

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Procoralan 5 mg plėvele dengtos tabletės

Procoralan 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Procoralan 5 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje tabletėje yra 5 mg ivabradino (atitinka 5,39 mg ivabradino hidrochlorido).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 63,91 mg laktozės monohidrato.

Procoralan 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

Vienoje tabletėje yra 7,5 mg ivabradino (atitinka 8,085 mg ivabradino hidrochlorido).


Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 61,215 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA


Plėvele dengta tabletė.

Procoralan 5 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės spalvos, pailgos, plėvele dengtos tabletės, abiejose jų pusėse yra įspausta vagelė. Vienoje tablečių pusėje yra išgraviruotas skaitmuo „5“, kitoje – simbolis .

Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Procoralan 7,5 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės spalvos, trikampės, plėvele dengtos tabletės. Vienoje tablečių pusėje yra išgraviruotas skaitmuo „7.5“, kitoje – simbolis .

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis lėtinės stabiliosios krūtinės anginos gydymas.

Ivabradinas yra skirtas simptominiam stabiliosios krūtinės anginos gydymui išemine (koronarine) širdies liga sergantiems suaugusiems pacientams, kurių sinusinis ritmas yra normalus ir širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 70 susitraukimų per minutę. Ivabradinas šiuo atveju skiriamas:

- suaugusiems pacientams, kurie netoleruoja beta adrenoblokatorių arba kuriems juos vartoti draudžiama;
- kartu su beta adrenoblokatoriais tiems pacientams, kuriems vieni beta adrenoblokatoriai optimaliomis dozėmis nepakankamai veiksmingi.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Ivabradinas yra skirtas lėtiniam širdies nepakankamumui nuo NYHA II iki NYHA IV klasės su sistoline disfunkcija gydyti pacientams, kuriems yra sinusinis ritmas ir širdies susitraukimų dažnis yra ≥ 75 susitraukimai per minutę, kartu skiriant standartinį gydymą, įskaitant gydymą beta adrenoblokatoriais, arba kai gydymas beta adrenoblokatoriais yra kontraindikuotinas ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Kad patogu būtų dozuoti, tiekiamos dviejų skirtingų dozių, t. y. 5 mg ir 7,5 mg, ivabradino tabletės.

Simptominis lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymas

Rekomenduojama, kad sprendimas pradėti gydymą ar keisti vaistinio preparato dozę būtų priimtas esant keletui paeiliui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinei 24 valandų trukmės stebėsenai.

Jaunesniems kaip 75 metų pacientams pradinė ivabradino dozė neturėtų viršyti 5 mg du kartus per parą. Po trijų keturių gydymo savaitių, jeigu pacientui vis dar išlieka simptomai, o pradinė vaistinio preparato dozė yra gerai toleruojama ir širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje išlieka didesnis kaip 60 kartų per minutę, pacientams, vartojantiems 2,5 mg preparato du kartus per parą arba 5 mg preparato du kartus per parą, dozę galima padidinti iki kitos didesnės dozės. Palaikomoji dozė neturėtų viršyti 7,5 mg du kartus per parą. Jeigu krūtinės anginos simptomai nesušilpnėja per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, gydymą ivabradinu būtina nutraukti.

Be to, apie gydymo nutraukimo galimybę reikėtų pagalvoti ir tada, kai per 3 mėnesius simptomai palengvėja tik iš dalies ir kai nėra kliniškai reikšmingo širdies susitraukimų dažnio ramybės būsenoje sumažėjimo.

Jeigu gydymo metu širdies ritmas ramybės būklėje yra retesnis negu 50 tvinksnių per minutę arba atsiranda bradikardijos simptomų, pvz., galvos svaigimas, nuovargis ar hipotenzija, 2 kartus per parą geriamą dozę būtina palaipsniui sumažinti iki mažiausios 2,5 mg (pusės 5 mg tabletės) dozės. Sumažinus dozę reikia stebėti širdies susitraukimų dažnį (žr. 4.4 skyrių). Jeigu ir sumažinus dozę išsilaiko retesnis negu 50 tvinksnių per minutę širdies ritmas arba bradikardijos simptomai, gydymą šiuo vaistiniu preparatu būtina nutraukti.

Lėtinio širdies nepakankamumo gydymas

Gydymą galima pradėti tik tiems pacientams, kuriems širdies nepakankamumas yra stabilus.

Rekomenduojama, kad gydantysis gydytojas turėtų lėtinio širdies nepakankamumo gydymo patirties. Įprastinė rekomenduojama pradinė ivabradino dozė yra 5 mg du kartus per parą. Po dviejų gydymo savaitių dozę galima padidinti iki 7,5 mg du kartus per parą, jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra daugiau kaip 60 susitraukimų per minutę, arba dozę sumažinti iki 2,5 mg du kartus per parą (pusė 5 mg tabletės du kartus per parą), jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra mažiau kaip 50 susitraukimų per minutę, arba tuo atveju, jei simptomai yra susiję su bradikardijos simptomais, tokiais kaip galvos svaigimas, nuovargis arba hipotenzija. Jeigu širdies susitraukimų dažnis yra tarp 50 ir 60 susitraukimų per minutę, turi būti palaikoma 5 mg du kartus per parą dozė.

Jeigu gydymo metu pastovus širdies susitraukimų dažnis yra mažesnis kaip 50 susitraukimų per minutę ramybės būsenoje arba pacientui pasireiškia simptomai, susiję su bradikardija, dozę būtina mažinti iki sekančios mažesnės dozės pacientams, kurie vartoja 7,5 mg dozę du kartus per parą ir 5 mg dozę du kartus per parą. Jeigu pastovus širdies susitraukimų dažnis padidėja virš 60 susitraukimų per minutę ramybės būsenoje, dozę galima didinti iki sekančios didesnės dozės pacientams, kurie vartoja 2,5 mg dozę du kartus per parą ir 5 mg dozę du kartus per parą.

Gydymą reikia nutraukti, jei širdies susitraukimų dažnis išlieka lėtesnis kaip 50 susitraukimų per minutę arba išlieka bradikardijos simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

75 metų ir vyresniems pacientams pradžioje reikia vartoti mažesnę dozę (gerti po 2,5 mg, t. y. pusę 5 mg tabletės, 2 kartus per parą). Prireikus dozę galima didinti.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis negu 15 ml/min., dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kaip preparato dozuoti ligoniams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis negu 15 ml/min., nežinoma, todėl tokius žmones ivabradinu reikia gydyti atsargiai.

Sutrikusi kepenų funkcija

Jeigu yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia, jeigu vidutinio sunkumo – ivabradinu būtina gydyti atsargiai. Sunki kepenų nepakankamumu sergančius ligonius šiuo vaistiniu preparatu gydyti draudžiama, kadangi poveikis tokiems žmonėms netirtas ir tikėtina, kad jų organizme sisteminė medikamento ekspozicija būna daug didesnė (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivabradino saugumas ir veiksmingumas, taikant jį lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, neištirti.

Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Ivabradino tablečių reikia gerti 2 kartus per parą, ryte ir vakare, valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).
- Prieš gydymą širdies ritmas ramybės metu yra retesnis negu 70 tvinksnų per minutę.
- Kardiogeninis šokas.
- Ūminis miokardo infarktas.
- Sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg).
- Sunkus kepenų nepakankamumas.
- Sinusinio mazgo silpnumo sindromas.
- Sinoatrialinė blokada.
- Nestabilus arba ūminis širdies nepakankamumas.
- Priklausomumas nuo širdies stimulatoriaus (širdies plakimo dažnį išskirtinai palaiko širdies stimulatorius).
- Nestabilioji krūtinės angina.
- III laipsnio atrioventrikulinė blokada.
- Stipraus poveikio citochromo P 450 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itrakonazolo), makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, josamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ar nefazodono vartojimas (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).
- Vartojimas derinyje su verapamilium arba diltiazemu, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai, pasižymintys širdies susitraukimų dažnį mažinančiomis savybėmis (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms veiksmingų kontracepcijos metodų (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Specialūs įspėjimai

Naudos pacientų, sergančių simptomine lėtine stabiliąja krūtinės angina, klinikinėms išėjimams trūkumas

Ivabradinas yra skirtas tik simptominiam lėtinės stabilios krūtinės anginos gydymui, kadangi ivabradinas nepasizymi palankiu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemos ligų išėjimams (tokioms kaip miokardo infarktas arba mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos) (žr. 5.1 skyrių).

Širdies susitraukimų dažnio matavimas

Atsižvelgiant į tai, kad širdies susitraukimų dažnis laikui bėgant gali reikšmingai svyruoti, prieš skiriant gydymą ivabradinu bei pacientams, kurie jau gydomi ivabradinu, tačiau reikalingas dozės titravimas, nustatant širdies susitraukimų dažnį ramybės būsenoje, reikėtų apsvarstyti keleto paeilui atliktų širdies susitraukimų dažnio matavimų, EKG arba ambulatorinės 24 valandų trukmės stebėsenos galimybę. Tas pats taikoma ir pacientams, kurių širdies susitraukimų dažnis yra mažas, ypač kai širdies susitraukimų dažnis tampa mažesnis kaip 50 kartų per minutę arba sumažinus preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Širdies aritmija

Širdies aritmijai gydyti ir jos profilaktikai ivabradinas yra neveiksmingas. Tikėtina, jog pasireiškus aritmijai (pvz., skilvelinei ar supraventrikulinei tachikardijai), medikamentas tampa neveiksmingas, todėl ligonių, kuriems yra prieširdžių virpėjimas ar kitokia aritmija, trikdanti sinusinio mazgo funkciją, juo gydyti nerekomenduojama.

Pacientams, gydomiems ivabradinu, yra padidėjusi prieširdžių virpėjimo atsiradimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Prieširdžių virpėjimas dažniau pasireiškia pacientams, tuo pat metu vartojantiems amjodarono arba stipriai veikiančių I klasės antiaritminių vaistinių preparatų. Rekomenduojama reguliariai sekti, ar ivabradino vartojančiam pacientui nepasireiškia prieširdžių virpėjimas (nuolatinis ar paroksizminis). Prireikus, t. y. pasunkėjus krūtinės anginai, atsiradus palpitacijai ar pulsui tapus nereguliariu, reikia daryti EKG. Pacientus būtina informuoti apie prieširdžių virpėjimo požymius bei simptomus ir patarti jiems kreiptis į savo gydytoją, jei šių požymių ir simptomų atsirastų. Jeigu prieširdžių virpėjimas atsiranda gydymo metu, reikėtų pakartotinai atidžiai įvertinti tęsiamo gydymo ivabradinu naudą ir riziką.

Pacientus, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas su intraskilvelinio laidumo sutrikimu (kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada, dešinėsios Hiso pluošto kojytės blokada) ir skilvelių disinchronizacija, reikia atidžiai stebėti.

II laipsnio atrioventrikulinė blokada

Ligonių, kuriems yra II laipsnio atrioventrikulinė blokada, ivabradinu gydyti nerekomenduojama.

Retas širdies ritmas

Jeigu prieš pradėdant gydyti širdies ritmas ramybės būklėje yra retesnis negu 70 tvinksnų per minutę, pradėti gydyti ivabradinu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Jei gydymo metu širdies ritmas suretėja ir nuolat būna retesnis negu 50 tvinksnų per minutę arba atsiranda bradikardijos simptomų pvz., galvos svaigimas, nuovargis ar hipotenzija, būtina mažinti dozę. Jeigu retesnis negu 50 tvinksnų per minutę ritmas arba bradikardijos simptomai išsilaiko, gydymą šiuo medikamentu būtina nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas kartu su kalcio kanalų blokatoriais

Gydyti ivabradinu ir kartu širdies ritmą lėtinančiais kalcio kanalų blokatoriais, pvz., verapamilium ar diltiazemu, draudžiama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Ivabradino vartojant kartu su nitratais ar dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais (pvz., amlodipinu), saugumo pokyčių nepastebėta. Ar vartojamas kartu su dihidropiridinių grupės kalcio kanalų blokatoriais ivabradinas yra veiksmingesnis, netirta (žr. 5.1 skyrių).

Lėtinis širdies nepakankamumas

Prieš priimant sprendimą gydyti ivabradinu, paciento širdies nepakankamumas turi būti stabilus. Ivabradino reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems nustatyta IV klasė pagal NYHA funkcinę klasifikaciją dėl ribotų duomenų gydant tokios grupės pacientus.

Insultas

Ištikus insultui, tuoj pat pradėti gydyti ivabradinu nerekomenduojama, kadangi duomenų apie preparato vartojimą tokiu atveju nėra.

Rega

Ivabradinas veikia tinklainės funkciją. Kad ilgalaikis gydymas ivabradinu tinklainei darytų toksinį poveikį, duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Regos funkcijai netikėtai pablogėjus, svarstytinas preparato vartojimo nutraukimas. Pacientus, kuriems yra pigmentinis retinitas, šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti atsargiai.

Atsargumo priemonės

Hipotenzija

Apie medikamento poveikį ligoniams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo hipotenzija, duomenų yra mažai, todėl juos ivabradinu reikia gydyti atsargiai. Jeigu yra sunki hipotenzija (kraujospūdis < 90/50 mm Hg), šiuo medikamentu gydyti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Prieširdžių virpėjimas, širdies aritmija

Kad vaistiniaisiais preparatais gaivinant ivabradino vartojančių ligonių širdies ritmą kiltų didelės bradikardijos rizika, atsinaujinant sinusiniam ritmui, įrodymų nėra. Vis dėlto praėjus 24 valandoms po paskutinės ivabradino dozės vartojimo, neskubios DC kardioversijos atlikimas svarstytinas.

Įgimto ilgojo Q-T intervalo sindromas, gydymas Q-T intervalą ilginančiais vaistiniaisiais preparatais
Ligonių, kuriems yra įgimtas ilgojo Q-T intervalo sindromas arba kurie vartoja Q-T intervalą ilginančių medikamentų, ivabradinu gydyti nepatariama (žr. 4.5 skyrių). Jeigu gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją.

Ivabradino sukeltas širdies susitraukimo dažnio sumažėjimas gali prailginti Q-T intervalą, kuris gali sukelti sunkias aritmijas, o ypač *Torsade de pointes*.

Hipertenzija segantys pacientai, kuriems reikalingas kraujo spaudimo gydymo keitimas.

SHIFT tyrimų metu kraujo spaudimas labiau padidėjo pacientams, kurie buvo gydomi ivabradinu (7,1 %), palyginti su pacientais, kurie gavo placebo (6,1 %). Šie epizodai iš karto pasireiškė daug dažniau, kai kraujo spaudimo gydymas buvo keičiamas, buvo praeinantis ir neturėjo įtakos gydymui ivabradinu. Kai gydymo keitimas atliekamas pacientams, kuriems yra lėtinis širdies nepakankamumas ir kurie gydomi ivabradinu, kraujo spaudimą reikia sekti atitinkamais intervalais (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kadangi Procoralan tabletėse yra laktozės, todėl pacientams, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, jų vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti nerekomenduojama

Q-T intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

- Q-T intervalą ilginantys širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, pvz., chinidinas, dizopiramidas, bepridilis, sotalolis, ibutilidas, amjodaronas.
- Q-T intervalą ilginantys ne širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, pvz., pimozidas, ziprazidonas, sertindolas, meflokvinas, halofantrinas, pentamidinas, cisapridas, į veną leidžiami eritromicino preparatai.

Q-T intervalą ilginančių tiek širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančių, tiek ne širdies bei kraujagyslių sistemą veikiančių preparatų kartu su ivabradinu vartoti nepatariama, kadangi suretėjus širdies ritmui Q-T intervalo pailgėjimas gali pasunkėti. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti širdies funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Atsargumo priemonės vartojant preparatus kartu su ivabradinu

Kalį tausojantys diuretikai (tiazido diuretikai ir kilpiniai diuretikai): hipokalemija gali padidinti aritmijos riziką. Kadangi ivabradinas gali sukelti bradikardiją, dėl to atsiradęs hipokalemijos ir bradikardijos derinys, tai yra predisponuojantis sunkių aritmijų pasireiškimo faktorius, ypač pacientams, turintiems ilgo Q-T intervalo sindromą (įgimtą ar vaistų sukeltą).

Farmakokinetinė sąveika

Citochromo P 450 3A4 (CYP 3A4) izofermentai

Ivabradiną metabolizuoja CYP 3A4 izofermentai. Jų aktyvumą medikamentas slopina labai silpnai. Įrodyta, jog kitų CYP 3A4 substratų (silpno, vidutinio stiprumo ar stipraus poveikio inhibitorių) metabolizmui ir koncentracijos dydžiui kraujyje ivabradinas įtakos nedaro. CYP 3A4 inhibitoriai arba induktoriai gali sąveikauti su ivabradinu ir dėl to daryti klinikai reikšmingą įtaką jo metabolizmui bei farmakokinetikai. Vaistų sąveikos tyrimų metu CYP 3A4 inhibitoriai ivabradino koncentraciją kraujo plazmoje didino, o induktoriai mažino. Medikamento koncentracijos kraujo plazmoje padidėjimas gali būti susijęs su didelės bradikardijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Preparatai, kurių kartu su ivabradinu vartoti draudžiama

Kartu su ivabradinu draudžiama vartoti stipraus poveikio CYP 3A4 izofermentų inhibitorių, pvz., azolo grupės priešgrybelinių preparatų (ketokonazolo, itrakonazolo) makrolidinių antibiotikų (klaritromicino, geriamųjų eritromicino preparatų, jozamicino, telitromicino), ŽIV proteazės inhibitorių (nelfinaviro, ritonaviro) ar nefazodono (žr. 4.3 skyrių). Stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitorius ketokonazolas, vartojamas po 200 mg kartą per parą, ar jozamicinas, vartojamas po 1 g 2 kartus per parą, vidutinę kartu vartojamo ivabradino ekspoziciją kraujo plazmoje padidino 7 - 8 kartus.

Vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai: specifinės sąveikos tarp preparatų sveikų savanorių ir ligonių tarpe tyrimai parodė, kad vartojant kartu su ivabradinu širdies susitraukimų dažnį mažinančius preparatus diltiazemą ar verapamilį, ivabradino ekspozicija padidėja (AUC padidėja 2-3 kartus), o širdies susitraukimų dažnis papildomai sumažėja 5 kartais per minutę. Ivabradino kartu vartoti su šiais medikamentais draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimas kartu nerekomenduojamas

Greipfrutų sultys. Kartu su greipfrutų sultimis vartojamo ivabradino ekspozicija buvo 2 kartus didesnė. Vadinasi, ivabradinu gydomiems pacientams reikia vengti gerti greipfrutų sulčių.

Preparatai vartojami kartu su ivabradinu su atsargumu

- Vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriai. Kartu su vidutinio stiprumo CYP 3A4 izofermentų inhibitoriais, pvz., flukonazolu, ivabradino po 2,5 mg 2 kartus per parą vartoti galima, jeigu ramybės metu širdis susitraukinėja dažniau negu 70 kartų per minutę, tačiau reikia sekti širdies ritmą.
- CYP 3A4 induktoriai. CYP 3A4 izofermentus indukuojantys medikamentai (pvz., rifampicinas, barbitūratai, fenitoinas, paprastųjų jonažolių preparatai) gali mažinti ivabradino ekspoziciją ir aktyvumą. Kartu su vaistiniaisiais preparatais, indukuojančiais CYP 3A4 izofermentus, vartojamo ivabradino dozė gali tekti keisti. Kartu su paprastųjų jonažolių preparatais geriant 10 mg ivabradino dozė 2 kartus per parą, pastarojo medikamento AUC buvo perpus mažesnis. Vadinasi, ivabradinu gydomiems pacientams vartoti paprastųjų jonažolių preparatų nerekomenduojama.

Kiti kartu vartojami preparatai

Specifinių vaistų sąveikos tyrimų metu protono pompos inhibitoriai (omeprazolas, lansoprazolas), sildenafilis, HMG CoA reduktazės inhibitoriai (simvastatinas), dihidropiridinų grupės kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, lacidipinas), digoksinas bei varfarinas klinikai reikšmingos įtakos ivabradino

farmakodinamikai ir farmakokinetikai nedarė. Ivabradinas klinikai reikšmingo poveikio simvastatino, amlodipino bei lacidipino farmakokinetikai, digoksino ir varfarino farmakokinetikai bei farmakodinamikai ir aspirino farmakodinamikai nedarė.

Pagrindžamųjų III fazės tyrimų metu kartu su ivabradinu vartoti AKF inhibitoriai, angiotenzinui II jautrių receptorių adrenoblokatoriai, beta adrenoblokatoriai, diuretikai, aldosterono sistemą slopinantys vaistai, ilgai ar trumpai veikiantys HMG CoA reduktazės inhibitoriai, fibratai, protono pompos inhibitoriai, geriamieji preparatai nuo diabeto, aspirinas bei kiti trombocitų funkciją slopinantys medikamentai. Gydant jais ir ivabradinu, pastarojo preparato saugumas nekito.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiais žmonėmis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys gydymo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.3 skyrių).

Nėštumas

Apie nėščių moterų gydymą ivabradinu duomenų nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas toksinis poveikis dauginimosi funkcijai. Šių tyrimų metu buvo nustatytas embriotoksinis ir teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Kokia galima žala žmogui, nežinoma, todėl nėštumo metu ivabradino vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, jog ivabradino išsiskiria su motinos pienu, todėl kūdikį krūtimi maitinančioms moterims šio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Moterys, kurioms būtinas gydymas ivabradinu, turi nutraukti kūdikio žindymą ir pasirinkti kitokį kūdikio maitinimo būdą.

Vaisingumas

Tyrimų su žiurkėmis metu poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ar ivabradinas gali įtakoti gebėjimą vairuoti, nustatinėta specifiniais tyrimais su sveikais savanoriais. Jiems vairavimo gebos pokyčių preparatas nesukėlė. Po vaisto patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie gebėjimo vairuoti sutrikimo atvejus, susijusius su regėjimo simptomais. Ivabradinas gali sukelti trumpalaikį regimajį šviesos fenomeną, daugiausiai fotopsiją (žr. 4.8 skyrių). To negalima pamiršti vairuojant ir valdant mechanizmus tokiu metu, koku staigiai gali kisti šviesos intensyvumas, ypač vairuojant naktį.

Įtakos gebėjimui valdyti mechanizmus ivabradinas nedaro.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamas ivabradino poveikis tirtas tyrimų, kuriuose dalyvavo 45000 pacientų, metu. Dažniausias nepageidaujamas poveikis regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) ir bradikardija priklausė nuo dozės ir buvo susijęs su farmakologiniu medikamento poveikiu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškęs nepageidaujamas poveikis ar nepageidaujami reiškiniai pateikti pagal jų dažnumą: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasės	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Nedažni	Eozinofilija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažni	Hiperurikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas (dažniausiai pirmąjį gydymo mėnesį) Galvos svaigimas, galimai susijęs su bradikardija
	Nedažni*	Apalpinimas, galimai susijęs su bradikardija
Akių sutrikimai	Labai dažni	Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai)
	Dažni	Neryškus matymas
	Nedažni*	Dvejinimasis (diplopija) Regėjimo sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	Dažni	Bradikardija
		I laipsnio atrioventrikulinė blokada (EKG pailgėjęs PQ intervalas)
		Prieširdžių virpėjimas Skilvelinė ekstrasistolija
	Nedažni	Palpitacija, supraventrikulinės ekstrasistolės
Labai reti	II laipsnio atrioventrikulinė blokada, III laipsnio atrioventrikulinė blokada	
	Sinusinio mazgo silpnumo sindromas	
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Nekontroliuojamas kraujo spaudimas
	Nedažni*	Kraujo spaudimo sumažėjimas, galimai susijęs su bradikardija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažni	Dispėja
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažni	Pykinimas
		Vidurių užkietėjimas
		Viduriavimas
		Skausmas pilve*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni*	Angioneurozinė edema
		Bėrimas
	Reti*	Odos raudonis
		Niežulys Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažni	Raumenų mėšlungis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni*	Astenija, galimai susijusi su bradikardija
		Nuovargis, galimai susijęs su bradikardija
Reti*	Negalavimas, galimai susijęs su bradikardija	
Tyrimai	Nedažni	Kreatino kiekio padidėjimas kraujyje
		EKG pailgėjęs Q-T intervalas

* Dažnis apskaičiuotas pagal gautus spontaninius pranešimus apie nepageidaujamus reiškinius klinikinių tyrimų metu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Regimieji šviesos fenomenai (fosfenai) atsirado 14,5% tiriamųjų ir pasireiškė laikinu ryškumo padidėjimu ribotoje regos lauko dalyje. Paprastai jis prasideda dėl staigaus šviesos intensyvumo pokyčio. Fosfenai taip pat gali būti apibūdinti kaip aureolių matymas, vaizdo suskaidymas (stroboskopinis arba kaleidoskopinis efektas), spalvotų ryškių šviesų matymas arba daugybiniai

vaizdai (vaizdo užsitęsimas tinklainėje). Fotopsija dažniausiai pasireiškia per pirmus 2 gydymo mėnesius ir gali kartotis. Paprastai ji būna silpna arba vidutinio stiprumo. Gydymo metu arba po jo fotopsija išnyksta, daugiausiai (77,5%) ji išnyksta gydymo metu. Mažiau negu 1% pacientų dėl tokio poveikio pakeitė įprastinį dienos režimą arba nutraukė preparato vartojimą.

Bradikardija buvo nustatyta 3,3% pacientų, daugiausiai per pirmuosius 2 – 3 gydymo mėnesius. 0,5% tiriamųjų bradikardija buvo sunki, t. y. širdis susitraukinėjo 40 kartų per minutę arba rečiau.

SIGNIFY tyrime prieširdžių virpėjimas buvo stebimas 5,3 % ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su 3,8 % placebo grupėje. Apibendrintoje visų II/III fazės dvigubai koduotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kurių trukmė buvo mažiausiai 3 mėnesiai, įtraukiant daugiau kaip 40 000 pacientų, analizėje prieširdžių virpėjimo dažnis buvo 4,86 % ivabradinu gydytų pacientų, palyginti su 4,08 % kontrolinių pacientų; tai atitiko rizikos santykį, lygų 1,26; 95 % pasikliaujamasis intervalas [1,15–1,39].

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Preparato perdozavus, gali pasireikšti sunki, ilgalaikė bradikardija (žr. 4.8 skyrių).

Gydymas

Sunkią bradikardiją reikia gydyti specializuotame skyriuje simptominėmis priemonėmis. Jeigu atsiranda bradikardija, kurios metu blogai toleruojama hemodinamika, būtinas simptominis gydymas, įskaitant į veną leidžiamų beta adrenoreceptorius stimuliuojančių preparatų, pvz., izoprenalino, vartojimą. Prireikus naudojamas elektrinis širdies stimulatorius.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – širdį veikiantys vaistai, kiti širdį veikiantys vaistai, ATC kodas – C01EB17.

Veikimo mechanizmas

Ivabradinas yra grynas širdies ritmą lėtinantis medikamentas, selektyviai ir specifiskai slopinantis širdies ritmo vedlio ląstelių joninę I_f srovę, reguliuojančią spontaninę diastolinę depoliarizaciją sinusiniame mazge ir širdies susitraukimų dažnį. Preparatas specifiskai veikia sinusinį mazgą, poveikio impulso sklidimo prieširdžiais, per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais greičiui, miokardo kontraktumui bei skilvelių repoliarizacijai nedaro.

Ivabradinas gali daryti poveikį ir tinklainės joninei I_h srovei, kuri yra labai panaši į širdies I_f srovę. Srovė I_h yra svarbi laikinam regos sistemos persitvarkymui, kadangi trumpina tinklainės reakciją į ryškios šviesos dirgiklius. Postūmio (pvz., staigiai keičiantis šviesos ryškumui) sąlygomis ivabradino sukiamas dalinis I_h srovės slopinimas yra regimojo šviesos fenomeno, kuris kartais atsiranda kai kuriems pacientams, pagrindas. Fotopsija apibūdinama kaip trumpalaikis ryškumo padidėjimas ribotoje regos lauko dalyje (žr. 4.8 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Svarbiausias ivabradino sukiamas poveikis žmogui yra specifinis nuo dozės dydžio priklausomas širdies ritmo lėtinimas. 2 kartus per parą vartojamų ne didesnių kaip 20 mg dozių sukeliama širdies ritmo sulėtėjimo analizė rodo tendenciją į plato efektą, kuris dera su sunkios bradikardijos, t. y. retesnio nei 40 tvinksnų per minutę širdies ritmo, rizikos mažėjimu (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant įprastinę rekomenduojamą dozę, širdies ritmas ramybės ir fizinių pratimų metu sulėtėja maždaug 10 tvinksnų. Dėl to sumažėja širdies atliekamo darbo kiekis ir deguonies sunaudojimas miokarde. Įtakos intrakardialiniam laidumui, širdies kontraktilumui (neigiamo inotropinio poveikio nesukelia) ir skilvelių repoliaricacijai ivabradinas nedaro.

- Klinikinių elektrofiziologinių tyrimų metu jis nedarė poveikio impulso sklidimo per atrioventrikulinį mazgą ir skilveliais laikui arba koreguotam Q-T intervalui.
- Medikamentas nedarė neigiamos įtakos kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakcijai (KŠSIF) pacientams, kuriems buvo kairiojo širdies skilvelio disfunkcija (KŠSIF: 30 - 45%).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Antiangininis ir antiišeminis ivabradino veiksmingumas nustatinėtas penkiais atsitiktinių imčių tyrimais, atliktais dvigubai aklu būdu (trijų tyrimų metu preparato poveikis lygintas su sukeliamu placebo, vieno tyrimo metu – su atenololio ir vieno – su amlodipino). Minėtuose tyrimuose dalyvavo 4111 stabiliaja krūtinės angina sergantys ligoniai, 2617 jų buvo gydomi ivabradinu.

Įrodyta, jog vartojant po 5 mg ivabradino 2 kartus per parą, per 3 – 4 savaites pasireiškia veiksmingas poveikis fizinių pratimų testo parametrų. Veiksmingumas patvirtintas vartojant 7,5 mg dozę 2 kartus per parą. Papildoma 2 kartus per parą vartojamos didesnės nei 5 mg dozės nauda nustatyta daugiausiai tyrimu, kurio metu poveikis lygintas su atenololio sukeliamu: po mėnesio gydymo 2 kartus per parą geriama 5 mg doze bendras pratimų toleravimo laikas tuo metu, kai preparato koncentracija mažiausia, pailgėjo 1 minute, o po tolesnių trijų gydymo mėnesių, kurių metu 2 kartus per parą geriama dozė greitai buvo padidinta iki 7,5 mg, minėtas laikas pailgėjo dar 25 sekundėmis. Šiuo tyrimu naudingas antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis patvirtintas 65 metų ir vyresniems žmonėms. Tyrimų metu 2 kartus per parą vartojama 5 mg arba 7,5 mg dozė visą laiką darė poveikį fizinių pratimų parametrų (bendrai pratimų toleravimo trukmei, krūtinės anginos pasireiškimo ribojimo laikui ir laikui iki krūtinės anginos priepuolio bei ST segmento depresijos 1 mm) ir maždaug 70% suretino krūtinės anginos priepuolius. 2 kartus per parą vartojamo ivabradino veiksmingumas vienodas būna 24 valandas.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo metu 889 pacientams, vartojantiems 50 mg atenololio vieną kartą per parą, buvo skiriama vartoti ivabradino, kuris papildomai paveikė visus krūvio toleravimo mėginio parametrus mažiausio vaisto poveikio metu (praėjus 12 valandų po vaisto pavartojimo per burną).

Atsitiktinės imties kontrolinio (poveikis lygintas su placebo sukeliamu) tyrimo, kuriame dalyvavo 725 pacientai, metu ivabradino, pavartoto tuo metu, kai amlodipino, vartojamo po 10 mg vieną kartą per parą, kiekis kraujyje buvo mažiausias (t. y. praėjus 12 val. po jo pavartojimo), veiksmingumas nebuvo didesnis, tačiau pavartoto tuo metu, kai amlodipino koncentracija kraujo plazmoje buvo didžiausia (t. y. praėjus 3 – 4 val. po jo pavartojimo), veiksmingumas buvo didesnis.

Atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 1277 pacientai, ivabradinas pasižymėjo statistiškai reikšmingu papildomu veiksmingumu, vertinant atsaką į gydymą (kuris apibrėžtas kaip mažiausiai 3 anginos priepuolių per savaitę skaičiaus sumažėjimas ir (arba) laiko iki 1 mm ST segmento nusileidimo padidėjimas mažiausiai 60 s, atliekant fizinio krūvio testą (FKT), pacientui bėgant ant bėgimo takelio), ivabradino skiriant papildomai, kai vartojama amlodipino 5 mg vieną kartą per parą arba nifedipino 30 mg pailginto atpalaidavimo forma (*GITS – gastrointestinal therapeutic system*) vieną kartą per parą, esant mažiausiam vaistinio preparato aktyvumui (praėjus 12 valandų po ivabradino suvartojimo per burną) 6 savaičių gydymo laikotarpiu (santykinė rizika = 1,3, 95 % pasikliautinis intervalas [1,0–1,7]; p = 0,012). Ivabradinas nepasižymėjo papildomu veiksmingumu antriniams vertinimo kriterijams – FKT parametrų, esant mažiausiam vaistinio

preparato aktyvumui, kuomet papildomas veiksmingumas buvo pats didžiausias (3–4 valandos po ivabradino suvartojimo per burną).

Veiksmingumo tyrimų metu 3 – 4 mėn. vartojamo ivabradino veiksmingumas nekito. Kad mažėtų preparato veiksmingumas (atsirastų tolerancija) ar staigiai nutraukus jo vartojimą pasireikštų atoveiksmio fenomenas, duomenų nėra. Antiangininis ir antiišeminis ivabradino poveikis buvo susijęs su nuo dozės dydžio priklausomu širdies susitraukimų retėjimu ir ženkliai nuo širdies susitraukimų dažnio priklausomo spaudimo (širdies dažnis x sistolinis kraujospūdis) mažėjimu. Poveikis kraujospūdžiui ir periferiniam kraujagyslių pasipriešinimui buvo silpnas ir klinikai nereikšmingas.

Pacientams, kurie ivabradino vartojo mažiausiai vienerius metus (N = 713), medikamentas širdies ritmą visada lėtino. Poveikio gliukozės ir lipidų apykaitai jis nedarė.

Antiangininį ir antiišeminį poveikį ivabradinas sukėlė ir diabetikams (N = 457). Jiems preparato poveikis buvo saugus tiek pat kaip kitiems tiriamiesiems.

Buvo atliktas didelis pasekmių tyrimas BEAUTIFUL, kuriame dalyvavo 10917 pacientų, sergančių išemine širdies liga ir kairiojo skilvelio disfunkcija (KSIF < 40 %), nepaisant tinkamo gydymo (86,9 % pacientų vartojo beta adrenoblokatorius). Pagrindiniai veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo kardiovaskulinė mirtis, hospitalizacija dėl ūminio miokardo infarkto arba dėl prasidėjusio ar pasunkėjusio širdies nepakankamumo. Tyrimo duomenimis, anksčiau minėtų kriterijų dažnis ivabradino ir placebo grupėse buvo vienodas (santykinė rizika lyginant ivabradiną su placebo – 1, p = 0,945).

Tiriant *post hoc* pogrupio pacientus, sergančius simptomine krūtinės angina ir suskirstytus atsitiktinių imčių būdu (n = 1507), nebuvo nustatyta jokio saugumo požymio, susijusio su kardiovaskuline mirtimi ir hospitalizacija dėl ūminio MI ar širdies nepakankamumo (ivabradinas – 12 %, palyginti su 15,5 % placebo, p = 0,05).

Buvo atliktas didelės apimties išeičių tyrimas SIGNIFY, kuriame dalyvavo 19 102 pacientai, sergantys vainikinių arterijų liga, be širdies nepakankamumo su klinikiniais požymiais (kairiojo skilvelio išstūmimo funkcija > 40 %), kuriems taikomas optimaliai suderintas pagrindinis gydymas. Buvo taikyta gydymo schema, kai vaistinio preparato skirta daugiau, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose (pradinė dozė 7,5 mg du kartus per parą (5 mg du kartus per parą, jei ≥ 75 metų), titruojant iki 10 mg du kartus per parą). Pagrindinis veiksmingumo vertinimo kriterijus buvo sudėtinis: mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligų arba nemirtinas MI. Tyrime nebuvo nustatytas skirtumas tarp pagrindinio sudėtinio vertinimo kriterijaus (PSVK) dažnio ivabradinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,08, p = 0,197). 17,9 % pacientų iš ivabradino grupės buvo pranešta apie bradikardiją (2,1 % pacientų iš placebo grupės). Tyrimo metu verapamilio, diltiazemo arba stipraus CYP3A4 inhibitoriaus gavo 7,1 % pacientų.

Nedidelis, bet statistiškai patikimas PSVK padidėjimas buvo stebimas iš anksto nustatytame pacientų pogrupyje, kurį sudarė II arba aukštesnės klasės pagal Kanados kardiologų draugijos klasifikaciją (KKDK), nustatytos pradinio vertinimo metu, pacientai, kuriems diagnozuota krūtinės angina (n = 12 049) (dažnis per metus 3,4 %, palyginti su 2,9 %, santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,18, p = 0,018), bet ne viso pacientų, kuriems diagnozuota krūtinės angina, populiacijos pogrupyje, kai KKDK klasė ≥ I (n = 14 286) (santykinė ivabradino ar placebo rizika 1,11, p = 0,110).

Tyrime skirta didesnė, nei patvirtinta dozavimo rekomendacijose, dozė negalėjo visiškai paaiškinti šių rezultatų.

SHIFT tyrimas buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklų būdu, rezultatus kontroliuojant placebo. Tyrime dalyvavo 6505 suaugę pacientai, kuriems buvo stabilus lėtinis stazinis širdies nepakankamumas (LŠN) (ilgiau kaip ≥ 4 savaites), nuo II iki IV klasės pagal NYHA funkcinę klasifikaciją, su sumažėjusia kairiojo skilvelio kraujo išstūmimo frakcija (LVEF ≤ 35 %) ir ≥ 70 susitraukimų per minutę širdies susitraukimų dažniu ramybės būsenoje.

Pacientams buvo skiriamas standartinis gydymas, įskaitant beta adrenoblokatorius (89 %), AKF inhibitorius ir / arba angiotenzino II antagonistus (91 %), diuretikus (83 %) ir aldosterono sistemą slopinančius vaistus (60 %).

Invabradinu gydomoje grupėje 67 % pacientų buvo gydomi 7,5 mg doze du kartus per parą. Vidutinė gydymo trukmė buvo 22,9 mėnesio. Gydymas ivabradinu buvo susijęs su 15 susitraukimų per minutę širdies susitraukimų dažnio sumažėjimu nuo pagrindinės vertės 80 susitraukimų per minutę. Širdies susitraukimų dažnio skirtumas ivabradino ir placebo grupėse buvo 10,8 susitraukimų per minutę dvidešimt aštuntą (28) dieną, 9,1 susitraukimai per minutę dvyliką (12) mėnesį ir 8,3 susitraukimai per minutę dvidešimt ketvirtą (24) mėnesį.

Tyrimai parodė kliniškai ir statistiškai reikšmingą reliatyvų 18 % rizikos sumažėjimą pagal mirtingumo dėl širdies ir kraujagyslių ligos ir hospitalizacijos dėl pasunkėjusio širdies nepakankamumo pirminės vertinamosios baigties rezultatus (santykinė rizika: 0,82, 95 % CI [0,75; 0,90] – p < 0,0001), gautus per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Absolūtus rizikos sumažėjimas buvo 4,2 %.

Pirminius vertinamosios baigties rezultatus pirmiausiai sudarė širdies nepakankamumo galutinė baigtis, hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo (absolūtus rizikos sumažėjimas 4,7 %) ir mirtys dėl širdies nepakankamumo (absolūtus rizikos sumažėjimas 1,1 %).

Gydymo poveikis pirminės vertinamosios baigties rezultatams, jų komponentams ir antriniam baigties rezultatams

	Ivabradinas (N = 3241), n (%)	Placebas (N = 3264), n (%)	Rizikos santykis [95 % CI]	p vertė
Pirminė vertinamoji baigtis	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Sudėtiniai komponentai:				
- Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių ligos	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo pasunkėjimo	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Kiti antrinės baigties rezultatai:				
- Visos mirties priežastys	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Mirtis dėl širdies nepakankamumo	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Visos hospitalizacijos priežastys	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalizacija dėl širdies ir kraujagyslių ligos	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Pirminės baigties rezultatų mažėjimas buvo nuolat stebimas nepriklausomai nuo lyties, NYHA klasės, išeminio ar neišeminio širdies nepakankamumo etiologijos bei nuo diabeto ar hipertenzinės ligos istorijos.

Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 susitraukimai per minutę (n = 4150), pogrupyje buvo stebimas 24 % didesnis pirminės vertinamosios baigties sumažėjimas (santykinė rizika: 0,76, 95%, CI [0,68; 0,85] – p < 0,0001) ir kitos antrinės baigties, įskaitant mirtis dėl visų priežasčių (santykinė rizika: 0,83, 95 % CI [0,72; 0,96] – p = 0,0109), bei mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligos (santykinė rizika: 0,83, 95 % CI [0,71; 0,97] – p = 0,0166). Šiame pacientų pogrupyje ivabradino saugumo duomenys atitinka visos gydytų pacientų grupės saugumo duomenis.

Reikšmingas poveikis pirminei vertinamajai baigčiai buvo stebimas visoje beta adrenoblokatoriais gydytų pacientų grupėje (santykinė rizika: 0,85, 95 % CI [0,76; 0,94]). Pacientų, kurių širdies susitraukimų dažnis buvo ≥ 75 susitraukimai per minutę, pogrupyje, skiriant rekomenduojamas tikslines beta adrenoblokatorių dozes, statistiškai reikšmingos naudos pirminei vertinamajai baigčiai (santykinė rizika: 0,97, 95 % CI [0,74; 1,28]), antrinei baigčiai, įskaitant hospitalizaciją dėl širdies

nepakankamumo pasunkėjimo (santykinė rizika: 0,79, 95 % CI [0,56; 1,10]) ir mirties dėl širdies nepakankamumo (santykinė rizika: 0,69, 95 % CI [0,31; 1,53]) pastebėta nebuvo.

Pagal NYHA klasę, buvo stebimas žymus pagerėjimas pagal paskutinę užfiksuotą vertę. Pagerėjimas užfiksuotas 887 (28 %) ivabradinu gydytiems pacientams, palyginti su 776 (24 %) pacientais, gavusiais placebo (p = 0,001).

Remiantis 97 pacientų, dalyvavusių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamajame tyrime, duomenimis, kurie buvo renkami atliekant specialius oftalmologijos tyrimus, kuriais siekiama įvertinti kolbelių ir lazdelių sistemos funkciją bei kylantįjį regos kelią (t. y. elektroretinografija, statinė ir kinezinė perimetrija, spalvų jutimo ir regėjimo aštrumo ištyrimas), lėtine stabiliąja krūtinės angina sergančius pacientus 3 metus gydant ivabradinu, jokio toksinio poveikio tinklainei nepastebėta.

Vaikų populiacija

Atliktas atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 116 vaikų ir paauglių (17 jų buvo nuo 6 iki 12 mėnesių amžiaus, 36 – nuo 1 iki 3 metų ir 63 – nuo 3 iki 18 metų), kuriems diagnozuoti lėtinis širdies nepakankamumas ir dilatacinė kardiomiopatija (DKMP), skiriant tiriamojo vaistinio preparato kartu su optimaliai suderintu pagrindiniu gydymu. Ivabradino vartotojų 74 pacientai (santykiu – 2:1). Pradinė vaistinio preparato dozė buvo po 0,02 mg/kg du kartus per parą 6–12 mėnesių kūdikiams, po 0,05 mg/kg du kartus per parą 1–3 metų vaikams ir 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė < 40 kg, po 2,5 mg/kg du kartus per parą 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė ≥ 40 kg. Vaistinio preparato dozė buvo pritaikyta, atsižvelgiant į gydymo atsaką, didžiausios dozės atitinkamai buvo 0,2 mg/kg du kartus per parą, 0,3 mg/kg du kartus per parą ir 15 mg. Šiame tyrime ivabradinas buvo skiriamas geriamąja skysta arba tablečių forma du kartus per parą kasdien. Atvirame atsitiktinės atrankos dviejų laikotarpių kryžminiame tyrime, kuriame dalyvavo 24 suaugę sveiki savanoriai, buvo nustatyta, kad tarp šių dviejų vaistinio preparato formų farmakokinetinio skirtumo nėra.

2–8 savaičių dozės titravimo laikotarpiu 69,9 % pacientų, gydytų ivabradinu, buvo pasiektas širdies dažnio sumažėjimas 20 %, be bradikardijos, palyginti su 12,2 % placebo vartojusių pacientų grupėje (galimybių santykis (ang. *Odds ratio*): E = 17,24, 95 % pasikliautinis intervalas [5,91; 50,30]). Ivabradino dozių (vartojant mg/kg du kartus per parą), kuriomis galima pasiekti širdies dažnio sumažėjimą 20 %, vidurkiai buvo 0,13 ± 0,04 mg/kg du kartus per parą, 0,10 ± 0,04 mg/kg du kartus per parą ir 4,1 ± 2,2 mg du kartus per parą atitinkamai 1–3 metų vaikams, 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė < 40 kg, ir 3–18 metų vaikams bei paaugliams, jei jie svėrė ≥ 40 kg. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkis ivabradinu gydytų pacientų grupėje padidėjo nuo 31,8 % iki 45,3 %, esant M012, palyginti su padidėjimu nuo 35,4 % iki 42,3 % placebo gavusių pacientų grupėje. NYHA klasės pagerėjimas nustatytas 37,7 % ivabradinu gydytų pacientų, palyginti su 25,0 % placebo gavusių pacientų. Šie teigiami pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Vienų metų vartojimo laikotarpiu vaistinio preparato saugumo duomenys buvo panašūs į aprašytuosius suaugusiems pacientams, sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu.

Nebuvo ištirtas ilgalaikis ivabradino poveikis augimui, lytiniam brendimui ir bendrajai raidai, taip pat nebuvo ištirtas ilgalaikis gydymo ivabradinu veiksmingumas, skiriant jo vaikams, siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirštamumą nuo jų.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Procoralan tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant krūtinės anginą.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų, kuriuose Procoralan skiriama vaikų nuo 0 iki 6 mėnesių amžiaus lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėmis sąlygomis ivabradinas iš tablečių išsiskiria greitai ir labai gerai tirpsta vandenyje (> 10 mg/ml). Jis yra S-enantiomeras, biokonversija *in vivo* neįrodyta. Svarbiausias aktyvus metabolitas, identifikuotas žmogaus organizme, yra N-demetilintas ivabradino darinys.

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Išgertas ivabradinas absorbuojamas greitai ir beveik visas. Preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po valandos. Absoliutus ivabradino plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas yra maždaug 40%, kadangi dalis jo, prieš patekdamą į sisteminę kraujotaką, metabolizuojama žarnyne ir kepenyse.

Maistas maždaug 1 valanda uždelšia absorbciją ir 20 - 30% padidina ekspoziciją kraujo plazmoje. Kad ekspozicija svyruotų mažiau, ivabradino tablečių rekomenduojama gerti po valgio (žr. 4.2 skyrių)

Pasiskirstymas

Maždaug 70% ivabradino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, pacientų organizme pasiskirstymo tūris tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, yra beveik 100 l. Nuolat vartojant 5 mg dozę 2 kartus per parą, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje būna 22 ng/ml (PI = 29%). Vidutinė koncentracija kraujo plazmoje, tuo metu, kai nusistovi pusiausvyrinė koncentracija, yra 10 ng/ml (PI = 38%).

Biotransformacija

Kepenyse ir žarnose daug ivabradino metabolizuojama oksidacijos būdu dalyvaujant vien citochromo P 450 3A4 (CYP 3A4) izofermentams. Svarbiausias veiklus metabolitas yra N-demetilintas darinys S 18982, kurio ekspozicija yra maždaug 40% ivabradino ekspozicijos. Ši veiklų metabolitą metabolizuoja irgi CYP 3A4 izofermentai. Ivabradino afinitetas CYP 3A4 izofermentams yra mažas, klinikai reikšmingai jų neindukuoja ir neslopina, todėl CYP 3A4 substratų metabolizmo ir koncentracijos kraujyje jis neturėtų keisti. Ir, priešingai, stiprūs šių fermentų inhibitoriai ar induktoriai ivabradino koncentraciją kraujyje gali gerokai pakeisti (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Pusinės ivabradino eliminacijos laikas kraujo plazmoje (AUC sumažėjimas 70 - 75%) yra 2 val., efektyvios – 11 val. Bendras klirensas yra 400 ml/min., klirensas inkstuose – maždaug 70 ml/min. Tiek pat metabolitų išskiria ir su šlapimu, ir su išmatomis. Apie 4% išgertos dozės išsiskiria nepakitusio preparato pavidalu su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

0,5 – 24 mg ivabradino dozių kinetika yra tiesinė.

Specialios populiacijos

- Senyvi žmonės. Senyvų (≥ 65 metų), labai senų (≥ 75 metų) ir kitų žmonių organizme ivabradino farmakokinetikos (AUC ir C_{max}) skirtumo nepastebėta (žr. 4.2 skyrių).
- Inkstų sutrikimas. Inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 15 – 60 ml/min.) ivabradino farmakokinetiką veikia mažai, kadangi klirensas inkstuose sudaro mažą (20%) bendros ivabradino ir svarbiausio jo metabolito S 18982 eliminacijos dalį (žr. 4.2 skyrių).
- Kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra silpnas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh reikšmė yra ne didesnė kaip 7), organizme neprisijungusio ivabradino ir veiklaus jo metabolito AUC buvo 20% didesnis, negu tų žmonių, kurių kepenų funkcija normali. Duomenų, kuriais remiantis būtų galima padaryti išvadą apie ivabradino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme, yra labai mažai, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas – visai nėra (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).
- Vaikų populiacija: ivabradino, taikomo 6 mėnesių – 18 metų amžiaus vaikų ir paauglių lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, farmakokinetikos duomenys yra panašūs į suaugusiesiems aprašytus farmakokinetikos duomenis, kai taikoma dozės titravimo schema, paremta paciento amžiumi ir kūno svoriu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos (FK/FD)

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio analizės duomenys rodo, jog padidinus 2 kartus per parą vartojamą dozę ne daugiau kaip iki 15 – 20 mg, širdies ritmo lėtėjimo priklausomumas nuo ivabradino ir S 18982 koncentracijos kraujo plazmoje yra beveik tiesinis. Vartojant didesnę dozę, širdies ritmo retėjimas tampa neproporcingas ivabradino koncentracijos kraujo plazmoje dydžiui ir turi tendenciją būti plato. Jeigu ivabradino ekspozicija didelė (taip gali atsitikti preparato vartojant kartu su stipraus poveikio CYP 3A4 inhibitoriais), širdies ritmas gali labai suretėti. Ivabradino vartojant kartu

su vidutinio stiprumo CYP 3A4 inhibitoriais, tokio suretėjimo rizika yra mažesnė (žr. 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Ivabradino farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykis, skiriant jo 6 mėnesių – 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams lėtiniam širdies nepakankamumui gydyti, yra panašus į suaugusiųjų farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeninio ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimai rodo, jog žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ivabradinas poveikio nedaro. Organogenezės laikotarpiu vartojant tokias dozes, nuo kurių ekspozicija organizme buvo artima atsirandančiai terapine doze gydomų žmonių organizme, žiurkių vaisiui dažniau atsirado širdies defektų, nedaugeliui triušų vaisių – adaktilija.

Šunims, vienerius metus vartojusiems 2,7 mg/kg kūno svorio arba 24 mg/kg kūno svorio ivabradino paros dozę, pasireiškė laikinas tinklainės funkcijos pokytis, tačiau su akies struktūros pažeidimu jis nebuvo susijęs. Tokie pokyčiai atitinka farmakologinį ivabradino poveikį tinklainei, t. y. sąveiką su hiperpoliarizacija ir aktyvuota I_h srove, kuri yra labai panaši į širdies ritmo vedlio I_f srovę.

Kitų ilgalaikių kartotinių dozių ir kancerogeninio poveikio tyrimų metu klinikai reikšmingų pokyčių nepastebėta.

Pavojaus aplinkai vertinimas (ERA)

Ivabradino pavojaus aplinkai vertinimas buvo atliktas vadovaujantis Europos ERA rekomendacijomis. Šių vertinimų rezultatai papildė trūkstamus ivabradino pavojaus aplinkai duomenis ir parodo, kad ivabradinas pavojaus aplinkai nekelia.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių šerdis

Laktozės monohidratas

Magnio stearatas (E 470 B)

Kukurūzų krakmolos

Maltodekstrinas

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis (E 551)

Tablečių plėvelė

Hipromeliozė (E 464)

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis 6000

Glicerolis (E 422)

Magnio stearatas (E 470 B)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio ir PVC lizdinės plokštelės kartoninėse dėžutėse.

Pakuotės dydis

Vienoje kalendorinėje pakuotėje yra 14, 28, 56, 84, 98, 100 arba 112 plėvele dengtų tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Procoralan 5 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/05/316/008-014

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio mėn. 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. rugpjūčio mėn. 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.