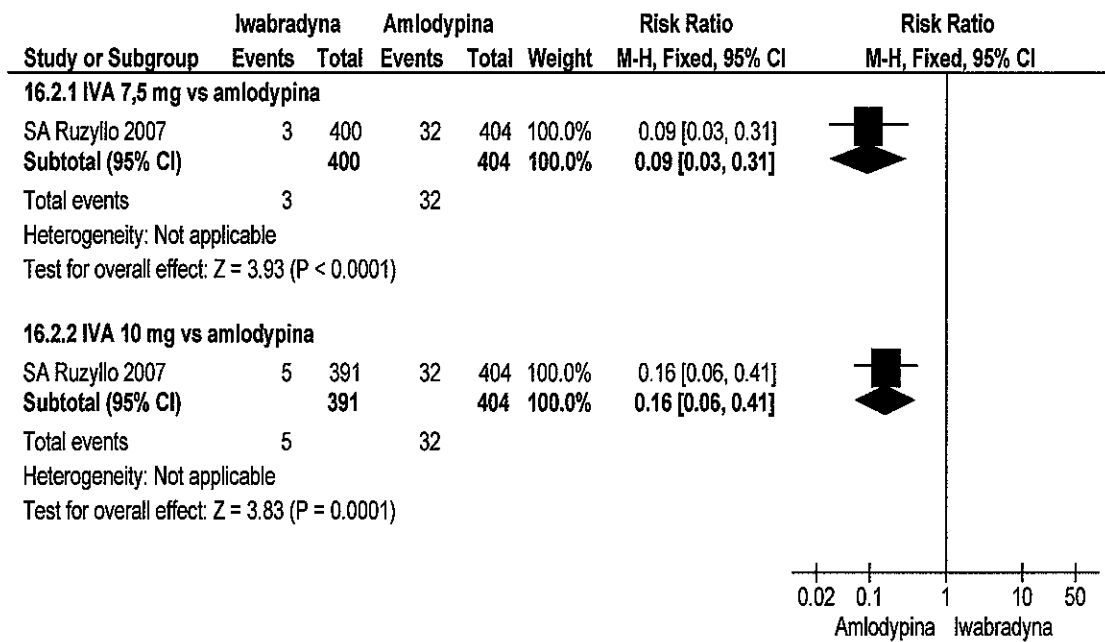
Rysunek 227. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem (RR).



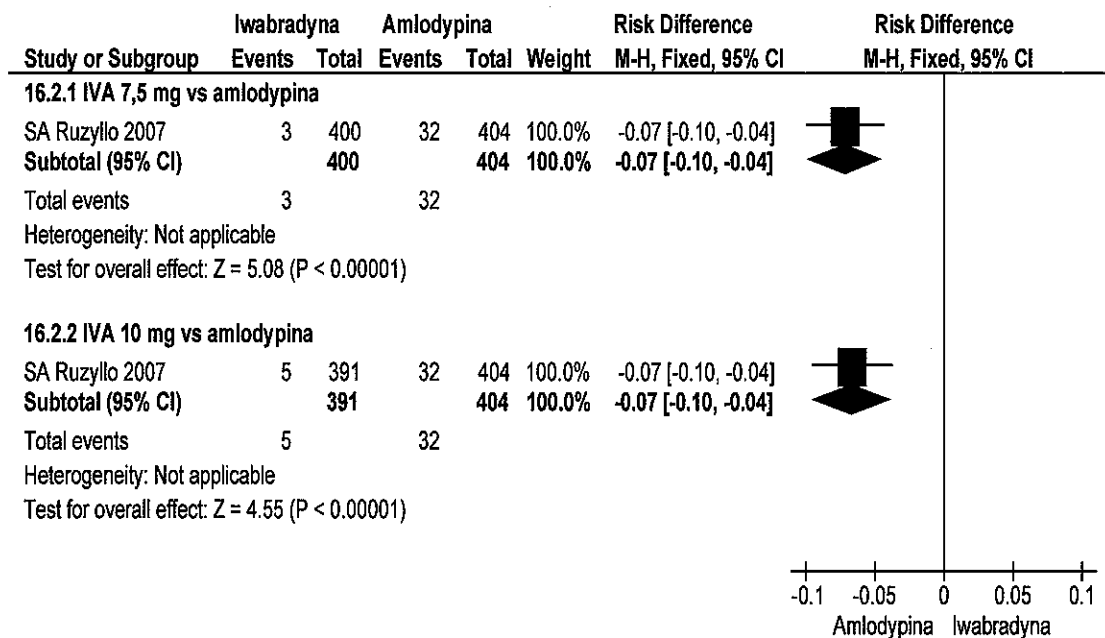
Rysunek 228. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem (RD).



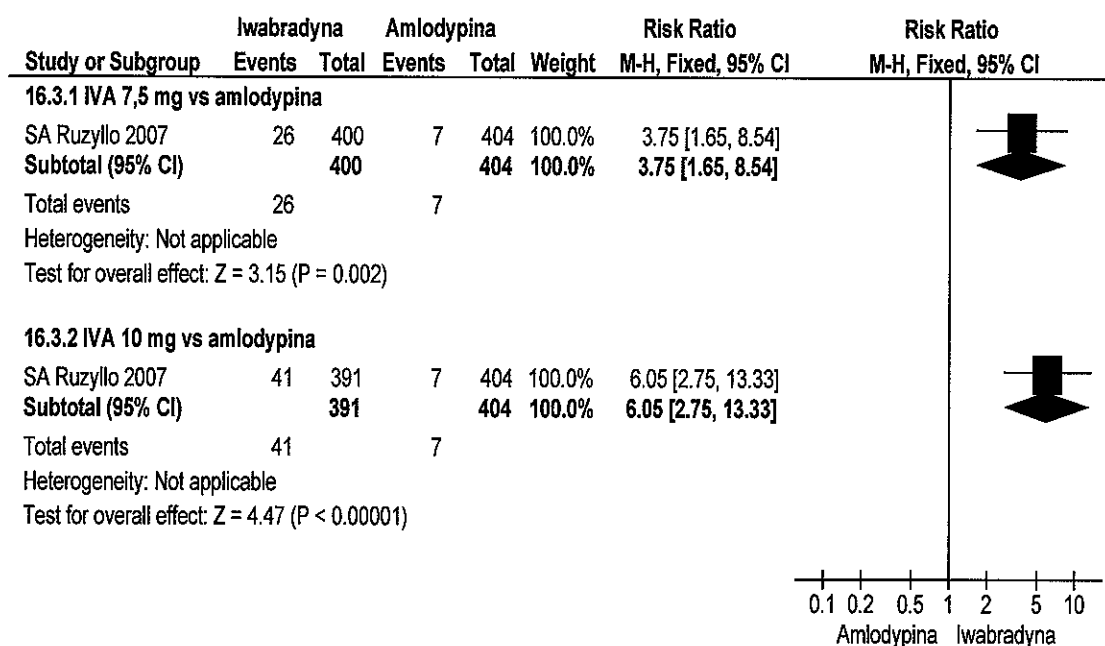
Rysunek 229. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy (RR).



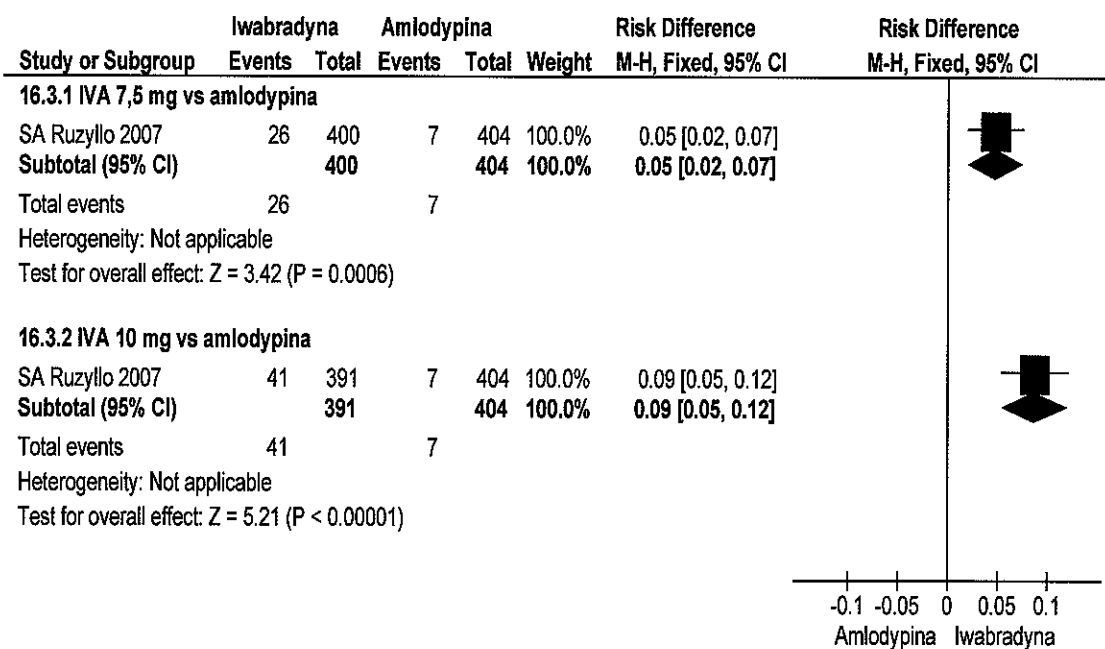
Rysunek 230. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy (RD).



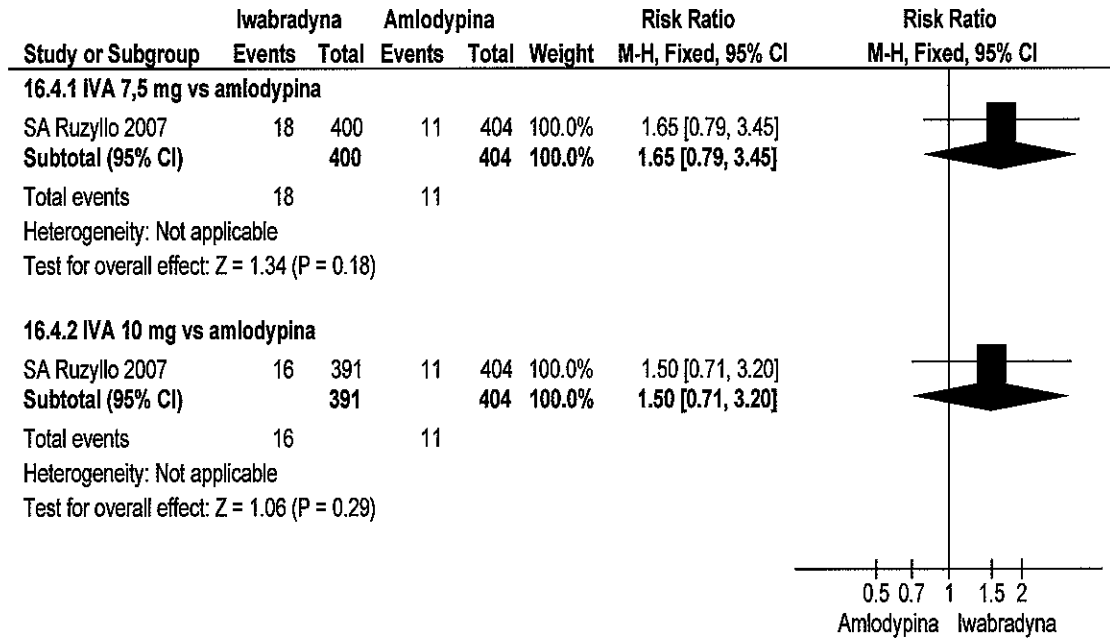
Rysunek 231. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa (RR).



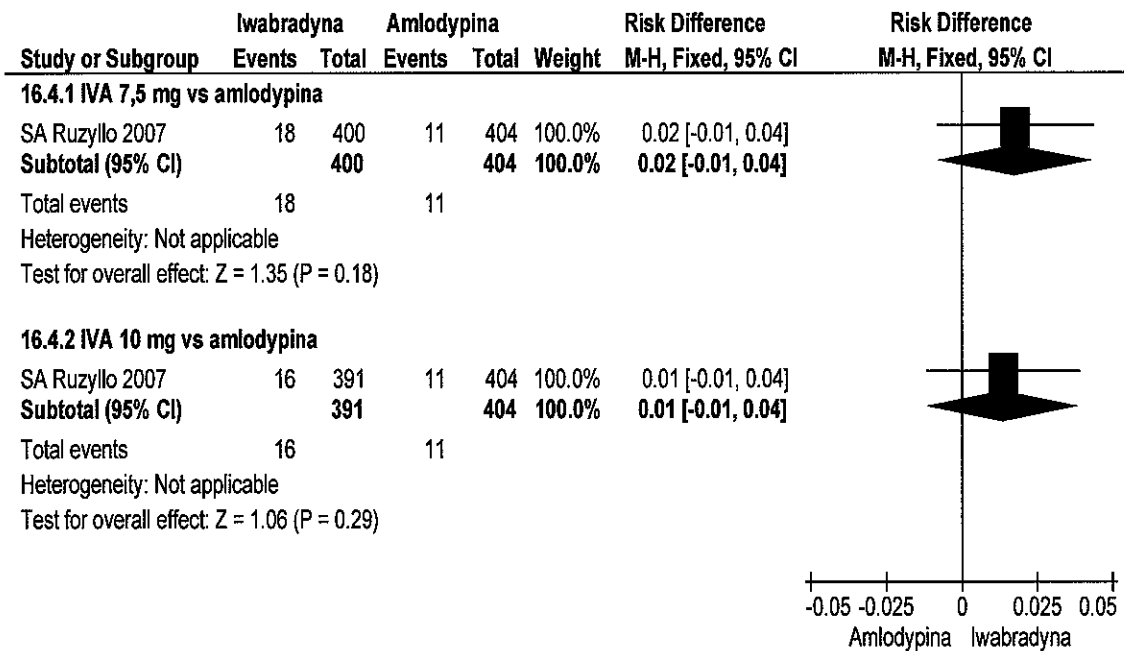
Rysunek 232. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa (RD).



Rysunek 233. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – dodatkowe skurcze komorowe (RR).

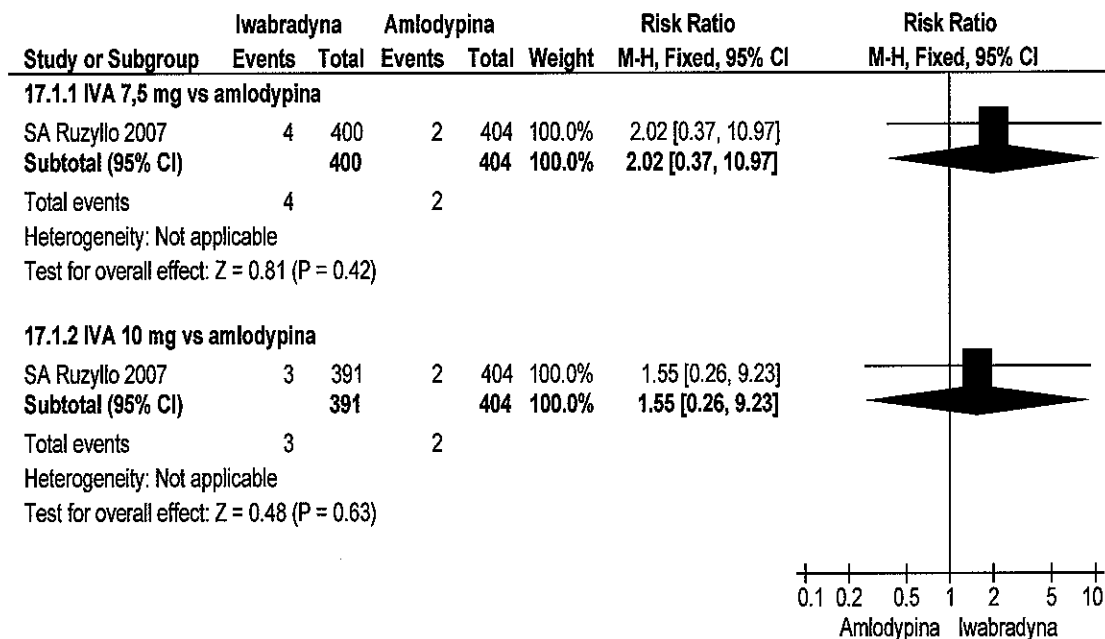


Rysunek 234. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – dodatkowe skurcze komorowe (RD).

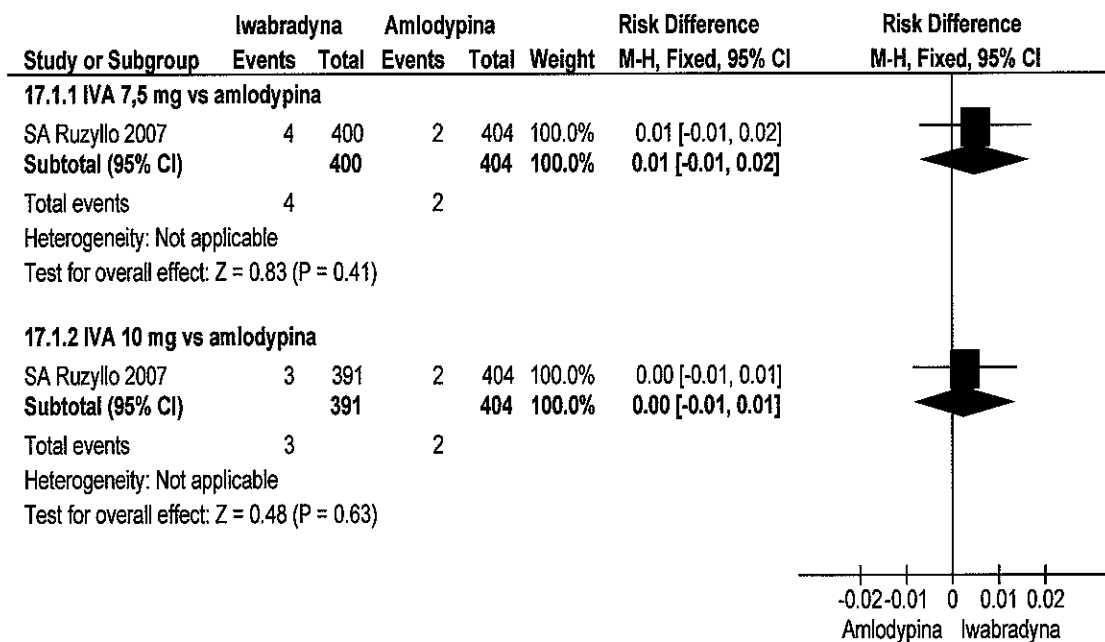


11.5.4.3 Zgony

Rysunek 235. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR).



Rysunek 236. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).



11.5.5 Iwabradyna vs propranolol

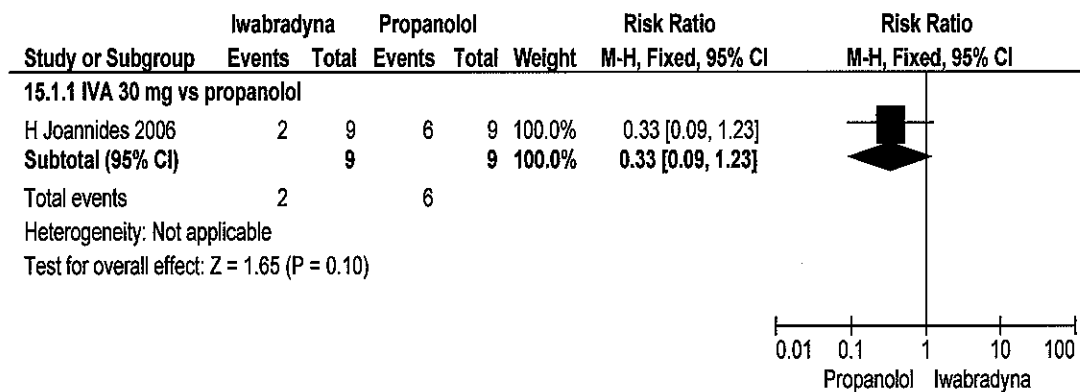
Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs propranolol – zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	Ogólne złe samopoczucie, n (%)
Iwabradyna 30 mg (pojedyncza dawka) vs propranolol			
Joannides 2006			
IWA 7,5 mg	9	2 (22)	1 (11)
propranolol 40 mg	9	6 (67)	4 (44)

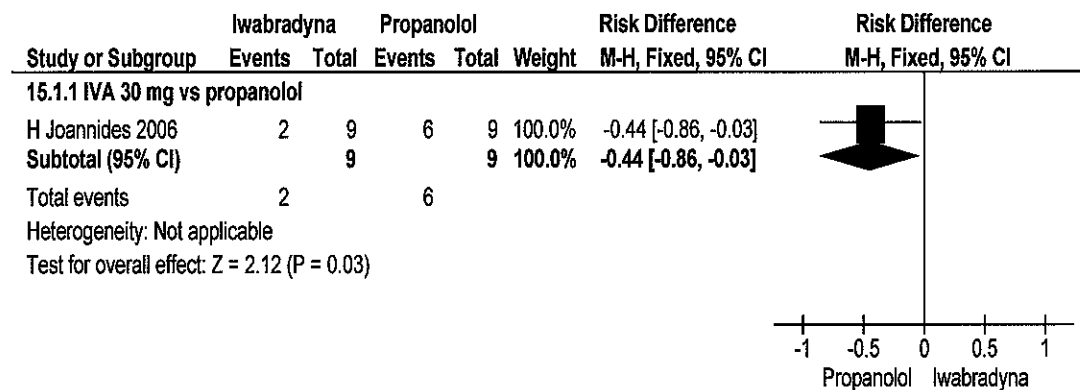
IWA – iwabradyna

11.5.5.1 Zdarzenia niepożądane

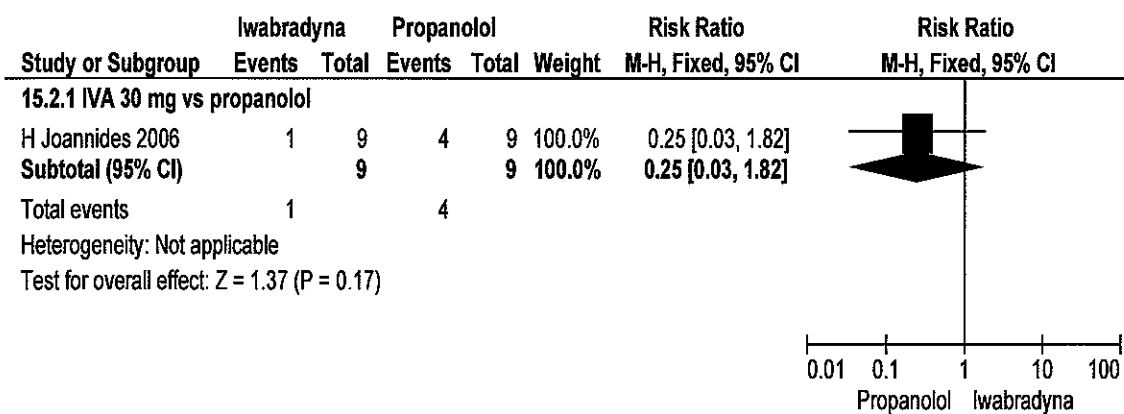
Rysunek 237. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ZN łącznie (RR).



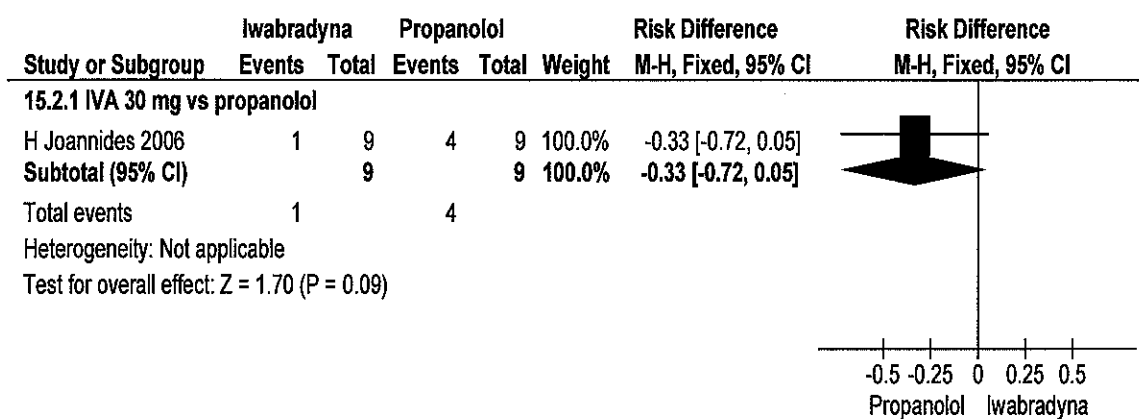
Rysunek 238. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ZN łącznie (RD).



Rysunek 239. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ogólne złe samopoczucie (RR).



Rysunek 240. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ogólne złe samopoczucie (RD).



11.5.6 Wlew dożylny iwabradyny vs placebo

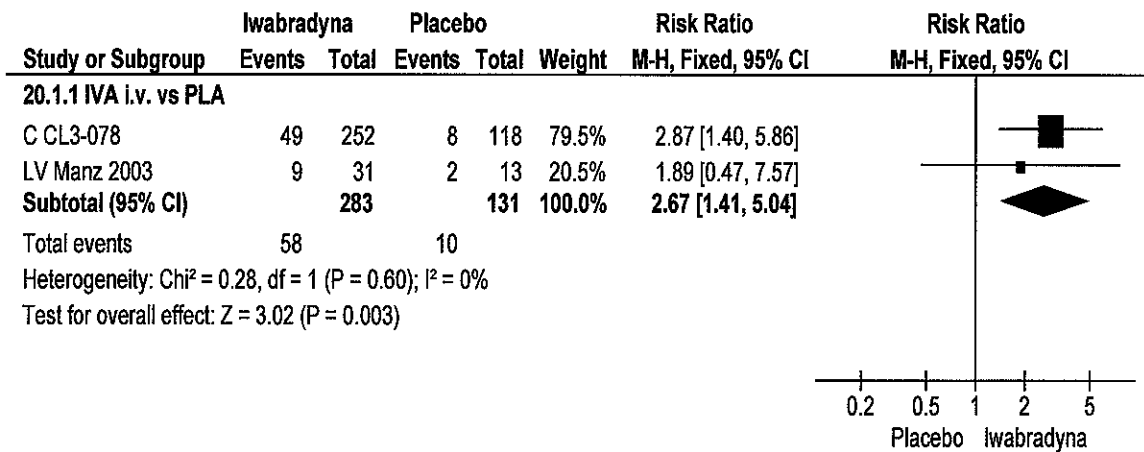
Tabela 78. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna i.v. vs placebo – zdarzenia niepożądane.

Badanie, grupa	Liczebność populacji, N	ZN łącznie, n (%)	ZN związane z leczeniem, n (%)	Zaburzenia oka, n (%)	Fosfeny, n (%)	Ból głowy, n (%)
Iwabradyna i.v. (pojedyncza dawka) vs placebo						
Manz 2003						
IVA i.v.	31	9 (29)	4 (13)	bd	bd	2 (6)
PL	13	2 (15)	0 (0)	bd	bd	1 (8)
CL3-078						
IVA i.v.	252	49 (19)	bd	21 (7)	18 (7)	bd
PL	118	8 (7)	bd	0 (0)	0 (0)	bd

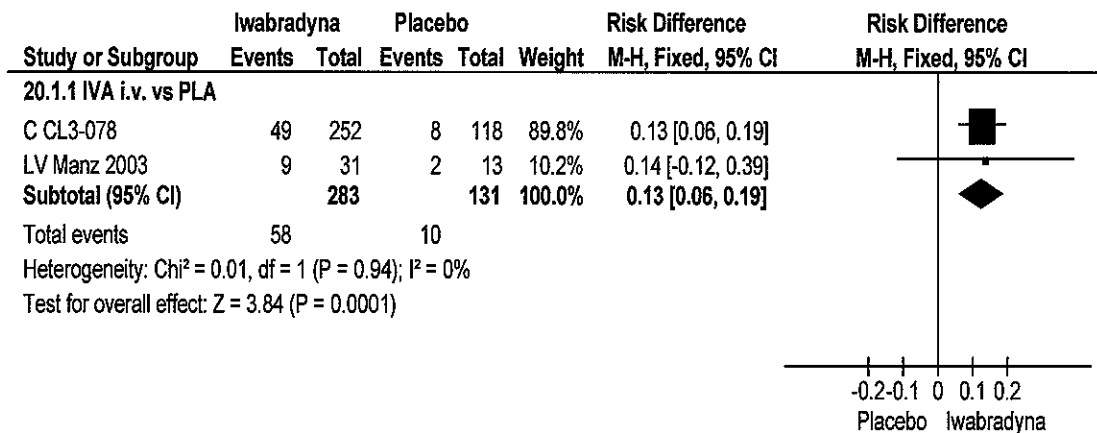
IVA – iwabradyna; PL – placebo.

11.5.6.1 Zdarzenia niepożądane

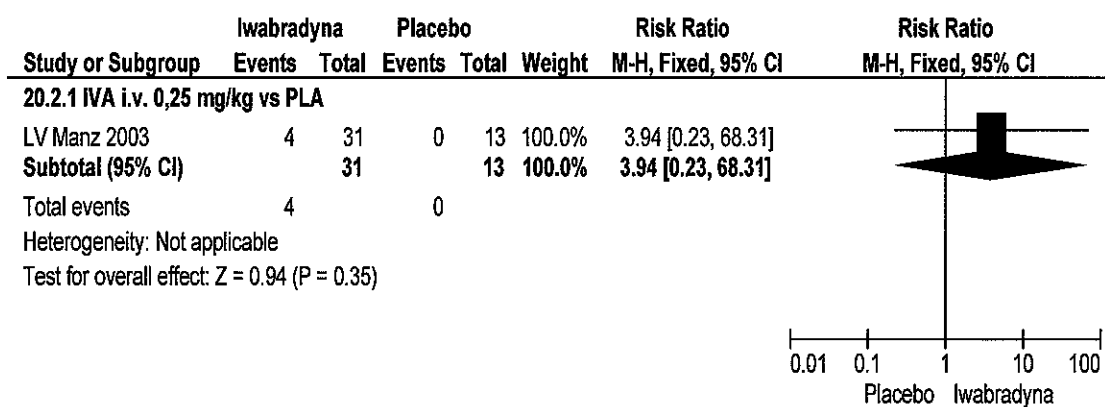
Rysunek 241. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN łącznie (RR).



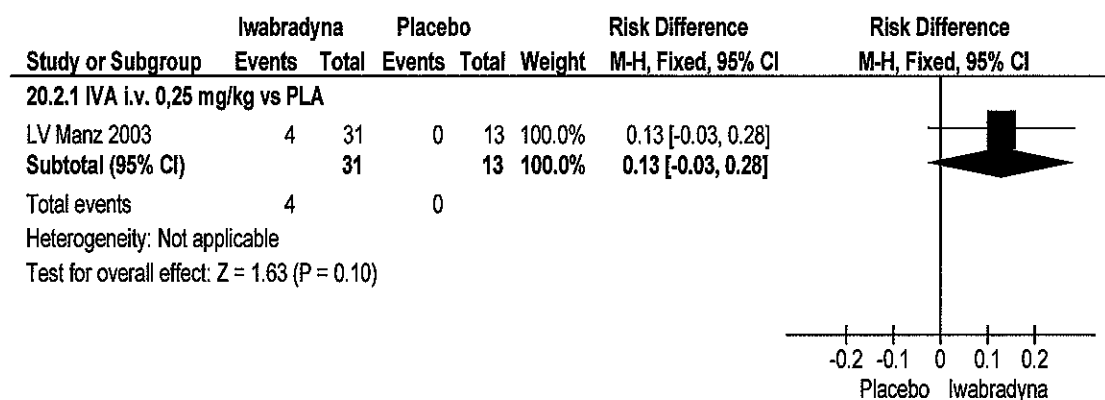
Rysunek 242. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN łącznie (RD).



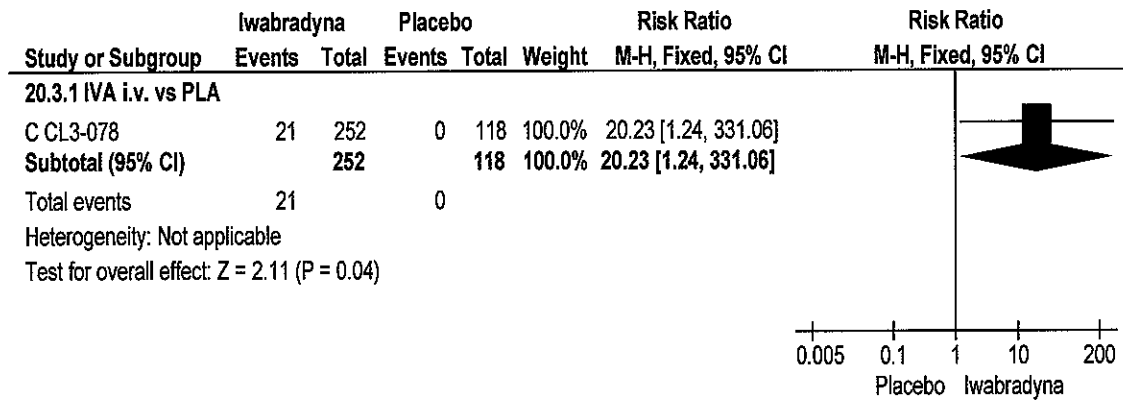
Rysunek 243. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN związane z leczeniem (RR).



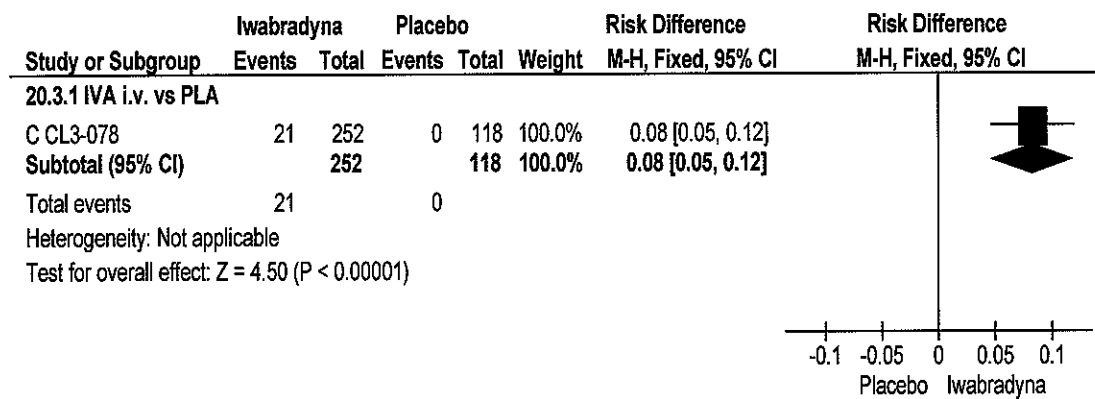
Rysunek 244. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN związane z leczeniem (RD).



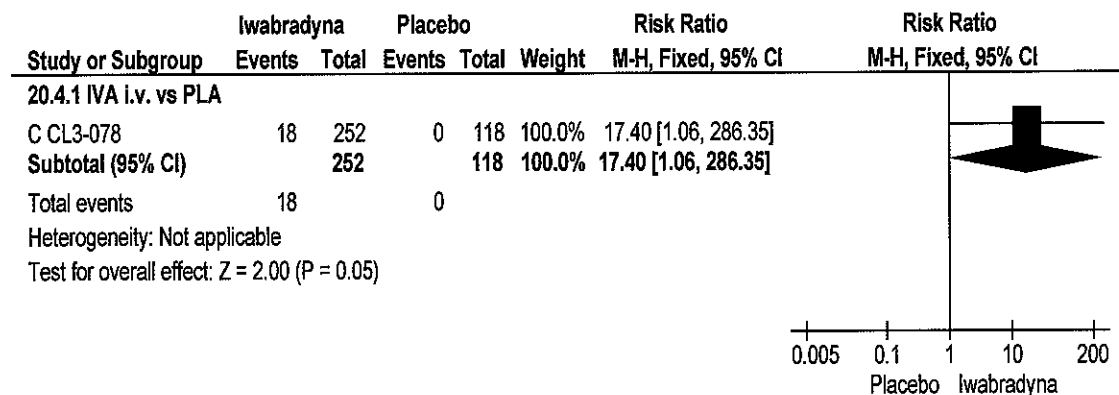
Rysunek 245. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – zaburzenia oka (RR).



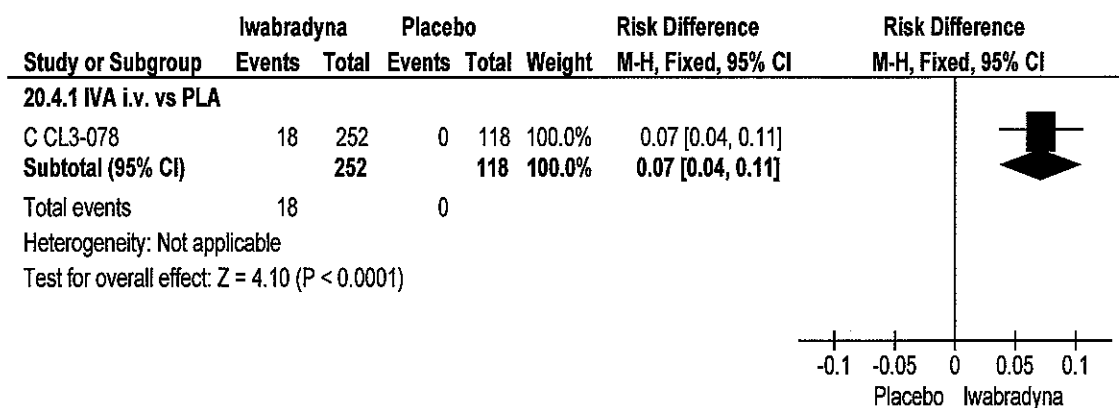
Rysunek 246. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – zaburzenia oka (RD).



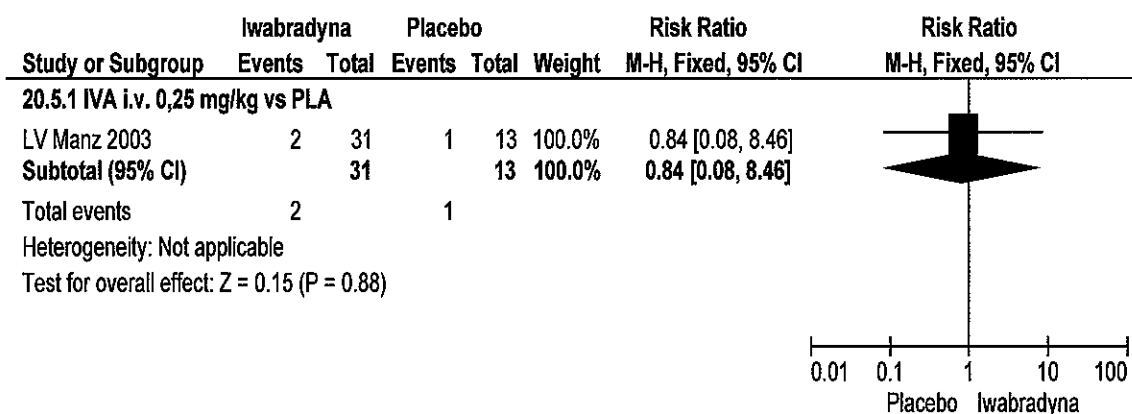
Rysunek 247. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – fosfeny (RR).



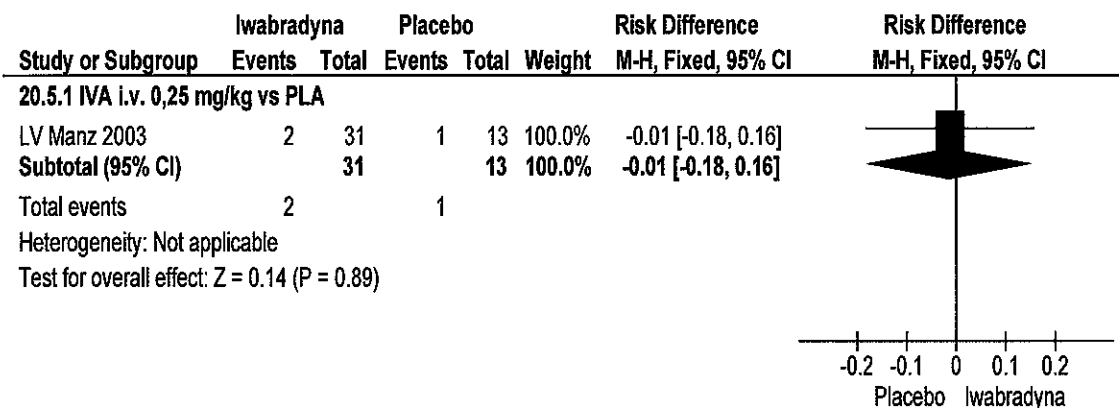
Rysunek 248. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – fosfeny (RD).



Rysunek 249. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ból głowy (RR).



Rysunek 250. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ból głowy (RD).



Spis tabel

Tabela 1. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO.....	20
Tabela 2. Podsumowanie elektronicznych źródeł informacji o działaniach niepożądanych wg. CRD5.....	25
Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących iwabradyny.....	27
Tabela 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.05.2012 r.....	39
Tabela 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 02.05.2012 r.....	39
Tabela 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących bezpieczeństwa iwabradyny w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 02.05.2012 r.....	40
Tabela 7. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych oceny technologii medycznych AOTM2.....	41
Tabela 8. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.6.....	45
Tabela 9. ZN raportowane przez >1% chorych z grupy iwabradyny w podwójnie zaślepienych badaniach RCT.....	49
Tabela 10. Działania niepożądane iwabradyny z poszczególnych układów zgłoszone do MHRA.....	51
Tabela 11. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy ilościowej.....	58
Tabela 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do analizy ilościowej, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	63
Tabela 13. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy jakościowej.....	66
Tabela 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do analizy jakościowej, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	70
Tabela 15. Charakterystyka badań nierandomizowanych z grupą kontrolną włączonych do opracowania.....	72
Tabela 16. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – serie przypadków.....	74
Tabela 17. Charakterystyka badań opisowych włączonych do opracowania – opisy przypadków.....	78
Tabela 18. Abstrakty konferencyjne włączone do opracowania.....	81
Tabela 19. Liczba zgłoszeń działań niepożądanych iwabradyny do bazy Vigibase.....	89
Tabela 20. Udział poszczególnych układów i narządów w działaniach niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do bazy działań niepożądanych WHO (Vigibase).....	90
Tabela 21. Działania niepożądane o udziale co najmniej 1% wśród działań niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do Vigibase.....	94

Tabela 22. Ekspozycja pacjentów na iwabradynę na podstawie danych z PSUR.....	96
Tabela 23. Zestawienie okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) dt. iwabradyny.	97
Tabela 24. Badania kliniczne dotyczące iwabradyny w toku.....	97
Tabela 25. Liczba przypadków działań niepożądanych iwabradyny opisanych w raportach PSUR, w zależności od źródła zgłoszenia.	98
Tabela 26. Poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w ramach tachyarytmii nadkomorowych w okresie objętym analizowanymi dokumentami PSUR.....	102
Tabela 27. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia.	113
Tabela 28. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. ZN z poszczególnych układów.	115
Tabela 29. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Poszczególne zdarzenia niepożądane.	118
Tabela 30. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Zgony i ciężkie ZN łącznie.....	120
Tabela 31. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Ciężkie ZN z poszczególnych układów.	122
Tabela 32. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo. Poszczególne ciężkie ZN.....	123
Tabela 33. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.	124
Tabela 34. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN z poszczególnych układów.	125
Tabela 35. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. ZN z poszczególnych układów.	126
Tabela 36. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol. Zgony i ciężkie ZN.....	127
Tabela 37. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol. ZN łącznie.....	127
Tabela 38. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol. Fotopsja.....	127
Tabela 39. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. ZN łącznie i powodujące przerwanie leczenia.....	128
Tabela 40. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. Poszczególne ZN.....	129
Tabela 41. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina. Zgony.	130
Tabela 42. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propanolol. Zdarzenia niepożądane.	130
Tabela 43. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo. Zdarzenia niepożądane.	131
Tabela 44. ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007.....	132
Tabela 45. Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007.	138
Tabela 46. Zgony i zdarzenia niepożądane w badaniu Glezer 2010.	152
Tabela 47. Powody przerwania leczenia w badaniu CL3-044.....	163
Tabela 48. Ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-044.	164
Tabela 49. Najczęściej raportowane ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 10% chorych chorych z którejkolwiek z grup) w badaniu CL3-044.....	164

Tabela 50. Najczęściej raportowane poszczególne ZN (u co najmniej 2% chorych z którejkolwiek z grup) w badaniu CL3-044.	165
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w badaniu CL3-044.	166
Tabela 52. Ciężkie ZN z poszczególnych układów w badaniu CL3-044.	167
Tabela 53. Najczęściej raportowane poszczególne ciężkie ZN (u >1% chorych z populacji <i>Safety Set</i>) w badaniu CL3-044.	168
Tabela 54. Powody przerwania leczenia w badaniu CL3-022.	169
Tabela 55. Ogólne podsumowanie bezpieczeństwa w badaniu CL3-044.	170
Tabela 56. Najczęściej raportowane ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 10% chorych) w badaniu CL3-022.	171
Tabela 57. Najczęściej raportowane poszczególne ZN (u co najmniej 2% chorych) w badaniu CL3-022.	171
Tabela 58. Najczęściej raportowane ciężkie ZN z poszczególnych układów (u co najmniej 1% chorych) w badaniu CL3-022.	172
Tabela 59. Odsetki chorych stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji w badaniu REDUCTION 2009.	173
Tabela 60. Odsetki chorych powyżej 80 lat stosujących różne dawki iwabradyny podczas obserwacji w badaniu REDUCTION 2009.	175
Tabela 61. Zgłoszone zdarzenia niepożądane w badaniu McDonald 2011.	182
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane niewymagające przerwania leczenia w badaniu Doesch 2007.	187
Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane.	220
Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.	222
Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.	224
Tabela 66. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.	226
Tabela 67. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – zdarzenia niepożądane cd.	228
Tabela 68. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN.	229
Tabela 69. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN cd.	231
Tabela 70. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN cd.	233
Tabela 71. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol – zdarzenia niepożądane.	296
Tabela 72. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol – zdarzenia niepożądane cd.	296
Tabela 73. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs atenolol – ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane.	297

Tabela 74. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs metoprolol – zdarzenia niepożądane.....	314
Tabela 75. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs amlodypina – zdarzenia niepożądane.....	316
Tabela 76. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs amlodypina – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	316
Tabela 77. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna vs propanolol – zdarzenia niepożądane.	327
Tabela 78. Analiza bezpieczeństwa – zestawienie wyników iwabradyna i.v. vs placebo – zdarzenia niepożądane.....	329

Spis rycin

Rysunek 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (diagram QUOROM ²⁵ /PRISMA ²⁶).....	56
Rysunek 2. Liczba zgłoszonych do bazy Vigibase działań niepożądanych iwabradyny w poszczególnych latach.....	89
Rysunek 3. Układy i narządy o udziale co najmniej 1% udziale wśród działań niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do Vigibase.....	92
Rysunek 4. Działania niepożądane o udziale co najmniej 1% wśród działań niepożądanych iwabradyny zgłoszonych do Vigibase.....	95
Rysunek 5. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 (RR).....	134
Rysunek 6. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 (RD).....	135
Rysunek 7. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 – cd. (RR).....	136
Rysunek 8. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – ZN i ZN powodujące przerwanie leczenia w badaniu Bescos 2007 – cd. (RD).....	137
Rysunek 9. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 (RR).....	139
Rysunek 10. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 (RD).....	140
Rysunek 11. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 – cd. (RR).....	141
Rysunek 12. Wyniki metaanalizy iwabradyna 5 mg vs iwabradyna 7,5 mg – Zgony i ciężkie ZN w badaniu Bescos 2007 – cd. (RD).....	142
Rysunek 13. Wyniki metaanalizy iwabradyna + lewosimendan vs dopamina – ZN w badaniu Arutyunov 2010 (RR).....	147
Rysunek 14. Wyniki metaanalizy iwabradyna + lewosimendan vs dopamina – ZN w badaniu Arutyunov 2010 (RR).....	147
Rysunek 15. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 1 (RR).....	153
Rysunek 16. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 1 (RD).....	154
Rysunek 17. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 2 (RR).....	155
Rysunek 18. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 2 (RD).....	156
Rysunek 19. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 3 (RR).....	157
Rysunek 20. Wyniki metaanalizy iwabradyna 7,5 mg vs placebo – ZN w badaniu Glezer 2010 cz. 3 (RD).....	158

Rysunek 21. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs placebo – zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RR).	160
Rysunek 22. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs placebo – zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RD).	160
Rysunek 23. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs metoprolol 50-100 mg/d – niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RR).	161
Rysunek 24. Wyniki metaanalizy iwabradyna 15 mg/d vs metoprolol 50-100 mg/d – niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu Shchukin 2008 (RD).	161
Rysunek 25. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN łącznie (RR).	235
Rysunek 26. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN łącznie (RD).	236
Rysunek 27. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).	237
Rysunek 28. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).	238
Rysunek 29. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia powodująca przerwanie leczenia (RR).	239
Rysunek 30. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia powodująca przerwanie leczenia (RD).	239
Rysunek 31. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).	240
Rysunek 32. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).	240
Rysunek 33. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia (RR).	240
Rysunek 34. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dławica piersiowa powodująca przerwanie leczenia (RD).	241
Rysunek 35. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia (RR).	241
Rysunek 36. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca powodująca przerwanie leczenia (RD).	241
Rysunek 37. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia (RR).	242
Rysunek 38. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków powodujące przerwanie leczenia (RD).	242
Rysunek 39. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny powodujące przerwanie leczenia (RR).	242
Rysunek 40. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny powodujące przerwanie leczenia (RD).	243
Rysunek 41. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia (RR).	243
Rysunek 42. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie powodujące przerwanie leczenia (RD).	243
Rysunek 43. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. serca (RR).	244

Rysunek 44. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. serca (RD).....	244
Rysunek 45. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR).....	244
Rysunek 46. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RD).....	245
Rysunek 47. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – badania diagnostyczne (RR).....	245
Rysunek 48. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – badania diagnostyczne (RD).....	245
Rysunek 49. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. metabolizmu i odżywiania (RR).....	246
Rysunek 50. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. metabolizmu i odżywiania (RD).....	246
Rysunek 51. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. układu nerwowego (RR).....	246
Rysunek 52. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. układu nerwowego (RD).....	247
Rysunek 53. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. naczyniowe (RR).....	247
Rysunek 54. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. naczyniowe (RD).....	247
Rysunek 55. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. żołądka i jelit (RR).....	248
Rysunek 56. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. żołądka i jelit (RD).....	248
Rysunek 57. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. oka (RR).....	248
Rysunek 58. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. oka (RD).....	249
Rysunek 59. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RR).....	249
Rysunek 60. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).....	249
Rysunek 61. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).....	250
Rysunek 62. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).....	250
Rysunek 63. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. nerek i dróg moczowych (RR).....	250
Rysunek 64. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. nerek i dróg moczowych (RD).....	251
Rysunek 65. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RR).....	251
Rysunek 66. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).....	251
Rysunek 67. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RR).....	252
Rysunek 68. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RD).....	252



Rysunek 69. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. skóry i tkanki podskórnej (RR).....	252
Rysunek 70. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. skóry i tkanki podskórnej (RD).....	253
Rysunek 71. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. psychiczne (RR).....	253
Rysunek 72. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. psychiczne (RD).....	253
Rysunek 73. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ogólne i stany w miejscu podania (RR).....	254
Rysunek 74. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ogólne i stany w miejscu podania (RD).....	254
Rysunek 75. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. krwi i ukł. chłonnego (RR).....	254
Rysunek 76. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. krwi i ukł. chłonnego (RD).....	255
Rysunek 77. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. wątroby i dróg żółciowych (RR).....	255
Rysunek 78. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. wątroby i dróg żółciowych (RD).....	255
Rysunek 79. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. rozrodczego i piersi (RR).....	256
Rysunek 80. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. ukł. rozrodczego i piersi (RD).....	256
Rysunek 81. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia (RR).....	257
Rysunek 82. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bradykardia (RD).....	257
Rysunek 83. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny (RR).....	258
Rysunek 84. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – fosfeny (RD).....	258
Rysunek 85. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. widzenia (RR).....	259
Rysunek 86. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zab. widzenia (RD).....	259
Rysunek 87. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – obrzęk kończyn dolnych (RR).....	260
Rysunek 88. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – obrzęk kończyn dolnych (RD).....	260
Rysunek 89. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dodatkowe skurcze komorowe (RR).....	261
Rysunek 90. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – dodatkowe skurcze komorowe (RD).....	261
Rysunek 91. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca (RR).....	262
Rysunek 92. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewydolność serca (RD).....	262
Rysunek 93. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków (RR).....	262

Rysunek 94. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – migotanie przedsionków (RD).	263
Rysunek 95. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie (RR).....	263
Rysunek 96. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – niewyraźne widzenie (RD).	263
Rysunek 97. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem (RR).	264
Rysunek 98. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – objawy związane ze wzrokiem (RD).	265
Rysunek 99. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – efekt stroboskopowy (RR).....	266
Rysunek 100. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – efekt stroboskopowy (RD).	266
Rysunek 101. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nudności (RR).....	267
Rysunek 102. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – nudności (RD).....	267
Rysunek 103. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – wymioty (RR).....	268
Rysunek 104. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – wymioty (RD).....	268
Rysunek 105. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból głowy (RR).....	269
Rysunek 106. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból głowy (RD).....	269
Rysunek 107. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból brzucha (RR).....	270
Rysunek 108. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból brzucha (RD).....	270
Rysunek 109. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból w klatce piersiowej (RR).....	271
Rysunek 110. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból w klatce piersiowej (RD).	271
Rysunek 111. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bóle nóg (RR).	272
Rysunek 112. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – bóle nóg (RD).	272
Rysunek 113. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zmęczenie (RR).	272
Rysunek 114. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zmęczenie (RD).	273
Rysunek 115. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból stawów (RR).	273
Rysunek 116. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ból stawów (RD).	273
Rysunek 117. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – artretyzm (RR).	274
Rysunek 118. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – artretyzm (RD).	274
Rysunek 119. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zawroty głowy z zab. równowagi (RR).....	274
Rysunek 120. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zawroty głowy z zab. równowagi (RD).	275
Rysunek 121. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z jakiegokolwiek przyczyny (RR).....	275
Rysunek 122. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z jakiegokolwiek przyczyny (RD).....	276

Rysunek 123. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR).....	276
Rysunek 124. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).....	276
Rysunek 125. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowych (RR).....	277
Rysunek 126. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z przyczyn sercowych (RD).....	277
Rysunek 127. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z powodu niewydolności serca (RR).....	277
Rysunek 128. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – zgony z powodu niewydolności serca (RD).....	278
Rysunek 129. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN łącznie (RR).....	278
Rysunek 130. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie ZN łącznie (RD).....	279
Rysunek 131. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. serca (RR).....	279
Rysunek 132. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. serca (RD).....	280
Rysunek 133. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR).....	280
Rysunek 134. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RD).....	280
Rysunek 135. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. metabolizmu i odżywiania (RR).....	281
Rysunek 136. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. metabolizmu i odżywiania (RD).....	281
Rysunek 137. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. układu nerwowego (RR).....	281
Rysunek 138. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. układu nerwowego (RD).....	282
Rysunek 139. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. naczyniowe (RR).....	282
Rysunek 140. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. naczyniowe (RD).....	282
Rysunek 141. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. żołądka i jelit (RR).....	283
Rysunek 142. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. żołądka i jelit (RD).....	283
Rysunek 143. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. oka (RR).....	283
Rysunek 144. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. oka (RD).....	284
Rysunek 145. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RR).....	284

Rysunek 146. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).....	284
Rysunek 147. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RR).....	285
Rysunek 148. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).....	285
Rysunek 149. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. nerek i dróg moczowych (RR).....	285
Rysunek 150. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. nerek i dróg moczowych (RD).....	286
Rysunek 151. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RR).	286
Rysunek 152. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).	286
Rysunek 153. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RR).....	287
Rysunek 154. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (RD).	287
Rysunek 155. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. skóry i tkanki podskórnej (RR).....	287
Rysunek 156. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. skóry i tkanki podskórnej (RD).	288
Rysunek 157. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. psychiczne (RR).....	288
Rysunek 158. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. psychiczne (RD).	288
Rysunek 159. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ogólne i stany w miejscu podania (RR).....	289
Rysunek 160. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. ogólne i stany w miejscu podania (RD).	289
Rysunek 161. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. krwi i układu chłonnego (RR).....	289
Rysunek 162. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. krwi i układu chłonnego (RD).....	290
Rysunek 163. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. wątroby i dróg żółciowych (RR).....	290
Rysunek 164. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. wątroby i dróg żółciowych (RD).....	290
Rysunek 165. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. układu rozrodczego i piersi (RR).	291
Rysunek 166. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zab. układu rozrodczego i piersi (RD).....	291

Rysunek 167. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zabiegi i procedury medyczne (RR).....	291
Rysunek 168. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężkie zabiegi i procedury medyczne (RD).....	292
Rysunek 169. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężka niestabilna dławica piersiowa (RR).....	292
Rysunek 170. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężka niestabilna dławica piersiowa (RD).....	293
Rysunek 171. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki zawał mięśnia sercowego (RR).....	293
Rysunek 172. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki zawał mięśnia sercowego (RD).....	294
Rysunek 173. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki arteriogram naczyń wieńcowych (RR).....	294
Rysunek 174. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs placebo – ciężki arteriogram naczyń wieńcowych (RD).....	295
Rysunek 175. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN łącznie (RR).....	298
Rysunek 176. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN łącznie (RD).	298
Rysunek 177. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).....	299
Rysunek 178. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).	299
Rysunek 179. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca powodujące przerwanie leczenia (RR).....	300
Rysunek 180. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca powodujące przerwanie leczenia (RD).	300
Rysunek 181. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).	301
Rysunek 182. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).	301
Rysunek 183. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN związane z leczeniem (RR).	302
Rysunek 184. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ZN związane z leczeniem (RD).....	302
Rysunek 185. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. oka (RR).	302
Rysunek 186. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. oka (RD).	303
Rysunek 187. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. naczyniowe (RR).....	303
Rysunek 188. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. naczyniowe (RD).	303
Rysunek 189. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca (RR).....	304
Rysunek 190. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zab. serca (RD).....	304
Rysunek 191. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem (RR).	304

Rysunek 192. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – objawy związane ze wzrokiem (RD).....	305
Rysunek 193. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – fosfeny (RR).....	305
Rysunek 194. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – fosfeny (RD).....	305
Rysunek 195. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – bradykardia zatokowa (RR).....	306
Rysunek 196. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – bradykardia zatokowa (RD).	306
Rysunek 197. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedociśnienie (RR).....	307
Rysunek 198. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedociśnienie (RD).....	307
Rysunek 199. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ból głowy (RR).....	307
Rysunek 200. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – ból głowy (RD).....	308
Rysunek 201. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – grypa (RR).....	308
Rysunek 202. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – grypa(RD).....	309
Rysunek 203. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niekontrolowane ciśnienie krwi (RR).....	309
Rysunek 204. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niekontrolowane ciśnienie krwi (RD).....	309
Rysunek 205. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedokrwienie mięśnia sercowego (RR).....	310
Rysunek 206. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – niedokrwienie mięśnia sercowego (RD).....	310
Rysunek 207. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – obrzęk kończyn dolnych (RR).....	310
Rysunek 208. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – obrzęk kończyn dolnych (RD).....	311
Rysunek 209. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zgony (RR).....	311
Rysunek 210. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – zgony (RD).....	312
Rysunek 211. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – poważne objawy związane ze wzrokiem (RR).....	312
Rysunek 212. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs atenolol – poważne objawy związane ze wzrokiem (RD).	313
Rysunek 213. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – ZN łącznie (RR).....	314
Rysunek 214. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – ZN łącznie (RD).	314
Rysunek 215. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – fotopsja (RR).	315
Rysunek 216. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs metoprolol – fotopsja (RD).	315
Rysunek 217. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN łącznie (RR).....	317
Rysunek 218. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN łącznie (RD).....	317
Rysunek 219. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN powodujące przerwanie leczenia (RR).....	318
Rysunek 220. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – ZN powodujące przerwanie leczenia (RD).	318

Rysunek 221. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RR).....	319
Rysunek 222. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem powodujące przerwanie leczenia (RD).....	319
Rysunek 223. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa powodująca przerwanie leczenia (RR).....	320
Rysunek 224. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa powodująca przerwanie leczenia (RD).....	320
Rysunek 225. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy powodujący przerwanie leczenia (RR).....	321
Rysunek 226. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy powodujący przerwanie leczenia (RD).....	321
Rysunek 227. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem (RR).....	322
Rysunek 228. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – objawy związane ze wzrokiem (RD).	322
Rysunek 229. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy (RR).....	323
Rysunek 230. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – obrzęk obwodowy (RD).	323
Rysunek 231. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa (RR).....	324
Rysunek 232. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – bradykardia zatokowa (RD).....	324
Rysunek 233. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – dodatkowe skurcze komorowe (RR).....	325
Rysunek 234. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – dodatkowe skurcze komorowe (RD).....	325
Rysunek 235. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR).....	326
Rysunek 236. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs amlodypina – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).....	326
Rysunek 237. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ZN łącznie (RR).....	327
Rysunek 238. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ZN łącznie (RD).....	327
Rysunek 239. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ogólne złe samopoczucie (RR).....	328
Rysunek 240. Wyniki metaanalizy iwabradyna vs propranolol – ogólne złe samopoczucie (RD).....	328
Rysunek 241. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN łącznie (RR).....	329
Rysunek 242. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN łącznie (RD).	329
Rysunek 243. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN związane z leczeniem (RR).....	330

Rysunek 244. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ZN związane z leczeniem (RD).....	330
Rysunek 245. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – zaburzenia oka (RR).....	331
Rysunek 246. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – zaburzenia oka (RD).	331
Rysunek 247. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – fosfeny (RR).....	331
Rysunek 248. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – fosfeny (RD).....	332
Rysunek 249. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ból głowy (RR).....	332
Rysunek 250. Wyniki metaanalizy iwabradyna i.v. vs placebo – ból głowy (RD).....	332

Piśmiennictwo

¹ Rada Konsultacyjna. Uchwała nr 50/14/2008 z dnia 2 października 2008 r. w sprawie finansowania w ramach listy leków refundowanych iwabradyny (Procoralan®) w leczeniu objawowej, przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym i przeciwwskazaniami lub nietolerancją beta-adrenolityków. http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_50_14_2008_iwabradyna_Procoralan.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

³ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org

⁴ McIntosh HM, Woolacott NF, Bagnall AM. Assessing harmful effects in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2004;4:19.

⁵ Centre for Reviews and Dissemination. *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.* 2009.
http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf [dostęp 19.08.2011 r.]

⁶ Procoralan: Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

⁷ Aronson JK (edit.). *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions.* Fifteenth Edition. Elsevier 2006.

⁸ Aronson JK (edit.). *Side Effects of Drugs Annual 30, Volume 30-33: A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions (Side Effects of Drugs Annual).* Elsevier 2008-2011.

⁹ Sweetmen SC (edit.) *Martindale: The Complete Drug Reference, 36th edition.* 2009.

¹⁰ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

¹¹ FDA. <http://www.fda.gov/> [dostęp 16.04.2012 r.]

¹² The Physician's Desk Reference. <http://www.pdr.net/> [dostęp 16.04.2012 r.]

¹³ Cherif F, Ginisty S, Horowicz S, Outin H, Eftekhari P. Procoralan (ivabradine) associated to risks factors: A fatal case of torsades de pointes. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 25 (Suppl. S1): 97, Apr 2011.

¹⁴ TGA. Australian Public Assessment Report for Ivabradine. December 2010. <http://www.tga.gov.au/pdf/auspar/auspar-coralan.pdf> [dostęp 16.04.2012 r.]

¹⁵ Drug Analysis Print. Ivabradine.

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_1335343874360.pdf [dostęp 08.05.2012 r.]

¹⁶ NICE clinical guideline 126. Management of stable angina. July 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55660/55660.pdf> [dostęp 16.04.2012 r.]


<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave26/10> [dostęp 07.08.2012 r.].

¹⁸ SMC Advice. Ivabradine (Procoralan®).

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine_Procolalan_319_06.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

¹⁹ SMC Advice. Ivabradine (Procoralan®).

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine_tablets_Procoralan_Resubmission_319-06_.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

²⁰ SMC Advice. Ivabradine (Procoralan®).

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan_NON_SUBMISSION_FINAL_JANUARY_2011_for_website.pdf [dostęp 16.04.2012 r.]

²¹ IQWiG. <https://www.iqwig.de/> [dostęp 16.04.2012 r.]

²² HAS. Transparency Committee Opinion. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-01/ct_3467_procoralan_ang.pdf

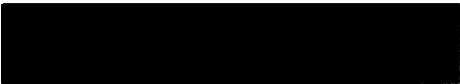
[dostęp: 16.04.2012 r.]

²³ PBAC. Subsequent Decisions not to Recommend.

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2009-07/c-subsequent-not-recommend> [dostęp 16.04.2012 r.]

²⁴ CEDAC. <http://www.cadth.ca/> [dostęp 16.04.2012 r.]

²⁵ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999; 354:1896-1900.



²⁶ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²⁷ Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, McQuay H. "Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?". *Controlled Clinical Trials* 17 (1): 1-12.

²⁸ Raport z bazy Vigibase zgodnie z zamówieniem ER078-2011, w formie pliku Microsoft Excel: ER078-2011 Ivabradine Summary by ADR.xls. Uppsala Monitoring Centre, Box 1051, 751 40 Uppsala, Sweden, przesłany w dniu 01.09.2011 r.

²⁹ Cervetto L, Demontis GC, Gargini C. Cellular mechanisms underlying the pharmacological induction of phosphenes. *Br J Pharmacol* 2007 Feb; 150 (4): 383-90.

³⁰ Parakh N, Bhargava B. Rate control with ivabradine: angina pectoris and beyond. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(1):1-12.

³¹ McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehs104. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-Acute%20and%20Chronic-HF-FT.pdf> [dostęp 21.05.2012 r.]