

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO
PROCORALAN
1.2.2108

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Procoralan 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Procoralan 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Procoralan 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ivabradiinia (vastaten 5,390 mg:aa ivabradiinihydrokloridia).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 63,91 mg laktoosimonohydraattia

Procoralan 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ivabradiinia (vastaten 8,085 mg:aa ivabradiinihydrokloridia).


Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 61,215 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO


Tabletti, kalvopäällysteinen.

Procoralan 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lohenvärinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, molemmin puolin jakourteellinen, yhdellä puolella kaiverrus ”5” ja toisella puolella .

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Procoralan 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Lohenvärinen, kolmikulmainen, kalvopäällysteinen tabletti, yhdellä puolella kaiverrus ”7.5” ja toisella puolella .

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukainen hoito

Ivabradiini on tarkoitettu kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla sepelvaltimotautipotilailla, joilla on normaali sinusrytmi ja joiden sydämen syketiheys on ≥ 70 lyöntiä minuutissa. Ivabradiinia käytetään

- aikuisille, joille beetasalpaajat eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia
- tai yhdessä beetasalpaajan kanssa potilaille, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta optimaalista beetasalpaaja-annosta käytettäessä.

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

Ivabradiini on tarkoitettu NYHA II–IV -luokan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, johon liittyy systolinen toimintahäiriö, kun potilaalla on sinusrytmi ja syketaajuus on ≥ 75 lyöntiä minuutissa,

yhdistelmänä hoitosuositusten mukaisen hoidon kanssa, beetasalpaajahoito mukaan lukien tai kun beetasalpaajahoito on vasta-aiheinen tai ei sovi potilaalle (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Erisuuruisia annoksia varten on saatavilla ivabradiinia 5 mg tai 7,5 mg sisältäviä kalvopäällysteisiä tabletteja.

Kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukainen hoito

Päätös hoidon aloittamisesta tai annoksen titraamisesta suositellaan tekemään sydämen syketaajuuden sarjamittauksen, EKG-rekisteröinnin tai Holter-tutkimuksen perusteella.

Ivabradiinin alkuannos alle 75-vuotiaille potilaille on enintään 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos potilaalla on 3-4 viikon hoidon jälkeen edelleen oireita, hän on sietänyt alkuannoksen hyvin ja leposyke on edelleen yli 60 lyöntiä minuutissa, annos voidaan suurentaa seuraavaan suurempaan annokseen, jos potilaan käyttämä annos on 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Ylläpitoannos ei saa ylittää 7,5 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa.

Jos angina pectoriksen oireet eivät vähene 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen, ivabradiinihoito pitää lopettaa.

Hoidon lopettamista pitää harkita myös, jos oireissa todettava vaste on vain vähäinen ja jos leposyke ei kolmen kuukauden kuluessa hidastu kliinisesti oleellisesti. Jos leposyke laskee hoidon aikana alle 50 lyöntiin minuutissa tai potilaalla ilmenee bradykardiaan liittyviä oireita, kuten huimausta, väsymystä tai hypotensiota, annos on pienennettävä pienimpään annokseen 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (puolikas 5 mg:n tabletista kaksi kertaa vuorokaudessa). Syketaajuutta pitää seurata annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Hoito tulee lopettaa, jos syke pysyy alle 50 lyönnissä/min tai bradykardian oireet jatkuvat annoksen pienentämisestä huolimatta.

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

Hoito aloitetaan vain stabiilia sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Hoitavalla lääkärillä on suositeltavaa olla kokemusta kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidosta.

Tavanomaisesti suositeltu ivabradiinin aloitusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kahden viikon hoidon jälkeen annos voidaan suurentaa 7,5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, jos sydämen leposyke on jatkuvasti yli 60 lyöntiä minuutissa, tai pienentää 2,5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (puolikas 5 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa), jos sydämen leposyke on jatkuvasti alle 50 lyöntiä minuutissa tai jos ilmaantuu bradykardiaan liittyviä oireita, kuten heitehuimausta, väsymystä tai hypotensiota. Jos sydämen syketaajuus on 50–60 lyöntiä minuutissa, hoitoa tulisi jatkaa annoksella 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos sydämen syketaajuus hidastuu hoidon aikana levossa pitkäkestoisesti alle 50 lyöntiin minuutissa tai potilaalla esiintyy bradykardiaan liittyviä oireita, annosta on titrattava seuraavaan pienempään annokseen, jos potilaan annostus on 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos sydämen syketaajuus kiihtyy levossa pitkäkestoisesti yli 60 lyöntiin minuutissa, annos voidaan titrata seuraavaan suurempaan annokseen, jos potilaan annostus on 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Hoito on lopetettava, jos sydämen syketaajuus pysyy alle 50 lyönnin minuutissa tai jos bradykardian oireet pitkittyvät (ks. kohta 4.4).

Erityiset potilasryhmät

Läkkäät

75-vuotiaille tai vanhemmille potilaille on harkittava pienemmän alkuannoksen käyttöä (2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, ts. puolikas 5 mg:n tabletista kaksi kertaa vrk:ssa) ennen mahdollista annoksen nostamista.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 15 ml/min (ks. kohta 5.2).

Tutkimustietoa ei ole saatavilla potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min. Tämän vuoksi on ivabradiinia tässä potilasryhmässä käytettävä varoen.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta on noudatettava, jos ivabradiinia annetaan potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Ivabradiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska ivabradiinin käyttöä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä ja koska suuri systeeminen altistus on odotettavissa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Ivabradiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa, ts. aamulla ja illalla aterian yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Leposyke alle 70 lyöntiä/min ennen hoitoa
- Kardiogeeninen sokki
- Akuutti sydäninfarkti
- Vaikea hypotensio (< 90/50 mmHg)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinus-eteiskatkos
- Epästabiili tai akuutti sydämen vajaatoiminta
- Riippuvuus sydämentahdistimesta (sydämen syketaajuus säilyy vain sydämentahdistimen avulla)
- Epästabiili angina pectoris
- 3. asteen AV-katkos
- Yhdistelmäkäyttö voimakkaiden sytokoromi P450 3A4 -inhibiittoreiden kanssa, kuten atsolien ryhmään kuuluvat sienilääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli), makrolidiantibiootit (klaritromysiini, erytromysiini *per os*, josamysiini, telitromysiini), HIV-proteasain estäjät (nelfinaviiri, ritonaviiri) ja nefatsodoni (ks. kohdat 4.5 ja 5.2)
- Yhdistelmäkäyttö verapamiilin tai diltiatseemin kanssa, jotka ovat CYP3A4:n kohtalaisia estäjiä ja joilla on sydämen syketaajuutta hidastavia ominaisuuksia (ks. kohta 4.5)
- Raskaus, imetys ja käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Oireista kroonista stabiilia angina pectorista sairastavien potilaiden kliinisessä hoitotuloksessa todettavien hyötyjen puuttuminen

Ivabradiini on tarkoitettu vain kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon, koska ivabradiini ei vaikuta hyödyllisesti kardiovaskulaarisiin hoitotuloksiin (esim. sydäninfarktiin tai sydän- ja verisuoniperäiseen kuolleisuuteen) (ks. kohta 5.1).

Sydämen syketaajuuden mittaaminen

Sydämen syketaajuus saattaa vaihdella ajan mittaan huomattavasti, joten ennen ivabradiinihoidon aloittamista sekä harkittaessa ivabradiinihoitoa jo saavien potilaiden annoksen titraamista on harkittava

leposykkeen määrittämistä sydämen syketaajuuden sarjamittauksen, EKG-rekisteröinnin tai Holter-mittauksen avulla. Tämä koskee myös potilaita, joiden sydämen syketaajuus on hidas, etenkin jos syketaajuus hidastuu alle 50 lyöntiin minuutissa, sekä annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Sydämen rytmihäiriöt

Ivabradiini ei ole tehokas sydämen rytmihäiriöiden hoitoon tai estoon ja se menettää todennäköisesti tehonsa, mikäli esiintyy takyarytmiaa (esim. ventrikulaarista tai supraventrikulaarista takykardiaa).

Ivabradiinia ei sen vuoksi suositella potilaille, joilla esiintyy eteisvärinää tai sinussolmukkeen toimintaan vaikuttavia sydämen rytmihäiriöitä.

Ivabradiinihoitoa saavilla potilailla on suurentunut eteisvärinän riski (ks. kohta 4.8). Eteisvärinä on ollut yleisempää amiodaronia tai voimakkaita luokan I rytmihäiriölääkkeitä samanaikaisesti käyttäneillä potilailla. Suositellaan, että ivabradiinihoitoa saavien potilaiden tilaa seurataan säännöllisesti eteisvärinän (jatkuva tai kohtauksittainen) varalta. Seurantaan pitää sisällyttää säännölliset EKG-tutkimukset, jos se on kliinisesti perusteltua (esim. jos rintakipu on pahentunut tai jos potilaalla on sydämentykytystä tai epäsäännöllinen pulssi).

Potilaille pitää kertoa eteisvärinän oireet ja löydökset, ja häntä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tällaisia ilmaantuu.

Jos eteisvärinää ilmaantuu ivabradiinihoidon aikana, hoidon jatkamisen hyötyjä ja riskejä on mietittävä tarkoin.

Jos kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on kammionsisäisiä johtumishäiriöitä (vasemman puolen haarakatkos, oikean puolen haarakatkos) ja kammioperäistä epäsynchroniaa, potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Käyttö potilaille, joilla on 2. asteen AV-katkos

Ivabradiinia ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on 2. asteen AV-katkos.

Käyttö potilaille, joilla on alhainen syke

Ivabradiinin käyttöä ei saa aloittaa potilaille, joiden leposyke ennen hoitoa on alle 70 lyöntiä/min (ks. kohta 4.3).

Jos leposyke hoidon aikana laskee pysyvästi alle 50 lyöntiin/min tai potilaalla ilmenee bradykardiaan liittyviä oireita, kuten huimausta, väsymystä tai hypotensiota, annosta on pienennettävä tai hoito lopetettava, jos syke pysyy alle 50 lyönnissä/min tai bradykardian oireet jatkuvat (ks. kohta 4.2).

Yhdistelmäkäyttö kalsiumkanavan salpaajien kanssa

Ivabradiinin samanaikaista käyttöä sydämen sykettä hidastavien kalsiumkanavan salpaajien, kuten verapamiilin ja diltiatseemin, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Kun ivabradiinia on käytetty samanaikaisesti nitraattien ja dihydropyridiini-kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, kanssa, turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ole esiintynyt. Ivabradiinin tehon ei ole osoitettu lisääntyvän, kun sitä käytetään samanaikaisesti kalsiumkanavan salpaajien kanssa (ks. kohta 5.1).

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoiminnan on oltava stabiili ennen ivabradiinihoidon harkitsemista. Ivabradiinia on käytettävä varoen NYHA-toimintaluokan IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon, koska tästä potilasryhmästä on vähän tietoa.

Aivohalvaus

Ivabradiinin käyttöä ei suositella välittömästi aivohalvauksen jälkeen, koska tutkimustietoa tällaisista tapauksista ei ole saatavilla.

Näkökyky

Ivabradiini vaikuttaa verkkokalvon toimintaan. Ei ole todisteita siitä, että ivabradiinilla olisi pitkäaikaishoidossa toksisia vaikutuksia verkkokalvoon (ks. kohta 5.1). Hoidon lopettamista tulee harkita, jos näkökyky huononee odottamatta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on verkkokalvon pigmenttisurkastuma.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensiopotilaat

Tietoa on rajoitetusti saatavilla potilaista, joilla on lievä tai kohtalainen hypotensio ja sen vuoksi ivabradiinia tulee käyttää varoen näille potilaille. Ivabradiini on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vakava hypotensio (verenpaine < 90/50 mmHg) (ks. kohta 4.3).

Eteisvärinä – sydämen rytmihäiriöt

Todisteita (vakavasta) bradykardiasta ei ole, kun ivabradiinia saaneille potilaille on palautettu sinusrytmi farmakologisella sähköisellä rytminsiirrolla. Koska tietoja on kuitenkin vain vähän saatavilla, ei-kiireellisen DC-kardioversion suorittamista tulisi harkita vasta, kun 24 tuntia on kulunut viimeisestä ivabradiiniannoksesta.

Käyttö potilaille, joilla on QT-oireyhtymä tai joita on hoidettu QT-aikaa pidentävillä lääkevalmisteilla

Ivabradiinin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on synnynnäinen QT-oireyhtymä tai joita on hoidettu QT-aikaa pidentävillä lääkkeillä (ks. kohta 4.5). Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, sydämen toiminnan huolellinen seuranta on tarpeen.

Sydämen syketaajuuden hidastuminen, jota ivabradiini aiheuttaa, saattaa pahentaa QT-ajan pitenemistä, mistä saattaa aiheutua vaikea-asteisia sydämen rytmihäiriöitä, etenkin kääntyvien kärkien takykardiaa (*Torsades de pointes*).

Hypertensiopotilaat, joiden verenpainelääkitystä on muutettava

SHIFT-tutkimuksessa potilailla esiintyi jaksottain kohonnutta verenpainetta useammin ivabradiinihoidon (7,1 %) yhteydessä verrattuna lumelääkehoitoon (6,1 %). Tällaisia jaksoja esiintyi useimmin pian sen jälkeen, kun verenpainelääkitystä oli muutettu. Jaksot olivat ohimeneviä eivätkä vaikuttaneet ivabradiinihoidon tehoon. Kun ivabradiinihoitoa saavan kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan hoitoon tehdään muutoksia, verenpainetta on seurattava asianmukaisin väliajoin (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

Koska tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttöä ei suositella

QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

- Kardiovaskulaariset QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet (esim. kinidiini, disopyramidi, bepridiili, sotaloli, ibutilidi, amiodaroni)
- Muut kuin kardiovaskulaariset QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet (esim. pimotsidi, tsiprasidoni, sertindoli, meflokiini, halofantriini, pentamidiini, sisapridi, laskimoon annettava erytromysiini)

Kardiovaskulaaristen ja ei-kardiovaskulaaristen QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ivabradiinin kanssa tulee välttää, koska QT-aika voi ennestään pidentyä sydämen lyöntitaajuuden laskiessa. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, sydämen toiminnan huolellinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö varotoimin

Kaliumin erityistä lisäävät diureetit (tiatsididiureetit ja loop-diureetit): hypokalemia saattaa lisätä sydämen rytmihäiriöiden riskiä. Koska ivabradiini saattaa aiheuttaa bradykardiaa, siitä aiheutuva hypokalemian ja bradykardian yhdistelmä on vaikea-asteisten sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista edistävä tekijä, etenkin jos potilaalla on pitkän QT-ajan oireyhtymä riippumatta siitä, onko tämä oireyhtymä synnynnäinen vai lääkeaineen aiheuttama.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradiini metaboloituu vain CYP3A4:n kautta ja on tämän sytokromin hyvin heikko inhibiittori. On osoitettu, että ivabradiini ei vaikuta muiden CYP3A4:n substraattien (lievät, kohtalaiset ja voimakkaat inhibiittorit) metaboliaan ja pitoisuuteen plasmassa. CYP3A4:n inhibiittorit ja induktorit todennäköisesti vaikuttavat ivabradiinin metaboliaan ja farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi.

Lääkeaineinteraktiotutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A4:n inhibiittorit suurentavat ivabradiinin pitoisuutta plasmassa, kun taas induktorit pienentävät sitä. Ivabradiinin suurentunut pitoisuus plasmassa voi olla yhteydessä liiallisen bradykardian riskiin (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö vasta-aiheista

Samanaikainen voimakkaiden CYP3A4:n inhibiittoreiden, kuten atsolien ryhmään kuuluvien sienilääkkeiden (ketokonatsoli, itrakonatsoli), makrolidiantibioottien (klaritromysiini, erytromysiini *per os*, josamysiini, telitromysiini), HIV-proteaasin estäjien (nelfinaviiri, ritonaviiri) ja nefatsodonin, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaat CYP3A4:n inhibiittorit, kuten ketokonatsoli (200 mg kerran vuorokaudessa) ja josamysiini (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) nostivat ivabradiinin keskimääräisen plasmapitoisuuden 7 - 8-kertaiseksi.

Kohtalaiset CYP3A4:n inhibiittorit: spesifiset, terveillä vapaaehtoisilla ja potilailta tehdyt interaktiotutkimukset ovat osoittaneet, että ivabradiinin ja sydämen sykettä hidastavien kalsiumkanavan salpaajien, kuten verapamiilin ja diltiatseemin, samanaikainen käyttö johtaa ivabradiinialtistuksen lisääntymiseen (AUC suurenee 2 - 3-kertaiseksi) ja sydämen syke hidastuu 5 lyöntiä minuutissa. Ivabradiinin samanaikaista käyttöä näiden lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhteiskäyttöä ei suositella

Greippimehu: Ivabradiinialtistus kasvoi kaksinkertaiseksi greippimehun samanaikaisen käytön jälkeen. Greippimehun juomista pitää siksi välttää.

Yhteiskäyttö varotoimin

- Kohtalaiset CYP3A4:n inhibiittorit: ivabradiinin samanaikaista käyttöä muiden kohtalaisten CYP3A4:n inhibiittoreiden (esim. flukonatsolin) kanssa voidaan harkita aloitusannoksella 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja jos sydämen leposyke on yli 70 lyöntiä minuutissa. Sydämen lyöntitiheyttä tulee seurata.
- CYP3A4:n induktorit: CYP3A4:n induktorit (esim. rifampisiini, barbituraatit, fenytoiini, *Hypericum perforatum* (mäkikuisma) voivat pienentää ivabradiinialtistusta ja -aktiivisuutta. Ivabradiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen CYP3A4:ää indusoivien lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön aikana. Ivabradiini (10 mg kaksi kertaa päivässä) – mäkikuisma -yhdistelmä pienensi ivabradiinin AUC-arvon puoleen. Mäkikuisma- ja valmisteiden käyttöä tulisi rajoittaa ivabradiinihoidon aikana.

Muu samanaikainen käyttö

Spesifiset lääkeaineinteraktiotutkimukset eivät ole osoittaneet, että seuraavilla lääkevalmisteilla olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ivabradiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan: protonipumpun estäjät (omepratsoli, lansopratsoli), sildenafili, HMG-CoA reduktaasin estäjät (simvastatiini), dihydropyridiini-kalsiuminsalpaajat (amlodipiini, lasidipiini), digoksiini ja varfariini. Lisäksi, ivabradiinilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia simvastatiinin, amlodipiinin ja lasidipiinin farmakokinetiikkaan, digoksiinin ja varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan, eikä asetyylisalisyylihapon farmakodynamiikkaan.

Keskeisessä faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa seuraavia lääkevalmisteita käytettiin rutiininomaisesti ivabradiinin kanssa ilman merkkejä turvallisuusriskeistä: ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit, beetasalpaajat, diureetit, aldosteroniantagonistit, lyhyt- ja pitkävaikutteiset nitraatit, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, fibraatit, protonipumpun estäjät, oraaliset diabeteslääkkeet, asetyylisalisyylihappo ja muut trombosyyttien aggregaation estäjät.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi pitää käyttää hoidon aikana asianmukaista raskauden ehkäisyä (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja ivabradiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Näissä tutkimuksissa on todettu alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Ivabradiinin käyttö on siksi vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Eläintutkimusten mukaan ivabradiini erittyy rintamaitoon. Tämän vuoksi ivabradiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Ivabradiinihoitoa tarvitsevien naisten on lopetettava imettäminen ja valittava jokin toinen tapa lapsen ruokkimiseen.

Hedelmällisyys

Kokeet rotilla eivät ole osoittaneet urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyvyssä ei havaittu muutoksia spesifisessä, terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pyrittiin arvioimaan ivabradiinin mahdollisia vaikutuksia ajokykyyn. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ajokykyyn on kuitenkin raportoitu joissakin tapauksissa heikentyneen näköön liittyvien oireiden vuoksi. Ivabradiini voi aiheuttaa ohimeneviä valoistimuksia, pääasiassa fosfeeneja (ks. kohta 4.8). Näiden valoistimusten mahdollinen esiintyminen tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita tilanteissa, joissa voi esiintyä valonvoimakkuuden äkillisiä vaihteluita, erityisesti ajettaessa autoa yöaikaan. Ivabradiini ei vaikuta koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ivabradiinia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui lähes 45 000 potilasta.

Yleisimmät ivabradiinin haittavaikutukset, valoistimukset (fosfeenit) ja bradykardia, ovat annoksesta riippuvia ja liittyvät valmisteen farmakologisiin vaikutuksiin.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisten tutkimusten yhteydessä ja ne esitetään seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Preferred Term -termi
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Eosinofilia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Hyperurikemia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky, yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana Huimaus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Preferred Term -termi
	Melko harvinainen*	Synkopee, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
Silmät	Hyvin yleinen	Valoistimukset (fosfeenit)
	Yleinen	Näön sumeneminen
	Melko harvinainen*	Kahtena näkeminen Näkökyvyn heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Kiertohuimaus (vertigo)
Sydän	Yleinen	Bradykardia
		Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos (EKG:ssä todettava pidentynyt PQ-aika)
		Kammioperäiset lisälyönnit
		Eteisvärinä
	Melko harvinainen	Sydämentykytys, supraventrikulaariset lisälyönnit
	Hyvin harvinainen	2. asteen eteis-kammiokatkos, 3. asteen eteis-kammiokatkos
		Sairas sinus -oireyhtymä
Verisuonisto	Yleinen	Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpaine
	Melko harvinainen*	Hypotensio, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
		Ummetus
		Ripuli
		Vatsakipu*
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen*	Angioedeema
		Ihottuma
	Harvinainen*	Eryteema
		Kutina
		Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasspasmit
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen*	Voimattomuus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
		Uupumus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
	Harvinainen*	Huonovointisuus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
Tutkimukset	Melko harvinainen	Kohonnut veren kreatiinipitoisuus
		EKG:ssä todettava pidentynyt QT-aika

* Spontaaniraportoinnissa havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys laskettu kliinisten tutkimusten perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valoistimuksia (fosfeeneja) on raportoitu 14,5 %:lla potilaista, aistimusten on kuvailtu olevan ohimeneviä näkökentän rajoitetulla alueella näkyviä voimakkaita valoilmioita. Yleensä näitä oireita aiheuttavat äkilliset valon voimakkuuden vaihtelut. Fosfeeneja voidaan kuvata myös valokehäksi, näköaistimuksen hajoamiseksi (stroboskoopiksi tai kaleidoskoopiksi vaikutuksiksi), kirkkaiksi värivaloiksi tai monena näkemiseksi (kuvien pidentynyt viipyminen verkkokalvolla). Fosfeeneja esiintyy yleensä ensimmäisten kahden hoitokuukauden aikana, jonka jälkeen niitä voi esiintyä toistuvasti. Fosfeenien raportoitiin yleensä olevan lieviä tai kohtalaisia. Kaikki fosfeenit paranivat hoidon aikana tai sen jälkeen, suurin osa (77,5 %) jo hoidon aikana. Alle 1 % potilaista muutti päivittäistä lääkitystään tai keskeytti hoidon fosfeenien vuoksi.

Bradykardiaa raportoitiin 3,3 prosentilla potilaista, erityisesti ensimmäisten 2–3 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta. 0,5 prosentilla potilaista esiintyi vaikeaa bradykardiaa (≤ 40 lyöntiä/min).

SIGNIFY-tutkimuksessa havaittiin eteisvärinää 5,3 %:lla ivabradiinia käyttäneistä potilaista verrattuna 3,8 %:iin lumeryhmän potilaista. Eteisvärinän ilmaantuvuus vähintään 3 kuukautta kestäneiden vaiheen II/III kaksoissokkoutettujen kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistelmäanalyysissä, jossa oli mukana yli 40 000 potilaan tiedot, oli ivabradiinia saaneilla potilailla 4,86 % verrattuna 4,08 %:n ilmaantuvuuteen verrokeilla, mikä vastaa riskisuhdetta (HR) 1,26, 95 %:n luottamusväli [1,15–1,39].

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostus voi johtaa vaikeaan ja pitkittyneeseen bradykardiaan (ks. kohta 4.8).

Hoito

Vaikeaa bradykardiaa hoidetaan oireenmukaisesti erityissairaanhoidossa. Jos ilmenee bradykardiaa ja hemodynaaminen toleranssi on huono, tulisi oireenmukaiseen hoitoon liittää suonensisäinen beetareseptoreita stimuloiva lääkevalmiste, kuten isoprenaliini. Väliaikaista sydämen sähköistä tahdistusta tulee käyttää tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, muut sydänlääkkeet, ATC-koodi: C01EB17.

Vaikutusmekanismi

Ivabradiini on puhdas sydämen sykettä hidastava lääkeaine, joka inhiboi selektiivisesti ja spesifisesti sydämen tahdistinalueen I_f sähköimpulsseja. Tahdistinalue kontrolloi spontaania diastolista depolarisaatiota sinussolmukkeessa ja sydämen lyöntitaajuutta. Sydänvaikutukset ovat spesifisiä sinussolmukkeelle, ilman vaikutuksia eteisen, eteis-kammio- tai kammionsisäiseen johtumisaikaan tai sydänlihaksen supistumiskykyyn tai kammion repolarisaatioon.

Ivabradiini voi vaikuttaa myös retinaalisiin sähköimpulsseihin I_h , jotka muistuttavat sydämen sähköimpulsseja I_f . Se osallistuu näköaistin temporaaliseen resoluutioon vähentämällä retinaalista vastetta kirkkaisiin valoärsykkeisiin. Tietyissä laukaisevissa olosuhteissa (esim. valon voimakkuuden nopeasti muuttuessa) ivabradiinin aiheuttama osittainen I_h :n inhibitio on synä potilailla joskus esiintyviin valoärsykkeisiin. Valoärsykemusten (fosfeenien) on kuvailtu olevan ohimeneviä näkökentän rajoitetulla alueella näkyviä voimakkaita valoilmioita (ks. kohta 4.8).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ivabradiinin pääasiallinen farmakodynaaminen ominaisuus ihmisillä on spesifinen, annoksesta riippuva sydämen lyöntitaajuuden aleneminen. Analysoitaessa sydämen lyöntitaajuuden laskua enintään annoksilla 20 mg kaksi kertaa päivässä, havaittiin suuntaus kohti tasannevaihetta, mikä on yhdenmukaista vaikean bradykardian (alle 40 lyöntiä/min) riskin pienenemisen kanssa (ks. kohta 4.8).

Tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä sydämen syke hidastuu levossa ja rasituksen aikana noin 10 lyöntiä/min. Tämä johtaa sydämen työmäärän ja sydänlihaksen hapenkulutuksen vähenemiseen.

Ivabradiini ei vaikuta sydämen sisäiseen johtumiseen, supistumiskykyyn (ei negatiivista inotrooppista vaikutusta) eikä kammioiden repolarisaatioon:

- kliinisissä elektrofysiologisissa tutkimuksissa ivabradiinilla ei ollut vaikutusta eteiskammio- tai kammionsisäiseen johtumisaikaan eikä korjattuun QT-väliin;
- potilailla, joilla oli sydämen vasemman kammion toimintahäiriö (vasemman kammion ejektiofraktio välillä 30 - 45 %), ivabradiinilla ei ollut haitallista vaikutusta vasemman kammion ejektiofraktioon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ivabradiinin tehoa angina pectoriksen ja sydänlihasiskemian hoidossa tutkittiin viidessä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa (kolme vs. lumelääke, yksi vs. atenololi ja yksi vs. amlodipiini). Näihin tutkimuksiin osallistui 4111 potilasta, joilla oli krooninen, stabiili angina pectoris ja joista 2617 potilasta sai ivabradiinia.

Ivabradiini 5 mg kaksi kertaa päivässä oli tehokas rasituskoemuuttujien mukaan 3-4 hoitoviikossa. Teho varmistettiin annoksella 7,5 mg kaksi kertaa päivässä. Etenkin annoksen 5 mg kaksi kertaa päivässä lisäetä osoitettiin kotrolloidussa referenssitutkimuksessa (vs. atenololi): rasituksen kokonaisaika piteni noin 1 minuutilla kuukauden hoidon jälkeen annoksella 5 mg kaksi kertaa päivässä ja edelleen lähes 25 sekunnilla kolmen lisäkuukauden jälkeen, joiden aikana annosta suurennettiin 7,5 mg:aan kaksi kertaa päivässä. Tässä tutkimuksessa ivabradiinin hyöty angina pectoriksen ja sydänlihasiskemian hoidossa varmistettiin 65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla. Annosten teho (5 mg ja 7,5 mg kaksi kertaa päivässä) oli yhdenmukainen kaikissa tutkimuksissa ja rasitusmuuttujien mukaan (rasituksen kokonaisaika, aika kipurajaan, aika rintakipukohtaukseen ja aika ST-segmentin 1 mm pienenemiseen) ja liittyi noin 70 % laskuun rintakipukohtausten määrässä. Ivabradiinin annostus kaksi kertaa päivässä säilytti tehon tasaisena 24 tunnin ajan.

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 889 potilasta, annettiin ivabradiinia lisälääkkeenä atenololin 50 mg:n päiväannoksen kanssa. Ivabradiini osoitti lisätehoa rasitus-EKG:n kaikilla parametreilla (12 tuntia lääkkeiden ottamisen jälkeen).

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 725 potilasta, ivabradiinilla ei ollut lisävaikutusta kerran päivässä otettujen 10 mg:n amlodipiiniannosten kanssa samanaikaisesti otettuna lääkeaineen pitoisuuden ollessa alhaisimmillaan (12 tuntia suun kautta otetun annoksen ottamisesta). Teho kuitenkin voimistui lääkeaineen pitoisuuden ollessa suurimmillaan (3 - 4 tuntia suun kautta otetun annoksen jälkeen).

Satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 1277 potilasta, ivabradiinilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä lisävaikutus hoitovasteeseen (määritelty vähintään 3 rintakipukohtauksen vähenemiseksi viikossa ja/tai ST-segmentin 1 mm pienenemiseen kuluvan ajan vähintään 60 sekunnin pitenemiseksi juoksumatolla tehdyssä rasitus-EKG:ssa) 6 viikon hoitajakson ajan kerran päivässä otettujen 5 mg:n amlodipiiniannosten tai kerran päivässä otettujen 30 mg:n nifedipiinidepotvalmisteannosten kanssa samanaikaisesti otettuna lääkeaineen pitoisuuden ollessa alhaisimmillaan (12 tuntia suun kautta otetun ivabradiiniannoksen ottamisesta) (ristitulosuhde (OR) = 1,3; 95 %:n luottamusväli 1,0–1,7]; p = 0,012). Ivabradiinilla ei osoitettu lisävaikutusta rasitus-EKG-parametrien toissijaisten päätetapahtumien suhteen lääkeaineen pitoisuuden ollessa alhaisimmillaan, mutta tehon osoitettiin voimistuneen lääkeaineen pitoisuuden ollessa suurimmillaan (3–4 tuntia suun kautta otetun ivabradiiniannoksen jälkeen).

Ivabradiinin teho säilyi täysin 3 - 4 hoitokuukauden ajan kliinisissä tehotutkimuksissa. Viitteitä farmakologisen toleranssin kehittymisestä hoidon aikana (tehon vähenemisestä) ei havaittu, eikä myöskään rebound-efektiä hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Ivabradiinin vaikutus angina pectoriksen ja sydänlihasiskemian hoidossa liittyi annoksesta riippuvaan sydämen lyöntitaajuuden laskuun ja merkittävään syke-painetulon (sykkeen ja systolisen verenpaineen tulo) pienenemiseen levossa ja rasituksessa. Vaikutukset verenpaineeseen ja perifeeristen verisuonten vastukseen olivat vähäisiä ja kliinisesti merkityksettömiä.

Ivabradiinihoitoa vähintään vuoden ajan (n = 713) saaneilla potilailla todettiin pysyvä sydämen sykkeen hidastuminen. Vaikutuksia glukoosi- tai lipidiaineenvaihduntaan ei havaittu.

Ivabradiinin teho angina pectoriksen ja sydänlihaskemian hoidossa säilyi diabeetikoilla (n = 457) samanlaisena kuin muulla väestöllä.

BEAUTIFUL-tutkimus oli laaja päätetapahtumatutkimus, jossa oli mukana 10917 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 40 %). Tutkimuspotilailla oli optimaalinen taustalääkitys ja 86,9 % potilaista käytti beetasalpaajia. Tutkimuksen ensisijainen yhdistelmäpätetapahtuma oli sydän- ja verisuonitautikuolema ja akuutin sydäninfarktin tai sydämen vajaatoiminnan kehittymisestä tai pahenemisesta johtuva sairaalahoito. Tutkimuksessa ei havaittu eroa ivabradiini- ja plaseboryhmän välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa (suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,00, p = 0,945). Post-hoc-alaryhmässä potilailla, joilla oli satunnaistettaessa oireellinen rintakipu (n = 1507), turvallisuuteen vaikuttavaa tekijää koskien sydän- ja verisuonitautikuolemaa ja akuutista sydäninfarktista tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvaa sairaalahoitoa, ei havaittu (ivabradiini 12,0 % versus plasebo 15,5 %, p = 0,05).

SIGNIFY-tutkimus oli laaja päätetapahtumatutkimus, jossa oli mukana 19102 sepelvaltimotautipotilasta, joilla ei ollut kliinistä sydämen vajaatoimintaa (LVEF > 40 %). Tutkimuspotilailla oli optimaalinen taustalääkitys. Hoitosuunnitelmana oli käyttää hyväksytyä annostusta suurempaa annosta (alkuannos 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa [5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, jos ikä oli ≥ 75 vuotta], joka titrattiin enintään 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa). Tutkimuksen ensisijainen yhdistelmäpätetapahtuma oli sydän- ja verisuoniperäinen kuolema tai kuolemaan johtamaton sydäninfarkti. Tutkimuksessa ei havaittu eroa ivabradiini- ja plaseboryhmän välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa (suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,08, p = 0,197). Bradykardiaa raportoitiin 17,9 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista (2,1 %:lla plaseboryhmän potilaista). Tutkimuspotilaista 7,1 % käytti verapamiilia, diltiatseemia tai voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä.

Siinä potilaiden ennalta määritellyssä osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa CCS-luokan II tai vaikeampiasteinen angina pectoris (n = 12 049), havaittiin ensisijaisen yhdistelmäpätetapahtuman pieni tilastollisesti merkitsevä lisäys (vuosittainen esiintyvyys 3,4 % versus 2,9 %, suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,18, p = 0,018), mutta tällaista ei havaittu siinä angina pectorista sairastavien potilaiden osajoukossa, joiden CCS-luokka oli ≥ I (n = 14 286) (suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,11, p = 0,110). Tutkimuksessa käytetty hyväksytyä annostusta suurempi annos ei selittänyt täysin näitä löydöksiä.

SHIFT-tutkimus oli laaja, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu hoitotulosta selvittävä monikeskustutkimus 6505 aikuispotilaalla, joilla oli stabiili krooninen NYHA-luokan II–IV kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (≥ 4 viikon ajan), johon liittyi pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF ≤ 35 %) ja leposyke ≥ 70 lyöntiä minuutissa.

Potilaat saivat hoitosuosittelusten mukaista hoitoa, kuten beetasalpaajia (89 %), ACE:n estäjiä ja/tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia (91 %), diureetteja (83 %) ja aldosteroniantagonisteja (60 %). Ivabradiiniryhmän potilaista 67 % sai 7,5 mg ivabradiinia kaksi kertaa päivässä. Seurannan keston mediaani oli 22,9 kuukautta. Ivabradiinihoitoon liittyi sydämen syketaajuuden hidastuminen keskimäärin 15 lyöntiä minuutissa, kun lähtötilanteen lyöntitiheys oli 80 lyöntiä minuutissa. Sydämen syketiheyden ero ivabradiini- ja lumelääkehoitoryhmissä oli 10,8 lyöntiä minuutissa 28. hoitopäivänä, 9,1 lyöntiä minuutissa 12. hoitokuukautena ja 8,3 lyöntiä minuutissa 24. hoitokuukautena.

Tutkimuksessa todettiin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (kardiovaskulaarikuolleisuus ja sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi) esiintyvyyden suhteellisen riskin pieneneminen 18 % (riskisuhde: 0,82, 95 %:n luottamusväli [0,75;0,90] – p < 0,0001), joka oli havaittavissa 3 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisen jälkeen. Riskin absoluuttinen pieneneminen oli 4,2 %. Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset liittyvät pääasiassa sydämen vajaatoiminnan päätetapahtumiin, sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi (absoluuttinen riski pieneni 4,7 %) ja sydämen vajaatoiminnasta aiheutuvaan kuolemaan (absoluuttinen riski pieneni 1,1 %).

Hoidon teho ensisijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan, sen osa-alueisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin

	Ivabradiini (N = 3241) n (%)	Lumelääke (N = 3264) n (%)	Riskisuhde [95 %:n luottamusväli]	p-arvo
Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	< 0,0001
Yhdistetyn päätetapahtuman osa-alueet:				
- kardiiovaskulaarikuolema	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80;1,03]	0,128
- sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	< 0,0001
Muut toissijaiset päätetapahtumat:				
- mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80;1,02]	0,092
- sydämen vajaatoiminnasta aiheutunut kuolema	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- mistä tahansa syystä aiheutunut sairaalahoito	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- kardiiovaskulaarisyytä aiheutunut sairaalahoito	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78;0,92]	0,0002

Ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyden havaittiin vähenevän yhdenmukaisesti riippumatta sukupuolesta, NYHA-luokasta, sydämen vajaatoiminnan iskeemisestä tai ei-iskeemisestä etiologiasta sekä riippumatta siitä, oliko potilaan anamneesissa diabetesta tai hypertensiota.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joiden sydämen syketaajuus oli ≥ 75 lyöntiä minuutissa (n = 4150), havaittiin suurempi väheneminen ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (24 %) (riskisuhde: 0,76, 95 %:n luottamusväli [0,68;0,85] – p < 0,0001) ja muiden toissijaisien päätetapahtumien osalta, mukaan lukien mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema (riskisuhde: 0,83, 95 %:n luottamusväli [0,72;0,96] – p = 0,0109) ja kardiiovaskulaarikuolema (riskisuhde: 0,83, 95 %:n luottamusväli [0,71;0,97] – p = 0,0166). Ivabradiinin turvallisuusprofiili on tässä potilaiden alaryhmässä samanlainen kuin koko potilasjoukossa.

Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman osalta havaittiin huomattava vaikutus beetasalpaajahoitoa saaneessa koko potilasryhmässä (riskisuhde: 0,85, 95 %:n luottamusväli [0,76;0,94]). Niiden potilaiden alaryhmässä, joiden sydämen syketiheys oli ≥ 75 lyöntiä minuutissa ja jotka saivat beetasalpaajahoitoa suositeltuina tavoiteannoksina, ei todettu tilastollisesti merkitsevää hyötyä ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (riskisuhde: 0,97, 95 %:n luottamusväli [0,74;1,28]) ja muiden toissijaisien päätetapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi tapahtuneen sairaalahoidon (riskisuhde: 0,79, 95 %:n luottamusväli [0,56;1,10]) tai sydämen vajaatoiminnasta aiheutuneen kuoleman (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,31;1,53]) osalta.

NYHA-luokan viimeisessä kirjatussa arvossa esiintyi huomattavaa paranemista: 887 (28 %) ivabradiinia saaneen potilaan arvo parani verrattuna 776 (24 %) lumelääkettä saaneeseen potilaaseen (p = 0,001).

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 97 potilasta, kerättiin tietoa spesifisistä silmätutkimuksista. Tarkoituksena oli dokumentoida kroonisen stabiilin angina pectoriksen hoitoon 3 vuoden ajan ivabradiinihoitoa saaneiden potilaiden tappi- ja sauvasolujen toiminta sekä nouseva näkörata (eli elektrotinogrammi, staattinen ja kineettinen näkökenttä, värinäkö, näöntarkkuus). Tutkimuksessa ei todettu verkkokalvotoksisuutta.

Pediatriset potilaat

Satunnaistettu ja lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistuneilla 116 pediatrisella potilaalla (17 iältään [6–12[kuukautta, 36 iältään [1–3[vuotta ja 63 iältään [3–18[vuotta) oli krooninen sydämen vajaatoiminta ja dilatoiva kardiomyopatia. Potilailla oli optimaalinen taustalääkitys. Potilaista 74 sai ivabradiinia (suhde 2:1). Aloitussuositus oli 0,02 mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [6–12[kuukautta, 0,05 mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [1–3[vuotta sekä alle 40-kiloisilla potilailla ikäryhmässä [3–18[vuotta ja 2,5 mg x 2/vrk ikäryhmässä [3–18[vuotta ja ≥ 40 -kiloisilla potilailla. Annosta sovittiin hoitovasteen mukaan niin, että enimmäisannos oli edellä mainituissa ikäryhmissä 0,2 mg/kg x 2/vrk, 0,3 mg/kg x 2/vrk ja

15 mg x 2/vrk. Ivabradiini annettiin tässä tutkimuksessa suun kautta nesteenä tai tablettina kahdesti päivässä. Näiden kahden lääkemuodon välillä ei todettu farmakokineettistä eroa avoimessa ja satunnaistetussa kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 24 tervettä aikuista.

Sydämen syketaajuus pieneni 20 % (ilman bradykardiaa) 69,9 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista ja 12,2 %:lla lumelääkeryhmän potilaista 2–8 viikon annostitusjakson aikana (ristitulosuhde, OR: E = 17,24, 95 %:n luottamusväli [5,91;50,30]).

Keskimääräinen ivabradiiniannos, jolla sydämen syketaajuus pieneni 20 %, oli $0,13 \pm 0,04$ mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [1–3[vuotta, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [3–18[vuotta ja alle 40-kiloisilla ja $4,1 \pm 2,2$ mg x 2/vrk ikäryhmässä [3–18[vuotta ja ≥ 40 -kiloisilla.

Keskimääräinen LVEF-arvo suureni 12 kuukauden kohdalla ivabradiiniryhmässä 31,8 %:sta 45,3 %:iin ja lumelääkeryhmässä 35,4 %:sta 42,3 %:iin. NYHA-luokka parani 37,7 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista ja 25,0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. Arvojen paraneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Yhden vuoden turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin mitä kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla aikuisilla on kuvattu.

Tutkimuksissa ei ole selvitetty ivabradiinin pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, murrosikään ja yleiseen kehitykseen eikä lapsuusiässä annetun ivabradiinihoidon pitkäaikaistehoa sydän- ja verisuonisairastuvuuden tai -kuolleisuuden vähentämisessä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Procoralan-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien angina pectoriksen hoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Procoralan-valmisteen käytöstä 0:sta alle 6 kuukauden ikäisten lasten kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Fysiologisissa olosuhteissa ivabradiini vapautuu nopeasti tableteista ja liukenee hyvin veteen (> 10 mg/ml). Ivabradiini on S-enantiomeeri, eikä sillä ole osoitettu biokonversiota *in vivo*. Ivabradiinin N-demetyloitu johdannainen on aktiivinen päämetaboliitti ihmisellä.

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Ivabradiini imeytyy nopeasti ja lähes täysin oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1 tunnissa paaston aikana. Kalvopäällysteisten tablettien absoluuttinen biologinen hyväksikäytettävyys on noin 40 % johtuen ensikierron metaboliasta suolistossa ja maksassa.

Ruoka hidasti imeytymistä noin 1 tunnilla ja lisäsi plasmapitoisuutta 20 – 30 %. Tablettien ottamista ruuan kanssa suositellaan yksilöllisen pitoisuusvaihtelun vähentämiseksi (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Noin 70 % ivabradiinista on sitoutuneena plasmaproteiineihin ja vakaan tilan jakautumistilavuus potilailla on noin 100 litraa. Huippupitoisuus plasmassa on 22 ng/ml (CV = 29 %) pitkäkestoisen käytön jälkeen suositellulla annoksella, 5 mg kaksi kertaa päivässä. Keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus plasmassa on 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformaatio

Ivabradiini metaboloituu suurelta osin maksassa ja suolistossa hapettamalla pelkästään sytokromi P450 3A4 (CYP3A4):n kautta. Aktiivinen päämetaboliitti on N-desmetyyli johdannainen (S 18982) ja sen pitoisuus on noin 40 % emoyhdisteen pitoisuudesta. Tämä aktiivinen aineenvaihduntatuote metaboloituu myös CYP3A4:n kautta. Ivabradiinin affiniteetti CYP3A4:ään on vähäinen, eikä se indusoi tai inhiboi CYP3A4:ää kliinisesti merkittävästi. Tämän vuoksi ivabradiini ei todennäköisesti muuta CYP3A4:n substraattien metaboliaa tai pitoisuutta plasmassa. Sitä vastoin tehokkaat inhibiittorit ja induktorit voivat merkittävästi vaikuttaa ivabradiinin pitoisuuteen plasmassa (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ivabradiinin puoliintumisaika plasmassa on 2 tuntia (70 - 75 % AUC) ja efektiivinen puoliintumisaika 11 tuntia. Kokonaispuhdistuma on noin 400 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 70 ml/min.

Metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan, samassa määrin kumpaankin. Noin 4 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivabradiinin kinetiikka on lineaarista oraalisella annostasolla 0,5 - 24 mg.

Erityiset väestöryhmät

- Iäkkäät: Farmakokineettisiä eroja (AUC ja C_{max}) ei ole havaittu iäkkäiden (≥ 65 vuotta) tai hyvin iäkkäiden (≥ 75 vuotta) potilaiden ja muun väestön välillä (ks. kohta 4.2).
- Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma 15 - 60 ml/min) vaikutus ivabradiinin farmakokinetiikkaan on vähäinen johtuen munuaispuhdistuman vähäisestä osuudesta (noin 20 %) sekä ivabradiinin että päämetaboliitin S18982 kokonaiseliminaatioon (ks. kohta 4.2).
- Maksan vajaatoiminta: Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokitus enintään 7) vapaan ivabradiinin ja aktiivisen päämetaboliitin AUC-arvot olivat 20 % suuremmat kuin sellaisten henkilöiden arvot, joilla maksan toiminta oli normaalia. Tietoa on rajoitetusti, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä potilaista, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tietoa potilaista, joilla on vakava maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).
- Pediatriiset potilaat: Ivabradiinin farmakokineettinen profiili kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla iältään 6 kuukaudesta alle 18-vuotiaisiin pediatriisilla potilailla on samankaltainen kuin aikuisilla kuvattu farmakokinetiikka, silloin kun annos titrataan iän ja ruumiinpainon mukaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka -suhteen analysointi on osoittanut, että sydämen syke hidastuu lähes lineaarisesti suhteessa ivabradiinin ja S18982-metaboliitin pitoisuuteen aina annokseen 15-20 mg kaksi kertaa päivässä saakka. Suuremmilla annoksilla sydämen sykkeen hidastuminen ei enää ole suhteessa ivabradiinin pitoisuuteen plasmassa vaan se saavuttaa tasannevaiheen. Suuret ivabradiinialistukset, joita voi esiintyä, kun ivabradiinia käytetään yhdessä tehokkaiden CYP3A4:n inhibiittoreiden kanssa, voivat johtaa sydämen lyöntitaajuuden liialliseen laskuun. Kohtalaisilla CYP3A4:n inhibiittoreilla tämä riski on pienempi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Ivabradiinin farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde on kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla iältään 6 kuukaudesta alle 18-vuotiaisiin pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla kuvattu farmakokinetiikka/farmakodynamiikka-suhde.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Reproduktiotoksisuutta koskevat tutkimukset eivät ole osoittaneet ivabradiinilla olevan mitään vaikutuksia uros ja naarasrottien fertiilitettiin. Kun ivabradiinia annettiin tiineille eläimille alkion organogeneesivaiheessa terapeuttisia annoksia vastaavia määriä, sydämen kehityshäiriöiden määrä oli suurentunut rotan sikiöillä ja varpaiden kehittyminen kanin sikiöillä oli jonkin verran puutteellista. Koirilla, joille annettiin ivabradiinia (annokset 2, 7 tai 24 mg/kg/vrk) vuoden ajan, havaittiin palautuvia muutoksia verkkokalvon toiminnassa. Nämä muutokset eivät liittyneet mihinkään silmän rakennevaurioihin. Nämä tulokset ovat yhtäpitäviä ivabradiinin farmakologisen vaikutuksen kanssa, ts. ivabradiinin vaikutuksen verkkokalvon hyperpolarisaatiossa aktivoituvan I_h -sähköimpulssiin, joka on hyvin samankaltainen sydämen tahdistinalueen I_T -sähköimpulssin kanssa.

Muut pitkäaikaiset toistuvaisannostutkimukset ja karsinogeenisuustutkimukset eivät tuoneet esiin kliinisesti merkittäviä muutoksia.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi on tehty Euroopan ERA-ohjeiden mukaisesti. Arvioinnin mukaan ivabradiini ei aiheuta ympäristöön kohdistuvaa riskiä eikä uhkaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E 470 B)
Maissitärkkelys
Maltodekstriini
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 6000
Glyseroli (E 422)
Magnesiumstearaatti (E 470 B)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus kartonkipakkauksessa.

Pakkauskoot

Kalenteripakkaus, joka sisältää 14, 28, 56, 84, 98, 100 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Procoralan 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

EU/1/05/316/008-014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 lokakuuta 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31 elokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 1.2.2018

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.