

PROCORALAN
VALMISTEYHTEENVETO

7.7.2016

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden 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

Lohenvärisen, 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

Lohenvärisen, 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 tablettista 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 tablettista 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 olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, mutta niiden perusteella 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-proteasasin 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).

Potilaalle 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 kammioeräistä 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-proteasiin 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 asetyylisalisyylilihapon 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, asetyylisalisyylilihapo 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
	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	Lihaskouristukset
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 kreatiniinipitoisuus
		EKG:ssä todettava pidentynyt QT-aika

* Spontaaniraportoinnissa havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys laskettu kliinisten tutkimusten perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valoaistimuksia (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 yhdistelmäanalyyseissä, 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 sähköimpulseja. Tahdistinalue kontrolloi spontaania diastolista depolarisaatiota sinussolmukkeessa ja sydämen lyöntitaajuutta. Sydänvaikutukset ovat spesifisiä sinussolmukkeelle, ilman vaikutuksia eteisen, eteis-kammio- tai kammionsisäisen johtumisaikaan tai sydänlihaksen supistumiskykyyn tai kammion repolarisaatioon.

Ivabradiini voi vaikuttaa myös retinaalisiin sähköimpulsseihin I_h , jotka muistuttavat sydämen sähköimpulseja 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 syynä potilailla joskus esiintyviin valoaistimuksiin. Valoaistimusten (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 sydänlihaskemian 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 rasisuskoemuuttujien mukaan 3-4 hoitoviikossa. Teho varmistettiin annoksella 7,5 mg kaksi kertaa päivässä. Etenkin annoksen 5 mg kaksi kertaa päivässä lisäetu osoitettiin kotrolloidussa referenssitutkimuksessa (vs. atenololi): rasisuksen 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 sydänlihaskemian hoidossa varmistettiin 65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla. Annosten teho (5 mg ja 7,5 mg kaksi kertaa päivässä) oli yhdenmukainen kaikissa tutkimuksissa ja rasisumuuttujien mukaan (rasisuksen 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 rasisus-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 rasisus-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 rasisus-EKG-parametrien toissijaisten päätapahtumien 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 sydänlihasiskemian 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 yhdistelmäpäätetapahtuma 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 \geq 75 vuotta], joka titrattiin enintään 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa). Tutkimuksen ensisijainen yhdistelmäpäätetapahtuma 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 yhdistelmäpäätetapahtuman 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 \geq 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 (\geq 4 viikon ajan), johon liittyi pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF \leq 35 %) ja leposyke \geq 70 lyöntiä minuutissa.

Potilaat saivat hoitosuosituksen 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:				
- kardiovaskulaarikuolema	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
- kardiovaskulaarisyytä 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 toissijaisten päätetapahtumien osalta, mukaan lukien mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema (riskisuhde: 0,83, 95 %:n luottamusväli [0,72;0,96] – p = 0,0109) ja kardiovaskulaarikuolema (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 toissijaisten päätetapahtumien, kuten sydämen vajaatoiminnan pahenemisen vuoksi tapahtuneen sairaalahoitoon (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 elektoretinogrammi, 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). Aloitusannos 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 \geq 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 nesteinä 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 annostitrausjakson aikana (ristitulosuhte, 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 \geq 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/farmakodynaamiikka -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 ivabradiinialtistukset, 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/farmakodynaamiikka-suhde on kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla iältään 6 kuukaudesta alle 18-vuotiaisiin pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla kuvattu farmakokinetiikka/farmakodynaamiikka-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 fertiiliteettiin. 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 hyperpolarisaatioissa aktivoituvaan 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 7.7.2016

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

PROCORALAN
PRODUKTRESUMÉ

7.7.2016

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (motsvarande 5,390 mg ivabradin som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: 63,91 mg laktosmonohydrat

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (motsvarande 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).


Hjälpämne med känd effekt: 61,215 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter

Laxfärgad, avlång, filmdragerad tablett med skåra på båda sidor, präglad med "5" på ena sidan och  på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter

Laxfärgad, triangulär, filmdragerad tablett präglad med "7.5" på ena sidan och  på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är indicerat för symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos vuxna med koronarkärlssjukdom och normal sinusrytm och en hjärtfrekvens ≥ 70 slag per minut. Ivabradin är indicerat:

- för vuxna med intolerans eller kontraindikation mot betablockerare
- eller i kombination med betablockerare för patienter som ej uppnår adekvat kontroll med en optimal dos betablockerare.

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Ivabradin är indicerat vid kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV med systolisk dysfunktion hos patienter med sinusrytm och vars hjärtfrekvens är ≥ 75 slag per minut, i kombination med standardterapi, inklusive behandling med betablockerare eller när behandling med betablockerare är kontraindicerad eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För de olika doseringarna finns filmdragerade tabletter med 5 mg och 7,5 mg ivabradin tillgängliga.

Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Det rekommenderas att beslut om att påbörja eller titrera behandling sker med tillgång till upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering.

Startdosen av ivabradin skall inte överstiga 5 mg 2 gånger dagligen för patienter under 75 år. Om patienten efter tre till fyra veckors behandling fortfarande har symtom, startdosen tolereras väl och hjärtfrekvensen i vila fortfarande är över 60 slag per minut kan dosen ökas till nästa högre dos hos patienter som får 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen. Underhållsdosen skall inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.

Om det inte skett någon förbättring av anginasymtomen inom 3 månader efter behandlingsstart skall ivabradinbehandlingen avbrytas.

Avbrytande av behandlingen ska också övervägas om endast begränsat symptomatisk svar uppnås och om ingen kliniskt relevant minskning av vilopulsen skett inom tre månader.

Om vilopulsen under behandlingen sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symptom som yrsel, trötthet eller hypotension, måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till den lägsta dosen 2,5 mg två gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen). Efter dosreduktion skall hjärtfrekvensen övervakas (se avsnitt 4.4). Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag/minut eller om bradykardisymtom kvarstår trots att dosen minskats.

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Behandlingen får endast initieras hos patienter med stabil hjärtsvikt. Det rekommenderas att den behandlande läkaren har erfarenhet av behandling av kronisk hjärtsvikt.

Den vanliga rekommenderade startdosen av ivabradin är 5 mg 2 gånger dagligen. Efter 2 veckors behandling kan dosen ökas till 7,5 mg 2 gånger dagligen om vilopulsen konstant är över 60 slag per minut eller minskas till 2,5 mg 2 gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen) om vilopulsen konstant är under 50 slag per minut eller vid bradykardirelaterade symptom såsom yrsel, trötthet eller hypotension. Om pulsen är mellan 50 och 60 slag per minut, bör dosen 5 mg 2 gånger dagligen bibehållas.

Om hjärtfrekvensen sjunker till en konstant nivå under 50 slag per minut i vila under pågående behandling, eller om patienten får bradykardirelaterade symptom, måste dosen reduceras till nästa lägre dos hos patienter som fått 7,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen. Om pulsen ökar och kvarstår över 60 slag per minut i vila, kan dosen upptitreras till nästa övre dos hos patienter som fått 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen.

Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen konstant är lägre än 50 slag per minut eller om bradykardisymtom kvarstår (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Hos patienter över 75 år, bör en lägre startdos övervägas (2,5 mg 2 gånger dagligen, dvs. en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen) innan eventuell upptitrering.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion och kreatinin-clearance över 15 ml/min (se avsnitt 5.2).

Det saknas data från patienter med kreatinin-clearance under 15 ml/min, och ivabradin bör därför användas med försiktighet i denna population.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid användning av ivabradin hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Ivabradin är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, eftersom det inte har studerats i denna population och en stor ökning i systemisk exponering förväntas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ivabradin vid behandling av kronisk hjärtsvikt för barn i åldern under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

Tabletter ska tas per oralt två gånger dagligen, morgon och kväll, i samband med måltid (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Vilopuls under 70 slag per minut före behandling
- Kardiogen chock
- Akut hjärtinfarkt
- Allvarlig hypotension (< 90/50 mmHg)
- Allvarligt nedsatt leverfunktion
- Sick sinus syndrome
- SA-block
- Instabil eller akut hjärtsvikt
- Pacemakerberoende (hjärtfrekvens upprätthålls uteslutande av pacemakern)
- Instabil angina
- AV-block grad III
- Kombination med starka cytokrom P450 3A4-hämmare såsom azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolida antibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), HIV-proteashämmare (nelfinavir, ritonavir) och nefazodon (se avsnitt 4.5 och 5.2)
- Kombination med verapamil eller diltiazem som är måttliga CYP3A4-hämmare med hjärtfrekvenssänkande egenskaper (se avsnitt 4.5)
- Graviditet, amning och kvinnor i fertil ålder som inte använder en säker preventivmetod (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Speciella varningar

Avsaknad av gynnsam effekt på kliniskt utfall hos patienter med symptomatisk kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är enbart indicerat för symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris eftersom ivabradin inte har någon gynnsam effekt på kardiovaskulärt utfall (t.ex. hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död) (se avsnitt 5.1).

Mätning av hjärtfrekvens

Eftersom hjärtfrekvensen kan variera avsevärt över tiden bör upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering övervägas för att bestämma hjärtfrekvensen i vila innan ivabradinbehandlingen påbörjas och då titrering övervägs hos patienter som står på ivabradinbehandling. Detta gäller även patienter med låg hjärtfrekvens, särskilt om hjärtfrekvensen sjunker till under 50 slag per minut, eller efter dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärtarytmier

Ivabradin är inte effektivt vid behandling av eller för att förebygga hjärtarytmier, och förlorar troligtvis sin effekt när takyarytmi uppstår (t.ex. ventrikulär eller supraventrikulär takykardi). Ivabradin rekommenderas därför inte hos patienter med förmaksflimmer eller andra hjärtarytmier som påverkar sinusknutans funktion.

Hos patienter som behandlas med ivabradin ökar risken för utveckling av förmaksflimmer (se avsnitt 4.8). Förmaksflimmer är vanligare hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron eller potentia klass I antiarytmika. Det är tillrådligt att regelbundet kontrollera patienter som behandlas med ivabradin med avseende på förekomsten av förmaksflimmer (fördröjd eller paroxysmal), vilket också bör inkludera EKG övervakning om detta är kliniskt indikerat (till exempel vid förvärrad angina, hjärklappning, oregelbunden puls).

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på förmaksflimmer och rådas att kontakta läkare om dessa skulle uppstå.

Om patienten utvecklar förmaksflimmer under behandlingen ska nytta-riskbalansen vid fortsatt ivabradinbehandling övervägas noga. Patienter med kronisk hjärtsvikt med defekt intraventrikulär överledningstid (vänstersidigt grenblock, högersidigt grenblock) och ventrikulär dyssynkroni bör monitoreras noga.

Användning hos patienter med AV-block grad II

Ivabradin rekommenderas inte hos patienter med AV-block grad II.

Användning hos patienter med låg hjärtfrekvens

Ivabradinbehandling ska inte startas hos patienter med hjärtfrekvens under 70 slag/minut före behandling (se avsnitt 4.3).

Om vilopulsen, under behandling, vid upprepade mätningar sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symptom som yrsel, trötthet eller hypotension måste dosen reduceras eller behandlingen avbrytas om hjärtfrekvens under 50 slag/minut eller bradykardisymtom kvarstår (se avsnitt 4.2).

Kombination med kalciumkanalblockerare

Samtidig användning av ivabradin och hjärtfrekvensreducerande kalciumblockerare såsom verapamil eller diltiazem är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Det har inte framkommit några säkerhetsproblem vid kombination av ivabradin och nitrater eller dihydropyridin kalciumblockerare såsom amlodipin. Man har inte konstaterat någon ytterligare effekt av ivabradin i kombination med dihydropyridin kalciumblockerare (se avsnitt 5.1).

Kronisk hjärtsvikt

Hjärtsvikt måste vara stabil innan behandling med ivabradin övervägs. Ivabradin bör användas med försiktighet hos hjärtsviktpatienter med NYHA funktionsklass IV på grund av begränsade data för denna population.

Slaganfall

Användning av ivabradin rekommenderas inte direkt efter nyligen uppkommet slaganfall då data saknas för dessa situationer.

Synförmåga

Ivabradin påverkar retinalfunktion. Det finns inga bevis på någon toxisk effekt av långtidsbehandling med ivabradin på retinan (se avsnitt 5.1). Man bör överväga att avbryta behandlingen om någon

oförutsedd försämring av synen inträffar. Försiktighet ska iaktas hos patienter med retinitis pigmentosa.

Försiktighetsregler

Patienter med hypotension

Det föreligger endast begränsade data från patienter med mild till måttlig hypotension och ivabradin bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter. Ivabradin är kontraindicerat hos patienter med allvarlig hypotension (blodtryck < 90/50 mmHg) (se avsnitt 4.3)

Förmaksflimmer - hjärtarytmier

Det finns inga bevis för risk för (kraftig) bradykardi vid återgång till sinusrytm då farmakologisk konvertering av förmaksflimmer inleds hos patienter som behandlas med ivabradin. I brist på tillräckliga data bör emellertid icke akuta elektrokonverteringar övervägas först 24 timmar efter sista dosen av ivabradin.

Användning hos patienter med medfött långt QT-syndrom eller som behandlas med QT-förlängande läkemedel

Användning av ivabradin bör undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom eller som behandlas med QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5). Om kombination är nödvändig krävs noggrann hjärtövervakning.

Sänkt hjärtfrekvens, som orsakas av ivabradin, kan förvärra QT-förlängning, vilket kan ge upphov till allvarliga arytmier framförallt torsade de pointes.

Hypertensiva patienter som behöver modifiering av blodtrycksbehandling.

I SHIFT studien upplevde fler patienter episoder av förhöjt blodtryck under behandling med ivabradin (7,1 %) jämfört med patienter som behandlades med placebo (6,1 %). Dessa episoder förekom oftast strax efter modifiering av blodtrycksbehandlingen, var övergående, och påverkade inte behandlingseffekten av ivabradin. När modifieringar av behandling görs hos patienter med kronisk hjärtsvikt som behandlas med ivabradin bör blodtrycket kontrolleras med ett lämpligt intervall (se avsnitt 4.8).

Hjälpämnen

Då tablettorna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos- galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning ej rekommenderad

QT-förlängande läkemedel

- Kardiovaskulära läkemedel med QT-förlängande egenskaper (t.ex. kinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron)
- Icke kardiovaskulära läkemedel med QT-förlängande egenskaper (t.ex. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenöst erytromycin).

Användning av kardiovaskulära och icke- kardiovaskulära QT- förlängande läkemedel samtidigt med ivabradin bör undvikas då QT- förlängningen kan förvärras av sänkt hjärtfrekvens. Om kombinationsbehandling är nödvändig krävs noggrann hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning med försiktighet

Kaliumsänkande diuretika (tiaziddiuretika och loopdiuretika): hypokalemi kan öka risken för arytmier. Eftersom ivabradin kan orsaka bradykardi, är kombinationen av hypokalemi och bradykardi en predisponerande faktor för uppkomsten av allvarliga arytmier, särskilt hos patienter med långt QT-syndrom, medfött eller substansinducerat.

Farmakokinetiska interaktioner

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin metaboliseras enbart av CYP3A4 och är en mycket svag hämmare av detta cytokrom. Ivabradin uppvisade ingen påverkan på metaboliseringen och plasmakoncentrationer av andra CYP3A4-substrat (milda, måttliga och kraftiga hämmare). CYP3A4- hämmare och inducerare kan interagera med ivabradin och påverka dess metabolism och farmakokinetik i kliniskt signifikant grad. Läkemedelsinteraktionsstudier har visat att CYP3A4- hämmare ökar plasmakoncentrationer av ivabradin, medan inducerare reducerar dem. Ökade plasmakoncentrationer av ivabradin kan vara förbundet med risk för uttalad bradykardi (se avsnitt 4.4).

Kontraindikationer för samtidig användning

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolida antibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), HIV-proteashämmare (nelfinavir, ritonavir) och nefazodon är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). De potenta CYP3A4-hämmarna ketokonazol (200 mg en gång dagligen) och josamycin (1 g 2 gånger dagligen) ökade ivabradins exponering i plasma i genomsnitt 7 till 8 gånger.

Måttliga CYP3A4-hämmare: Specifika interaktionsstudier med friska frivilliga och patienter har visat att ivabradin i kombination med de hjärtfrekvenssänkande medlen diltiazem eller verapamil, resulterade i en ökning av ivabradinexponeringen (2 till 3 gånger ökning av AUC) och en ytterligare sänkning av hjärtfrekvensen med 5 slag/minut. Samtidig användning av ivabradin och dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning ej rekommenderad

Grapefruktjuice: ivabradinexponeringen fördubblades efter samtidigt intag av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice skall därför undvikas.

Samtidig användning med försiktighet

- Måttliga CYP3A4-hämmare: samtidig användning av ivabradin och andra måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol) kan övervägas med startdosen 2,5 mg två gånger dagligen och om hjärtfrekvensen vid vila är högre än 70 slag/minut. Hjärtfrekvensen ska monitoreras.
- CYP3A4- inducerare: CYP3A4- inducerare (t.ex. rifampicin, barbiturater, fenytoin, *Hypericum perforatum* [Johannesört]) kan reducera ivabradinexponering och –aktivitet. Samtidig användning av CYP3A4- inducerande läkemedel kan kräva justering av ivabradindosen. Kombination av ivabradin 10 mg 2 gånger dagligen och Johannesört har visats halvera ivabradins AUC. Intag av Johannesört bör begränsas vid ivabradinbehandling.

Annan samtidig användning

Specifika läkemedelsinteraktionsstudier har inte visat några kliniskt signifikanta effekter av följande läkemedel på ivabradins farmakokinetik och farmakodynamik: protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA- reductashämmare (simvastatin), dihydropyridin kalciumantagonister (amlodipin, lacidipin), digoxin och warfarin. Inte heller hade ivabradin någon klinisk signifikant effekt på farmakokinetiken hos simvastatin, amlodipin, lacidipin, på farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos digoxin, warfarin eller på farmakodynamiken hos acetylsalicylsyra.

I pivotala kliniska fas III- studier var användningen av följande läkemedel; ACE- hämmare, angiotensin II- antagonister, betablockerare, diuretika, anti-aldosteron, kort- och långtidsverkande nitrater, HMG CoA- reductashämmare, fibrater, protonpumpshämmare, orala antidiabetika, acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmande läkemedel, rutinmässigt kombinerade med ivabradin utan några tecken på säkerhetsproblem.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder skall använda en säker preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ivabradin i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Dessa studier har visat embryotoxiska och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ivabradin är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Djurstudier indikerar att ivabradin utsöndras i modersmjölk. Ivabradin är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Kvinnor som behöver behandling med ivabradin skall sluta amma och välja ett annat sätt att mata sitt barn.

Fertilitet

Studier på råttor har inte visat någon effekt på hanar och honor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

En särskild studie som gjorts med friska frivilliga för att utvärdera eventuell påverkan av ivabradin på körförmågan har inte visat någon förändring i förmågan att framföra fordon. Efter marknadsföring, har dock fall av nedsatt körförmåga på grund av synstörningar rapporterats. Ivabradin kan dock orsaka kortvariga ljusfenomen, bestående huvudsakligen av fosfener (se avsnitt 4.8). Möjlig förekomst av sådana ljusfenomen bör tas i beaktande vid bilkörning eller användning av maskiner, i situationer där plötsliga ändringar i ljusintensitet kan inträffa, särskilt vid bilkörning under natten. Ivabradin har ingen effekt på förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ivabradin har undersökts i kliniska studier med närmare 45 000 deltagare.

De vanligaste biverkningarna med ivabradin, ljusfenomen (fosfener) och bradykardi, är dosberoende och relaterade till läkemedlets farmakologiska effekt.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats från kliniska studier och presenteras inom följande frekvensområden: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, vanligen under den första månaden av behandlingen Yrsel, eventuellt relaterat till bradykardi

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga*	Synkope, eventuellt relaterat till bradykardi
Ögon	Mycket vanliga	Ljusfenomen (fosfener)
	Vanliga	Dimsyn
	Mindre vanliga*	Dubbelseende Försämrad syn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi
		AV block av grad I (förlängt PQ-intervall på EKG)
		Ventrikulär extrasystole
		Förmaksflimmer
	Mindre vanliga	Palpitationer, supraventrikulär extrasystole
	Mycket sällsynta	AV-block grad II, AV-block grad III Sjuka sinus syndrom
Blodkärl	Vanliga	Okontrollerat högt blodtryck
	Mindre vanliga*	Hypotoni, eventuellt relaterat till bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
		Förstoppning
		Diarré
		Buksmärta*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga*	Angioödem
		Utslag
	Sällsynta*	Erytema
		Klåda Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga*	Asteni, eventuellt relaterat till bradykardi
		Trötthet, eventuellt relaterat till bradykardi
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjda halter av kreatinin i blodet
		EKG förlängt QT-intervall

* Frekvensen för biverkningar beräknad från spontanrapporter detekterade i kliniska prövningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

Ljusfenomen (fosfener) rapporterades hos 14,5 % av patienterna, beskrivet som övergående ökad ljusintensitet i ett begränsat område av synfältet. De utlöses vanligtvis av plötsliga ändringar i ljusintensitet. Fosfener kan även beskrivas som en ljusring, upplösning av bild (stroboskopiska eller kaleidoskopiska effekter), färgade klara ljus eller multipla bilder (retinal persistens). Fosfener uppkommer vanligtvis under de första två behandlingsmånaderna och kan därefter återkomma flera gånger. De rapporterades generellt som milda eller måttliga. Alla fosfener upphörde under eller efter behandlingen, hos en majoritet (77,5 %) under behandlingen. Färre än 1 % av patienterna ändrade sina dagliga rutiner eller slutade behandlingen på grund av fosfener.

Bradykardi rapporterades hos 3,3 % av patienterna, speciellt de första 2 till 3 månaderna efter behandlingens början. 0,5 % av patienterna fick allvarlig bradykardi med ≤ 40 slag/minut.

I SIGNIFY-studien observerades förmaksflimmer hos 5,3 % av patienterna som tog ivabradin jämfört med 3,8 % i placebogruppen. I en poolad analys av alla fas II/III dubbelblinda kontrollerade kliniska studier med en varaktighet på minst 3 månader, med mera än 40 000 inkluderade patienter, var förekomsten av förmaksflimmer 4,86 % hos patienter som behandlades med ivabradin jämfört med 4,08 % i kontrollgrupperna, vilket motsvarar ett *hazard ratio* på 1,26, 95 % CI [1,15;1,39].

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser kan leda till allvarlig och långvarig bradykardi (se avsnitt 4.8).

Behandling

Allvarlig bradykardi bör behandlas symptomatiskt på specialistavdelning. Vid bradykardi med dålig hemodynamisk tolerans, kan symptomatisk behandling inkluderande betastimulerande läkemedel såsom intravenöst isoprenalin övervägas. Temporär pacemakerbehandling av hjärtat kan utföras vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärta och kretslopp, övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB17.

Verkningsmekanism

Ivabradin är ett rent hjärtfrekvenssänkande läkemedel, som verkar selektivt och specifikt hämmande på hjärtats pacemakerkanal, I_f , som kontrollerar spontan diastolisk depolarisering i sinusknutan och reglerar hjärtfrekvensen. Hjärteffekterna är specifika för sinusknutan, utan effekt på intraatriell, atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid, ej heller på hjärtkontraktilitet eller ventrikulär repolarisering.

Ivabradin kan också interagera med jonkanaler i retina, I_h , som är väldigt lik hjärtats I_f . De deltar i den temporala upplösningen i det visuella systemet, genom att begränsa retinala responsen på stark ljusstimulans. Under utlösande förhållande, (t.ex snabba ändringar i ljusstyrkan), förorsakar ivabradins partiella hämning av I_h de ljusfenomen som då och då upplevs av patienterna. Ljusfenomen (fosfener) beskrivs som övergående ökad ljusintensitet i ett begränsat område av synfältet. (se avsnitt 4.8)

Farmakodynamisk effekt

Ivabradins viktigaste farmakodynamiska egenskap hos människa är en specifik dosberoende sänkning av hjärtfrekvensen. Analyser av hjärtfrekvensreduktion med doser upp till 20 mg 2 gånger dagligen tyder på en tendens mot en plåteffekt, vilket är förenligt med en nedsatt risk för svår bradykardi under 40 slag/minut (se avsnitt 4.8).

Med de vanligaste förekommande doserna är hjärtfrekvenssänkningen ca 10 slag/minut i vila och under arbete. Detta medför en reduktion av hjärtats belastning och syreförbrukning. Ivabradin

påverkar inte överledning i hjärtat, kontraktilitet (ingen negativ inotrop effekt) eller ventrikulär repolarisering:

- i kliniska elektrofysiologiska studier hade ivabradin ingen effekt på atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid eller korrigerade QT- intervaller
- hos patienter med vänsterkammardysfunktion (LVEF mellan 30 och 45 %), hade ivabradin ingen negativ effekt på LVEF.

Klinisk effekt och säkerhet

Ivabradins effekt på angina pectoris och ischemi studerades i fem dubbelblinda randomiserade studier (tre med placebo, och två mot atenolol respektive amlodipin). Dessa studier inkluderade 4111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, av vilka 2617 fick ivabradin.

Ivabradin 5 mg 2 gånger dagligen har visat sig vara effektivt på resultat från arbetsprov efter 3 till 4 veckors behandling. Effekten bekräftades med 7,5 mg två gånger dagligen. Tilläggs effekten jämfört med 5 mg 2 gånger dagligen fastställdes i en kontrollerad studie med atenolol: den totala arbetsprovsdurationen vid dalvärdet på serumkoncentrationen ökade med ca 1 minut efter en månads behandling med 5 mg 2 gånger dagligen, och blev ytterligare förbättrad med nästan 25 sekunder efter en ny 3 månaders period med forcerad titrering till 7,5 mg 2 gånger dagligen. Studien bekräftade ivabradins positiva effekt på angina pectoris och ischemi hos patienter 65 år och äldre. Effekten av 5 och 7,5 mg 2 gånger dagligen var konsistent mellan studierna för arbetsprovsresultat (total arbetsprovsduration, tid till begränsning på grund av angina, tid till inträdande av angina och tid till 1 mm ST- sänkning) och var förknippat med en minskning av antalet anginaattacker med ca 70 %. En dosregim med ivabradin 2 gånger dagligen gav jämn effekt över 24 timmar.

I en randomiserad placebokontrollerad studie med 889 patienter med ivabradin givet som tillägg till atenolol 50 mg en gång dagligen visades en ökad effekt på alla arbets-EKG-parametrar vid lägsta effektnivån (12 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebokontrollerad studie som omfattade 725 patienter påvisades inte någon ytterligare effekt av ivabradin utöver amlodipin 10 mg en gång dagligen vid dalvärdet av läkemedlets aktivitet (12 timmar efter oralt intag) medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3-4 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebokontrollerad studie som omfattade 1277 patienter visade ivabradin givet som tillägg till amlodipin 5 mg en gång dagligen eller nifedipin GITS 30 mg en gång dagligen en statistisk signifikant ytterligare effekt på behandlingssvaret (definierat som en minskning på minst 3 anginaattacker per vecka och/eller en ökning av tid till 1 mm ST-sänkning på minst 60 sekunder vid arbets-EKG som utförts på gångmatta) vid dalvärdet av läkemedlets aktivitet (12 timmar efter oralt intag av ivabradin) under en behandlingsperiod på 6 veckor (oddskvot = 1,3, 95 % CI [1,0;1,7]; p=0,012). Det påvisades ingen ytterligare effekt av ivabradin på sekundära effektmått av arbets-EKG-parametrar vid dalvärdet av läkemedlets aktivitet medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3-4 timmar efter oralt intag av ivabradin).

Full effekt av ivabradin upprätthölls under hela behandlingsperioden (3 eller 4 månader) i effektstudierna. Det fanns inga tecken på utveckling av farmakologisk tolerans (förlust av effekt) under behandlingen eller för "rebound"-fenomen efter snabbt avbrytande av behandlingen. Ivabradins effekt på angina pectoris och ischemi var associerad med dosberoende sänkning av hjärtfrekvens och signifikant reduktion i dubbelprodukten (puls x systoliskt blodtryck) vid vila och belastning. Effekterna på blodtryck och perifer vaskulär resistans var små och inte kliniskt signifikanta.

En varaktig sänkning av hjärtfrekvensen visades hos patienter som behandlats med ivabradin under minst ett år (n = 713).

Ingen påverkan på glukos- eller lipidmetabolism observerades.

Ivabradin effekt på angina pectoris och ischemi upprätthölls hos diabetespatienter (n = 457), med en säkerhetsprofil liknande den för hela populationen.

En stor ändpunktsstudie, BEAUTIFUL, utfördes på 10 917 patienter med koronarkärlssjukdom och vänster kammarfunktionsnedsättning (LVEF < 40 %) i tillägg till optimal underliggande behandling där 86,9 % av patienterna fick betablockerare. Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning på grund av akut myokardinfarkt eller sjukhusinläggning på grund av nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt. Studien visade ingen skillnad i frekvens av det sammansatta primära effektmåttet mellan ivabradiningruppen och placebogruppen (relativ risk ivabradin:placebo 1,00, p=0,945).

I en post-hoc undergrupp av patienter med symptomatisk angina vid randomiseringen (n=1507), sågs inga säkerhets signaler vad gäller kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för akut myokardinfarkt eller hjärtsvikt (ivabradin 12,0 % jämfört med placebo 15,5 %, p=0,05).

En stor ändpunktsstudie, SIGNIFY, utfördes på 19 102 patienter med koronarkärlssjukdom och utan klinisk hjärtsvikt (LVEF > 40 %), i tillägg till optimal underliggande behandling. I studien användes ett behandlingsschema med högre dosering än den godkända (startdos 7,5 mg två gånger dagligen (5 mg två gånger dagligen vid en ålder ≥ 75 år) och titrering upp till 10 mg två gånger dagligen). Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt. Studien visade ingen skillnad i frekvens av det sammansatta primära effektmåttet mellan ivabradiningruppen och placebogruppen (relativ risk ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi rapporterades av 17,9 % av patienterna i ivabradiningruppen (2,1 % i placebogruppen). 7,1 % av patienterna fick verapamil, diltiazem eller starka CYP 3A4-hämmare under studien.

En liten statistiskt signifikant ökning av det sammansatta primära effektmåttet observerades i den fördefinierade undergruppen med anginapatienter i CCS-klass II eller högre vid utgångsläget (n=12 049) (årlig förekomst 3,4 % kontra 2,9 %, relativ risk ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), men inte i undergruppen som omfattade hela anginapopulationen i CCS-class ≥ I (n=14 286) (relativ risk ivabradin/placebo 1,11, p=0,110).

Användning av en högre dosering än den godkända förklarade inte fullständigt dessa fynd.

SHIFT-studien var en stor multicenter, internationell, randomiserad dubbelblind placebokontrollerad utfalls studie utförd på 6 505 vuxna patienter med stabil kronisk hjärtsvikt (under ≥ 4 veckor), NYHA klass II-IV, med en reducerad vänster kammar ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35 %) och en vilopuls ≥ 70 slag per minut.

Patienterna fick standardbehandling med betablockerare (89 %), ACE-hämmare och/eller angiotensin II-antagonister (91 %), diuretika (83 %), och anti-aldosteron (60 %). I ivabradiningruppen behandlades 67 % av patienterna med 7,5 mg 2 gånger dagligen. Median uppföljningstid var 22,9 månader. Ivabradinbehandlingen var förenad med en genomsnittlig sänkning av hjärtfrekvensen med 15 slag per minut från ett utgångsvärde på 80 slag per minut. Skillnaden i hjärtfrekvens mellan ivabradin och placebo var 10,8 slag per minut vid dag 28, 9,1 slag per minut vid 12 månader och 8,3 slag per minut vid 24 månader.

Studien visade en kliniskt och statistiskt signifikant relativ riskreduktion på 18 % för det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär mortalitet och sjukhusvård för förvärrad hjärtsvikt (hazard ratio: 0,82, 95 % CI [0,75;0,90] - p < 0,0001) inom 3 månader efter påbörjad behandling. Den absoluta riskreduktionen var 4,2 %. Resultaten för den primära effektvariabeln drivs i huvudsak av ändpunkterna hjärtsvikt, sjukhusvård vid förvärrad hjärtsvikt (absoluta risken minskade med 4,7 %) och dödsfall av hjärtsvikt (absoluta risken minskade med 1,1 %).

Behandlingseffekt på den primära sammansatta effektmåttet,
dess komponenter och sekundära effektmått

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	p-värde
Primärt sammansatt effektmått	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	<0,0001
Komponenter:				
- Kardiovaskulär död	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80;1,03]	0,128
- Sjukhusvård vid förvärrad hjärtsvikt	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	<0,0001
Annat sekundärt effektmått:				
- Dödsfall av andra orsaker	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80;1,02]	0,092
- Dödsfall p.g.a. hjärtsvikt	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Sjukhusvård av andra orsaker	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Sjukhusvård p.g.a. kardiovaskulära orsaker	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Minskningen av den primära effektvariabeln observerades genomgående oavsett kön, NYHA klass, ischemisk eller icke-ischemisk hjärtsviktsetiologi, och diabetes eller hypertension i anamnesen.

I undergruppen av patienter med hjärtfrekvens ≥ 75 slag per minut (n = 4150), observerades en större reduktion av det primära sammansatta effektmåttet på 24 % (hazard ratio: 0,76, 95 % CI [0,68;0,85] – p <0,0001) och av andra sekundära effektmått, inklusive alla dödsfall (hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,72;0,96] – p = 0,0109) och kardiovaskulär död (hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,71;0,97] – p = 0,0166). I denna undergrupp av patienter, är säkerhetsprofilen för ivabradin i linje med den för den totala populationen.

En signifikant effekt observerades på det primära sammansatta effektmåttet i den totala gruppen patienter som fick behandling med betablockerare (hazard ratio: 0,85, 95 % CI [0,76;0,94]). I undergruppen patienter med hjärtfrekvens ≥ 75 slag per minut och med den rekommenderade måldosen av betablockerare, observerades ingen statistiskt signifikant fördel på det primära sammansatta effektmåttet (hazard ratio: 0,97, 95 % CI [0,74;1,28]) och på andra sekundära effektmått, inklusive sjukhusvård för förvärrad hjärtsvikt (hazard ratio: 0,79, 95 % CI [0,56;1,10]) eller dödsfall av hjärtsvikt (hazard ratio: 0,69, 95 % CI [0,31;1,53]).

Det fanns en signifikant förbättring i NYHA-klass på senast registrerade värdet, 887 (28 %) av patienterna på ivabradin förbättrades kontra 776 (24 %) av patienterna på placebo (p = 0,001).

I en randomiserad placebokontrollerad studie med 97 patienter som behandlades med ivabradin i 3 år för kronisk stabil angina pectoris, visade data från specifika oftalmologiska undersökningar som hade som syfte att dokumentera funktionen av tappar och stavar samt uppåtstigande synbanor (d.v.s. elektroretinogram, statiska och kinetiska synfält, färgseende, synskärpa), ingen retinal toxicitet.

Pediatrik population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos 116 pediatrika patienter (17 i åldern [6–12[månader, 36 i åldern [1–3[år och 63 i åldern [3–18[år) med kronisk hjärtsvikt och dilaterande kardiomyopati som redan stod på optimal underliggande behandling. 74 av patienterna fick ivabradin (ratio 2:1).

Den initiala dosen var 0,02 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [6–12[månader, 0,05 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [1–3[år och för patienter med en kroppsvikt <40 kg i åldersgruppen [3–18[år, samt 2,5 mg två gånger dagligen för patienter med en kroppsvikt ≥ 40 kg i åldersgruppen [3–18[år. Dosen justerades beroende på behandlingssvaret med maximala doser på 0,2 mg/kg två gånger dagligen, 0,3 mg/kg två gånger dagligen respektive 15 mg två gånger dagligen. I denna studie administrerades ivabradin som oral lösning eller tablett två gånger dagligen. Frånvaron

av någon farmakokinetisk skillnad mellan dessa två formuleringar bekräftades i en öppen randomiserad överkorsningsstudie med två perioder hos 24 vuxna friska frivilliga personer. En sänkning på 20 % i hjärtfrekvensen (utan bradykardi) uppnåddes hos 69,9 % av patienterna i ivabradingruppen jämfört med 12,2 % i placebogruppen under titreringsperioden på 2 till 8 veckor (oddskvoten: $E = 17,24$, 95 % CI [5,91;50,30]).

Genomsnittliga ivabradindoser som gav en sänkning på 20 % i hjärtfrekvensen var $0,13 \pm 0,04$ mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [1–3[år, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [3–18[år med kroppsvikt <40 kg och $4,1 \pm 2,2$ mg två gånger dagligen i åldersgruppen [3–18[år med kroppsvikt ≥ 40 kg.

Det genomsnittliga LVEF-värdet ökade från 31,8 % till 45,3 % vid tolv månader i ivabradingruppen jämfört med 35,4 % till 42,3 % i placebogruppen. Det fanns en förbättring i NYHA-klass hos 37,7 % av patienterna i ivabradingruppen jämfört med 25,0 % i placebogruppen. Dessa förbättringar var inte statistiskt signifikanta.

1-års säkerhetsprofil liknade den som beskrivits för vuxna med kronisk hjärtsvikt.

Långtidseffekter av ivabradin på tillväxt, pubertet och generell utveckling samt långtidseffekten av behandling med ivabradin i barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte studerats.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Procoralan, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av kärlkramp.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Procoralan, hos barn i åldern 0 upp till 6 månader för behandling av kronisk hjärtsvikt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under fysiologiska betingelser frigörs ivabradin hastigt från tablettorna och har en hög vattenlöslighet (>10 mg/ml). Ivabradin är S-enantiomeren och ingen *in vivo* interkonversion har påvisats. Det N-desmetylerade derivatet av ivabradin har identifierats som huvudsaklig aktiv metabolit hos människa.

Absorption och biotillgänglighet

Ivabradin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering med maximal plasmanivå efter ca 1 timme under fastande förhållanden. Absolut biotillgänglighet från filmdragerade tabletter är ca 40 %, på grund av första-passage-effekten i tarm och lever.

Föda fördröjer absorptionen med ca 1 timme, och ökar plasmaexponeringen med 20 till 30 %. Intag av tablettorna under måltid rekommenderas för att minska intraindividuell variation i exponering (se avsnitt 4.2).

Distribution

Ivabradin är ca 70 % plasmaproteinbundet, och distributionsvolymen vid steady state är nästan 100 l. Maximal plasmakoncentration är 22 ng/ml (CV = 29 %) efter kronisk administrering med rekommenderad dosering på 5 mg 2 gånger dagligen. Genomsnittliga plasmakoncentrationen är 10 ng/ml (CV = 38 %) vid steady state.

Metabolism

Ivabradin metaboliseras i stor grad i levern och tarmen genom oxidering via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) enbart. Den huvudsakliga aktiva metaboliten är N-desmetylerade derivatet (S 18982), vars exponering är ca 40 % av moderssubstansens. Metabolismen av den här aktiva metaboliten medieras också av CYP3A4. Ivabradin har låg affinitet till CYP3A4, visar ingen kliniskt relevant CYP3A4-induktion eller -hämmning och påverkar därför troligen inte CYP3A4-substratmetabolismen eller plasmakoncentrationerna. Däremot kan potenta hämmare och inducerare påverka plasmakoncentrationen av ivabradin kraftigt (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Ivabradin elimineras med en huvudsaklig halveringstid på 2 timmar (70-75 % av AUC) i plasma och en effektiv halveringstid på 11 timmar. Totala clearance är ca 400 ml/min, och renala clearance är ca 70 ml/min. Utsöndringen av metaboliter sker i liknande utsträckning via faeces och urin. Ungefär 4 % av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ivabradins kinetik är linjär i ett oralt dosområde på 0,5-24 mg.

Speciella populationer

- Äldre: det har inte observerats några farmakokinetiska skillnader (AUC och C_{max}) mellan äldre (≥ 65 år) eller gamla patienter (≥ 75 år) jämfört med befolkningen generellt (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt njurfunktion: effekten av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik är minimal, och står i relation till att njurclearance i liten grad (ca 20 %) bidrar till eliminationen av både ivabradin och ivabradins huvudmetabolit S 18982 (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt leverfunktion: hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-skalan upp till 7) var AUC av obundet ivabradin och den huvudsakliga aktiva metaboliten ca 20 % högre än hos individer med normal leverfunktion. Det finns inte tillräckliga data för att kunna dra några slutsatser om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data tillgängliga för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).
- Pediatrisk population: Den farmakokinetiska profilen för ivabradin hos patienter med kronisk hjärtsvikt i åldern 6 månader till < 18 år liknar farmakokinetiken som beskrivits för vuxna när titrerings-schemat baserat på ålder och vikt tillämpas.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Analyser av förhållandet PK/PD har visat att hjärtfrekvensreduktionen är i stort sett linjär med ökande plasmakoncentrationer av ivabradin och S 18982 för doser upp till 15-20 mg 2 gånger dagligen. Vid högre doser är frekvensfallet inte längre proportionellt mot ivabradins plasmakoncentration och tenderar att nå en plåtå. Hög exponering av ivabradin som kan förekomma när ivabradin ges i kombination med starka CYP3A4 hämmare, kan ge ett kraftigt pulsfall, men risken är lägre med måttliga CYP3A4- hämmare (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5). PK/PD förhållandet för ivabradin hos pediatrika patienter med kronisk hjärtsvikt i åldern 6 månader till < 18 år liknar PK/PD förhållandet som beskrivits för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier av reproduktionstoxicitet visade ingen effekt av ivabradin på fertilitet hos han- och honråttor. När dräktiga djur under organogenesen exponerades med doser nära de terapeutiska, sågs en förhöjd förekomst av foster med hjärtskador hos råttor, och ett fåtal foster med ektrodaktyli hos kaniner.

Hos hundar som gavs ivabradin (doser om 2, 7 eller 24 mg/kg/dag) under ett år, kunde reversibla förändringar i retinafunktion observeras, men detta var inte förbundet med skador i ögonstrukturer. Dessa data är i överensstämmelse med ivabradins farmakologiska effekter relaterade till interaktion med den hyperpolariserings-aktiverade jonkanalen (I_h) i retina, vilken har uttalad likhet med hjärtats pacemakerkanal (I_f).

Andra långtidsstudier med upprepad dosering och karcinogenicitetsstudier visade inga kliniskt relevanta förändringar.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningen för ivabradin har utförts enligt europeiska riktlinjer för miljöriskbedömning. Resultaten från dessa bedömningar ger stöd för avsaknaden av miljörisk med ivabradin och att ivabradin inte utgör ett hot mot miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E 470 B)

Majsstärkelse

Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

Filmdragering

Hypromellos (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnesiumstearat (E 470 B)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC-blister i pappaskar.

Förpackningsstorlekar

Kalenderförpackningar innehållande 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar..

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter
EU/1/05/316/008-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25/10/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 31/08/2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 7.7.2016

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>