

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 72 mg laktoosia (vedettömänä).

Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 7,5 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 108 mg laktoosia (vedettömänä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lohenväriinen, pitkänomainen, noin 8,50 mm pitkä, 4,50 mm leveä, kalvopäällysteinen tabletti, molemmin puolin jakourteellinen, yhdellä puolella merkintä ”FK” ja toisella puolella ”2”.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Lohenväriinen, kolmikulmainen, noin 7,30 mm pitkä, 6,769 mm leveä, kalvopäällysteinen tabletti, yhdellä puolella merkintä ”FK” ja toisella puolella ”1”.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

Kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukainen hoito

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

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

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

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

Kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Leposyke alle 70 lyöntiä/min ennen hoitoa
- Kardiogeeninen sokki
- Akuutti sydäninfarkti
- Vaikea hypotensio (< 90/50 mmHg)
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinus-eteiskatkos
- Epästabiili tai akuutti sydämen vajaatoiminta
- Riippuvuus sydämentahdistimesta (sydämen syketaajuus säilyy vain sydämentahdistimen avulla)
- Epästabiili angina pectoris
- 3. asteen AV-katkos
- Yhdistelmäkäyttö voimakkaiden sytokoromi P450 3A4 -inhibiittoreiden kanssa, kuten atsolien ryhmään kuuluvat sienilääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli), makrolidiantibiootit (klaritromysiini, erytromysiini *per os*, josamysiini, telitromysiini), HIV-proteasiin 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 sinussolmukkeiden 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 kammiooperäistä 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 ivabradiiniansannoksesta.

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-proteasain 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 potilailla 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-valmisteiden käyttöä tulisi rajoittaa ivabradiinihoidon aikana.

Muu samanaikainen käyttö

Spesifiset lääkeaineinteraktiotutkimukset eivät ole osoittaneet, että seuraavilla lääkevalmisteilla olisi kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ivabradiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan: protonipumpun estäjät (omepratsoli, lansopratsoli), sildenafili, HMG-CoA reduktaasin estäjät (simvastatiini), dihydropyridiini-kalsiuminsalpaajat (amlodipiini, lasidipiini), digoksiini ja varfariini. Lisäksi, ivabradiinilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia simvastatiinin, amlodipiinin ja lasidipiinin farmakokinetiikkaan, digoksiinin ja varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan, eikä asetyylisalisyylihapon farmakodynamiikkaan. Keskeisessä faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa seuraavia lääkevalmisteita käytettiin rutiininomaisesti ivabradiinin kanssa ilman merkkejä turvallisuusriskeistä: ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit, beetasalpaajat, diureetit, aldosteroniantagonistit, lyhyt- ja pitkävaikutteiset nitraatit, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, fibraatit, protonipumpun estäjät, oraaliset

diabeteslääkkeet, asetyylilisäylylihapo 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

Ajokyvyyssä ei havaittu muutoksia spesifisessä, terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa pyrittiin arvioimaan ivabradiinin mahdollisia vaikutuksia ajokykyyn. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ajokyvyn 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	Valoaistimukset (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 kudος	Melko harvinainen*	Angioedeema
		Ihottuma
	Harvinainen*	Eryteema
		Kutina
		Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lihasspasmit
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen*	Voimattomuus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
		Uupumus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
	Harvinainen*	Huonovointisuus, liittyy mahdollisesti bradykardiaan
Tutkimukset	Melko harvinainen	Kohonnut veren 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 valoilmiöitä. 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 hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Tavanomaisia suositeltuja annoksia käytettäessä sydämen syke hidastuu levossa ja rasituksen

aikana noin 10 lyöntiä/min. Tämä johtaa sydämen työmäärän ja sydänlihaksen hapenkulutuksen vähenemiseen. Ivabradiini ei vaikuta sydämen sisäiseen johtumiseen, supistumiskykyyn (ei negatiivista inotrooppista vaikutusta) eikä kammioiden repolarisaatioon:

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

levossa ja rasituksessa.

Vaikutukset verenpaineeseen ja perifeeristen verisuonten vastukseen olivat vähäisiä ja kliinisesti merkityksettömiä.

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

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

BEAUTIFUL-tutkimus oli laaja päätetapahtumatutkimus, jossa oli mukana 10917 sepelvaltimotautipotilasta, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö (LVEF < 40 %). Tutkimuspotilailla oli optimaalinen taustalääkitys ja 86,9 % potilaista käytti beetasalpaajia. Tutkimuksen ensisijainen yhdistelmäpätetapahtuma oli sydän- ja verisuonitautikuolema ja akuutin sydäninfarktin tai sydämen vajaatoiminnan kehittymisestä tai pahenemisesta johtuva sairaalahoito. Tutkimuksessa ei havaittu eroa ivabradiini- ja plaseboryhmän välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa (suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,00, p = 0,945). Post-hoc- alaryhmässä potilailla, joilla oli satunnaistettaessa oireellinen rintakipu (n = 1507), turvallisuuden 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 yhdistelmäpätetapahtuma oli sydän- ja verisuoniperäinen kuolema tai kuolemaan johtamaton sydäninfarkti. Tutkimuksessa ei havaittu eroa ivabradiini- ja plaseboryhmän välillä ensisijaisessa päätetapahtumassa (suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,08, p = 0,197). Bradykardiaa raportoitiin 17,9 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista (2,1 %:lla plaseboryhmän potilaista). Tutkimuspotilaista 7,1 % käytti verapamiilia, diltiatseemia tai voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä.

Siinä potilaiden ennalta määritellyssä osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa CCS-luokan II tai vaikeampiasteinen angina pectoris (n = 12 049), havaittiin ensisijaisen yhdistelmäpätetapahtuman pieni tilastollisesti merkitsevä lisäys (vuosittainen esiintyvyys 3,4 % versus 2,9 %, suhteellinen riski ivabradiini:plasebo 1,18, p = 0,018), mutta tällaista ei havaittu siinä angina pectorista sairastavien potilaiden osajoukossa, joiden CCS-luokka oli \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
- kardiovaskulaarisyydestä 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 sairaalahoidon (riskisuhde: 0,79, 95 %:n luottamusväli [0,56;1,10]) tai sydämen vajaatoiminnasta aiheutuneen kuoleman (riskisuhde: 0,69, 95 %:n luottamusväli [0,31;1,53]) osalta.

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

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 97 potilasta, kerättiin tietoa spesifisistä silmätutkimuksista. Tarkoituksena oli dokumentoida kroonisen stabiilin angina pectoriksen hoitoon

3 vuoden ajan ivabradiinihoitoa saaneiden potilaiden tappi- ja saunasolujen toiminta sekä nouseva

näkörata (eli elektroretinogrammi, 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 lääkemudon 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 (ristitulosuhde, OR: E = 17,24, 95 %:n luottamusväli [5,91;50,30]).

Keskimääräinen ivabradiiniannos, jolla sydämen syketaajuus pieneni 20 %, oli $0,13 \pm 0,04$ mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [1–3] vuotta, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg x 2/vrk ikäryhmässä [3–18] vuotta ja alle 40-kiloisilla ja $4,1 \pm 2,2$ mg x 2/vrk ikäryhmässä [3–18] vuotta ja \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 Ivabradine Accord -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien angina pectoriksen hoidossa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ivabradine Accord -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 ivabardiinilla

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 rakenneaurioihin. Nämä tulokset ovat yhtäpitäviä ivabradiinin farmakologisen vaikutuksen kanssa, ts. ivabradiinin vaikutuksen verkkokalvon hyperpolarisaatioissa aktivoituvaa I_h-sähköimpulssiin, joka on hyvin samankaltainen sydämen tahdistinalueen I_r-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

Laktoosi, vedetön

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)

Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu (E551)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 4000

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ivabradine Accord -kalvopäällysteiset tabletit on saatavana yksittäispakatuissa alumiini/alumiini-läpipainopakkausissa. Pakkauskoot: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/17/1190/001

EU/1/17/1190/002

EU/1/17/1190/003

EU/1/17/1190/004

EU/1/17/1190/005

EU/1/17/1190/006

EU/1/17/1190/007

Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/17/1190/008

EU/1/17/1190/009

EU/1/17/1190/010

EU/1/17/1190/011

EU/1/17/1190/012

EU/1/17/1190/013

EU/1/17/1190/014

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Iso-Britannia

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Espanja

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56
1047 Budapest
Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
ivabradiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
112 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/17/1190/001	14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/002	28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/003	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/004	84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/005	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/006	100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/007	112 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/17/1190/008	14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/009	28 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/010	56 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/011	84 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/012	98 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/013	100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/17/1190/014	112 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ivabradine Accord 5 mg

Ivabradine Accord 7,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
ivabradiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ivabradine Accord 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Ivabradine Accord 7,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ivabradiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ivabradine Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ivabradine Accord -valmistetta
3. Miten Ivabradine Accord -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ivabradine Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ivabradine Accord on ja mihin sitä käytetään

Ivabradine Accord (ivabradiini) on sydänlääke, jota käytetään

- oireisen stabiilin angina pectoriksen (josta aiheutuu rintakipu) hoitoon aikuispotilaille, joiden sydämen syketiheys on 70 lyöntiä minuutissa tai tiheämpi. Sitä käytetään aikuisille potilaille, jotka eivät voi käyttää beetasalpaajiksi kutsuttuja sydänlääkkeitä tai joille nämä lääkkeet eivät sovi. Sitä käytetään myös yhdessä beetasalpaajien kanssa aikuisille potilaille, joiden tila ei ole täysin hallinnassa beetasalpaajalla.
- aikuispotilaiden kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sydämen syke on 75 lyöntiä minuutissa tai tiheämpi. Sitä käytetään yhdistelmänä hoitosuosituksen mukaisen hoidon, beetasalpaajahoito mukaan lukien, kanssa tai kun beetasalpaajien käyttö on vasta-aiheista tai ne eivät sovi potilaalle.

Tietoja stabiilista angina pectoriksesta (kutsutaan tavallisesti rintakipukohtauksiksi):

Stabiili angina pectoris on sydänsairaus, joka antaa oireita, kun sydän ei saa tarpeeksi happea. Sairaus ilmenee yleensä 40. ja 50. ikävuoden välillä, ja aiheutuu yleisimmin ahtautuneista sepelvaltimosuonista sydänlihaksessa. Tavallisimmat angina pectoriksen oireet ovat puristava kipu rintalastan tai vasemman olkavarren alueella. Rintakipukohtaus ilmenee todennäköisesti tilanteissa, joissa sydän lyö nopeammin, kuten liikunnan, voimakkaiden tunne-elämysten ja kylmäaltistuksen yhteydessä tai ruokailun jälkeen. Tämä sydämen sykkeen nousu voi aiheuttaa rintakipua henkilöillä, jotka sairastavat angina pectorista.

Tietoja kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta:

Krooninen sydämen vajaatoiminta on sydäntauti, jossa sydän ei kykene pumppaamaan riittävästi verta muualle elimistöön. Sydämen vajaatoiminnan yleisimmät oireet ovat hengästyneisyys, uupuneisuus, väsymys ja nilkkojen turpoaminen.

Miten Ivabradine Accord vaikuttaa?

Ivabradine Accord vaikuttaa pääasiassa hidastamalla sydämen sykettä muutamalla lyönnillä minuuttia kohti. Tämä vähentää sydämen hapentarvetta varsinkin tilanteissa, joissa rintakipukohtaus

todennäköisesti ilmenee. Tällä tavalla Ivabradine Accord auttaa hallitsemaan ja vähentämään rintakipukohtausten määrää.

Tihentynyt sydämen syketaajuus vaikuttaa lisäksi haitallisesti kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden sydämen toimintaan ja eloonjääntiennusteeseen, joten ivabradiinin erityinen sydämen syketaajuutta hidastava vaikutus parantaa sydämen toimintakykyä ja näiden potilaiden eloonjääntiennustetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ivabradine Accord -valmistetta

Älä käytä Ivabradine Accordia

- jos olet allerginen ivabradiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos leposykkeesi on liian alhainen ennen hoidon aloittamista (alle 70 lyöntiä minuutissa)
- jos sinulla on sydänperäinen sokki (sydänsairaus, jota hoidetaan sairaalassa)
- jos kärsit sydämen rytmihäiriöistä
- jos sinulla on ollut äskettäin sydäninfarkti
- jos sinulla on hyvin alhainen verenpaine
- jos sinulla on epästabiliia rintakipua (rintakivun vakava muoto, jossa kipua esiintyy hyvin usein joko raskauden yhteydessä tai ilman raskautta)
- jos sydämesi vajaatoiminta on äskettäin pahentunut
- jos sydämesi syke pysyy yllä vain sydämentahdistimen avulla
- jos kärsit vaikeista maksavaivoista
- jos käytät sieni-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia), makrolidiantibiootteja (kuten josamysiiniä, klaritromysiiniä, telitromysiiniä tai erytromysiiniä suun kautta otettuna), lääkkeitä HIV-infektion hoitoon (kuten nefinaviiri, ritonaviiri), nefatsodonia (masennuksen hoitoon käytettävä lääke) tai diltiatseemia, verapamiilia (korkean verenpaineen tai angina pectoriksen hoitoon)
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä
- jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi
- jos imetat.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Ivabradine Accordia

- jos sinulla on sydämen rytmihäiriöitä (esim. epäsäännöllinen sydämen rytmi, sydämentykytystä, rintakivun voimistumista) tai jatkuvaa eteisvärinää (eräänäntyyppinen epäsäännöllinen sydämen rytmi) tai pitkän QT-ajan oireyhtymäksi kutsuttu poikkeavuus sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä)
- jos sinulla on oireina väsymystä, huimausta tai hengenahdistusta (tämä voi tarkoittaa, että sydämesi toiminta on hidastunut liikaa)
- jos sinulla on eteisvärinän oireita (leposyke on epätavallisen tiheä [yli 110 lyöntiä minuutissa] tai epäsäännöllinen ilman minkäänlaista ilmeistä syytä, jolloin syketiheys on vaikea mitata)
- jos sinulla on ollut aivohalvaus lähiaikoina
- jos kärsit lievistä tai kohtalaisen matalasta verenpaineesta
- jos verenpaineesi on huonossa hoitotasapainossa, etenkin verenpainelääkitykseen tehdyn muutoksen jälkeen
- jos sairastat vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa tai sinulla on haarakatkokseksi kutsuttu EKG:ssä todettava sydämen toimintahäiriö
- jos sinulla on krooninen silmän verkkokalvon sairaus
- jos sinulla on kohtalaisia maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on vakavia munuaisten toimintahäiriöitä

Jos sinulla on jokin näistä vaivoista, kerro tästä heti lääkärillesi ennen Ivabradine Accordin käyttöä tai sen käytön aikana.

Lapset

Ivabradine Accord ei ole tarkoitettu lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ivabradine Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro ehdottomasti lääkärillesi, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, koska Ivabradine Accordin annoksen muuttaminen tai hoidon seuranta saattaa olla tarpeen:

- flukonatsoli (sienilääke)
- rifampisiini (antibiootti)
- barbituraatit (unilääkkeitä tai epilepsialääkkeitä)
- fenytoiini (epilepsialääke)
- *Hypericum perforatum* eli mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon)
- sydämen johtumisaikaa pidentävät lääkkeet, joita käytetään rytmihäiriöiden tai muiden tilojen hoitoon
 - kinidiini, disopyramidi, ibutilidi, sotaloli, amiodaroni (rytmihäiriöiden hoitoon)
 - bepridiili (angina pectoriksen hoitoon)
 - tiettytyypiset lääkkeet ahdistuneisuuden, skitsofrenian tai muiden psykoosien hoitoon (kuten pimotsidi, tsiprasidoni, sertindoli)
 - malarialääkkeet (kuten meflokiini tai halofantriini)
 - laskimoon annettava erytromysiini (antibiootti)
 - pentamidiini (loislääke)
 - sisapridi (mahalaukun ja ruokatorven sisällön takaisinvirtauksen esto)
- tiettytyypiset nesteenoistolääkkeet (diureetit) saattavat pienentää veren kaliumpitoisuutta. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. furosemidi, hydroklooritiatsidi, indapamidi (turvotuksen, korkean verenpaineen hoitoon).

Ivabradine Accord ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juontia Ivabradine Accord -hoidon aikana.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Ivabradine Accordia, jos olet raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista (ks. ”Älä käytä Ivabradine Accordia”). Jos olet raskaana ja olet ottanut Ivabradine Accordia, kerro tästä lääkärillesi. Älä käytä Ivabradine Accordia, jos voit tulla raskaaksi, ellet käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä (ks. ”Älä käytä Ivabradine Accordia”).

Älä käytä Ivabradine Accordia, jos imetät (ks. ”Älä käytä Ivabradine Accordia”). Keskustele lääkärin kanssa, jos imetät tai aiot imettää, koska imetys pitää lopettaa, jos käytät Ivabradine Accordia.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ivabradine Accord voi aiheuttaa ohimeneviä näkökentän valoistimuksia (hetkellisiä kirkkaita valoja näkökentässä, ks. ”Mahdolliset haittavaikutukset”). Jos sinulla esiintyy näitä oireita, ole varovainen autoa ajaessasi tai käyttäessä koneita sellaiseen aikaan, jolloin voi esiintyä äkillisiä valon voimakkuuden vaihteluita, erityisesti ajettaessa autoa yöaikaan.

Ivabradine Accord sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Ivabradine Accord -valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ivabradine Accord suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä.

Jos saat hoitoa stabiiliin angina pectorikseen

Aloitusannos on enintään yksi 5 mg:n Ivabradine Accord -tabletti kaksi kertaa päivässä. Jos angina pectoris -oireet jatkuvat edelleen ja annos 5 mg kaksi kertaa päivässä on sopinut sinulle hyvin, annosta saatetaan suurentaa. Ylläpitoannos on enintään 7,5 mg kaksi kertaa päivässä. Lääkäri määrää juuri sinulle sopivan annoksen.

Tavallinen annos on yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla. Joissakin tapauksissa (jos olet esimerkiksi iäkäs) lääkäri voi määrätä puolikkaan annoksen eli puolikas 5 mg:n Ivabradine Accord -tabletti (vastaa 2,5 mg:aa ivabradiinia) aamulla ja puolikas 5 mg:n tabletti illalla.

Jos saat hoitoa krooniseen sydämen vajaatoimintaan

Tavanomainen aloitusannos on yksi 5 mg:n Ivabradine Accord -tabletti kaksi kertaa päivässä. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa yhteensä 7,5 mg:n Ivabradine Accord -tablettiin kaksi kertaa päivässä. Lääkärisi päättää, mikä on sopiva annos juuri sinulle. Tavallinen annos on yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla. Joissakin tapauksissa (jos olet esimerkiksi iäkäs) lääkäri voi määrätä puolikkaan annoksen eli puolikas 5 mg:n Ivabradine Accord -tabletti (vastaa 2,5 mg ivabradiinia) aamulla ja puolikas 5 mg:n tabletti illalla.

Jos käytät enemmän Ivabradine Accordia kuin sinun pitäisi

Suuri Ivabradine Accord -annos voi aiheuttaa hengenahdistusta tai väsymystä, koska sydämesi toiminta hidastuu liian paljon. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Ivabradine Accordia

Jos unohdat ottaa Ivabradine Accord -annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Tablettien läpipainoliuskaan painettu kalenteri auttaa sinua muistamaan, milloin olet viimeksi ottanut Ivabradine Accord -tabletin.

Jos lopetat Ivabradine Accordin käytön

Koska angina pectoriksen tai kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoito kestää yleensä koko elinajan, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkkeen käytön lopettamista.

Jos sinusta tuntuu, että Ivabradine Accordin vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkäriillesi tai apteekkiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdollisten haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä

yleinen: saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10:stä

melko harvinainen: saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 100:sta

harvinainen: saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 1 000:sta

hyvin harvinainen: saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta

tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Tämän lääkkeen käytön yhteydessä esiintyvät yleisimmät haittavaikutukset ovat annosriippuvaisia ja liittyvät lääkkeen vaikutustapaan:

Hyvin yleiset:

Valoistimukset (hetkelliset näkökentän kirkkauden muutokset, jotka johtuvat useimmiten valon voimakkuuden äkillisistä muutoksista). Niitä voidaan kuvailla valokehäksi, värillisiksi valonvälähdyksiksi, näköaistimusten hajoamiseksi tai monena näkemiseksi. Tällaista esiintyy yleensä kahden ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa, minkä jälkeen niitä saattaa esiintyä toistuvasti ja ne voivat hävitä hoidon aikana tai sen jälkeen.

Yleiset:

Sydämen toiminnan muutokset (oireita ovat sydämen syketiheyden hidastuminen). Tällaista esiintyy etenkin kahden tai kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Muita raportoituja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset:

Sydämen nopeat, epäsäännölliset supistumiset, poikkeava sydämen sykkeen tunteminen, huonossa hoitotasapainossa oleva verenpaine, päänsärky, huimaus ja näön sumeneminen (sume näkö).

Melko harvinaiset:

Sydämentykytys ja sydämen lisälyönnit, huonovointisuus (pahoinvointi), ummetus, ripuli, vatsakipu, pyörimisen tunne (vertigo), hengitysvaikeudet (dyspnea), lihasspasmit,, laboratoriokoetulosten muutokset: veren suuri virtsahappopitoisuus, liian suuri eosinofiilimäärä (eosinofiilit ovat tiettytyypisiä veren valkosoluja) ja veren suurentunut kreatiniinipitoisuus (lihasten hajoamistuote), ihottuma, angioedeema (kuten kasvojen, kielen tai kurkun turpoaminen, hengitys- tai nielemisvaikeudet), matala verenpaine, pyörtyminen, väsymyksen tunne, heikotuksen tunne, poikkeavuudet sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä), kahtena näkeminen, näkökyvyn heikkeneminen.

Harvinaiset:

Nokkosihottuma, kutina, ihon punoitus, sairauden tunne.

Hyvin harvinaiset:

Epäsäännöllinen sydämen syke.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteiden turvallisuudesta.

5. Ivabradine Accord valmisteiden säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ivabradine Accord sisältää

- Vaikuttava aine on ivabradiini (hydrokloridina).
Ivabradine Accord 5 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).
Ivabradine Accord 7,5 mg: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,5 mg ivabradiinia (hydrokloridina).
- Muut aineet tablettiytimessä ovat: vedetön laktoosi, magnesiumstearaatti (E470b), esigelatinoitu tärkkelys (maissi), maltodekstriini, hydratoitu kolloidinen piidioksidi (E551).
Tabletin päällysteessä: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 4000, talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ivabradine Accord 5 mg tabletit ovat lohenvärisiä, pitkänomaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, molemmin puolin jakourteellisia, yhdellä puolella merkintä ”FK” ja toisella puolella ”2”.
Ivabradine Accord 7,5 mg tabletit ovat lohenvärisiä, kolmikulmaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, yhdellä puolella merkintä ”FK” ja toisella puolella ”1”.

Ivabradine Accord kalvopäällysteiset tabletit on saatavana yksittäispakatuissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa. Pakkauskoot: 14 x 1, 28 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 98 x 1, 100 x 1 tai 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Iso-Britannia

tai

Laboratori Fundacio Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca
08040 Barcelona
Espanja

tai

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56
1047 Budapest
Unkari

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

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