

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 72 mg laktoosi (veevabana).

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 7,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 108 mg laktoosi (veevabana).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lõhevärvi, piklikud, umbes 8,50 mm pikkused, 4,50 mm laiused õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal pool, mille ühel küljel on pimetrukk „FK“ ja teisel küljel „2“ .
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lõhevärvi, kolmnurksed, umbes 7,30 mm pikkused, 6,769 mm laiused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukk „FK“ ja teisel küljel „1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi.

Ivabradiin on näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutele, kelle südame löögisagedus minutis on ≥ 70 .

Ivabradiin on näidustatud:

- täiskasvanutele beetablokaatorite talumatuse või vastunäidustuse korral
või kombinatsioonis beetablokaatoritega patsientidele, kellel beetablokaatorite optimaalse annuse kasutamine ei ole tulemusi andnud.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Ivabradiin on näidustatud NYHA II...IV klassi kroonilise südamepuudulikkuse, millega kaasneb süstoolne düsfunktsioon, raviks siinusrütmiga patsientidele, kelle pulsisagedus on üle 75 löögi minutis; näidustatud on kombinatsioon standardraviga sealhulgas beetablokaatoritega või juhul kui beetablokaatorid on vastunäidustatud või esineb nende talumatus (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erinevaks annustamiseks on saadaval 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini sisaldavad õhukese polümeerikattega tabletid.

Stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi

Soovitatakse ravi alustamist või tiitrimist otsustada teha seeriaviisilise südame löögisageduse mõõtmise, EKG või ambulatoorse 24-tunni jälgimise andmete alusel.

Ivabradiini algannus alla 75-aastastel patsientidel ei tohi ületada 5 mg kaks korda ööpäevas. Kui pärast kolme- või neljanädalast ravi esinevad patsiendil endiselt sümptomid, algannus on olnud hästi talutav ning südame löögisagedus puhkeolekus on üle 60 löögi minutis, võib 2,5 mg või 5 mg ravimit saavatel patsientidel annust suurendada järgmise kõrgema annuseni. Säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg kaks korda ööpäevas.

Kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb ivabradiinravi katkestada.

Samuti tuleb kaaluda ravi lõpetamist, kui sümptomaatiline ravivastus on piiratud ning kui 3 kuu jooksul ei ole tekkinud kliiniliselt olulist südame löögisageduse langust puhkeolekus.

Kui ravi käigus langeb südame löögisagedus puhkeolekus alla 50 löögi minutis või kui patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu näiteks pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada isegi kuni madalaima annuseni 2,5 mg kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Pärast annuse vähendamist, tuleb südame löögisagedust jälgida (vt lõik 4.4). Kui hoolimata annuse vähendamisest südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Ravi tohib alustada vaid stabiilse südamepuudulikkusega patsiendil. On soovitatav, et raviarstil oleks kogemus kroonilise südamepuudulikkuse ravimisel.

Tavaline soovituslik ivabradiini algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Pärast kahe nädalast ravi võib annust suurendada 7,5 mg-ni kaks korda ööpäevas juhul kui südame löögisagedus puhkeolekus on pidevalt üle 60 löögi minutis või vähendada 2,5 mg-ni kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas) kui südame löögisagedus langeb puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või kui tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu pearinglus, väsimus või hüpotensioon. Kui südame löögisagedus minutis on 50...60 löögi vahel, tuleb säilitada annus 5 mg 2 korda ööpäevas. Kui patsientidel, kes saavad ravi annusega 7,5 mg või 5 mg kaks korda ööpäevas, langeb ravi ajal südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või tekivad bradükardiast tingitud sümptomid, tuleb annust tiitrida allapoole järgmise madalaima annuseni. Kui patsientidel, kes saavad ravi annusega 2,5 mg või 5 mg kaks korda ööpäevas, tõuseb ravi ajal südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt üle 60 löögi minutis, tuleb annust tiitrida ülespoole järgmise kõrgema annuseni. Kui südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).

Patsientide erigrupid

Eakad

Üle 75-aastastel patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat algannust (2,5 mg kaks korda ööpäevas st pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Ravi käigus võib vajadusel annust suurendada.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on üle 15 ml/min, ei ole vaja ravimi annust kohandada (vt lõik 5.2).

Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min. Seetõttu tuleb

nendel patsientidel ivabradiini kasutada ettevaatusega.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab ivabradiini kasutama ettevaatusega. Raske maksapuudulikkusega patsientidel on ivabradiini kasutamine vastunäidustatud, sest ravimit ei ole selles haigete rühmas uuritud ja eeldada võib suurt süsteemse ekspositsiooni tõusu (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Ivabradiini ohutust ja efektiivsust kroonilise südamepuudulikkuse ravis alla 18-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Saadaolevad andmed on toodud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Tablette peab võtma kaks korda ööpäevas suu kaudu, näiteks üks kord hommikuti ja üks kord õhtuti söögikordade ajal (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Enne ravi algust on südame löögisagedus puhkeolekus alla 70 löögi minutis
- Kardiogeenne šokk
- Äge südameelihaseinfarkt
- Raske hüpotensioon (<90/50 mm Hg)
- Raske maksapuudulikkus
- Siinussõlme nõrkuse sündroom
- Sinuatriaalne blokaad
- Ebastabiilne või äge südamepuudulikkus
- Sõltuvus kardiosstimulaatorist (stimulaatori poolt tekitatud südame löögisagedus)
- Ebastabiilne stenokardia
- III astme AV-blokaad
- Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinavir, ritonavir) ja nefasodoon (vt lõigud 4.5 ja 5.2)
- Kombinatsioon koos verapamiili või diltiaseemiga, mis on mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, millel on südame löögisagedust vähendavad omadused (vt lõik 4.5)
- Rasedus, imetamine ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Toime puudumine kliinilistele tulemusnäitajatele sümptomaatilise kroonilise stenokardiaga patsientidel

Ivabradiin on näidustatud vaid stenokardia sümptomaatiliseks raviks, kuna ivabradiinil puudub toime kardiovaskulaarsetele juhtudele (nt müokardiinfarkt või kardiovaskulaarne surm) (vt lõik 5.1).

Südame löögisageduse mõõtmine

Arvestades, et südame löögisagedus võib aja jooksul märkimisväärselt kõikuda, tuleb puhkeolekus südame löögisageduse kindlaks tegemiseks enne ivabradiinravi alustamist või annuse tiitrimist juba ivabradiinravi saavatel patsientidel kaaluda seeriaviisilist südame löögisageduse mõõtmist, EKG teostamist või ambulatoorset jälgimist 24 tunni jooksul. See kehtib ka patsientide kohta, kellel on madal südame löögisagedus, eriti kui südamerütm langeb alla 50 löögi minutis või pärast annuse

vähendamist (vt lõik 4.2).

Südame rütmihäired

Ivabradiin ei ole efektiivne südame rütmihäirete ravis ega ennetuses. Tõenäoliselt kaotab ta oma toime tahhüarütmia tekkel (näiteks ventrikulaarne ja supraventrikulaarne tahhükardia). Seetõttu ei ole ivabradiin soovitatav kodade virvendusega ja teiste siinussõlme tööd häirivate südame rütmihäiretega patsientidel.

Ivabradiinravi saavatel patsientidel suureneb risk kodade virvenduse tekkeks (vt lõik 4.8). Kodade virvenduse esinemine on olnud sagedasem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt amiodarooni või tugevatoimelisi I klassi antiarütmikume.

Ivabradiiniga ravitavaid patsiente on soovitatav regulaarselt kliiniliselt jälgida kodade virvenduse (püsiva või paroksüsmaalse) tekke suhtes; siia peaks kuuluma ka EKG monitooring kliinilisel näidustusel (nt stenokardia süvenemisel, palpitatsioonide või ebaregulaarse pulsi korral). Patsiente tuleb teavitada kodade virvenduse nähtudest ja sümptomitest ning soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui need ilmnevad.

Kui kodade virvendus tekib ravi ajal, tuleb hoolikalt kaaluda kasu riski suhet ivabradiinravi jätkamiseks. Kroonilise südamepuudulikkusega patsiente, kellel on intraventrikulaarsed juhtehäired (His kimbu vasaku sääre blokaad, His kimbu parema sääre blokaad) ja ventrikulaarne düssünkroonsus, tuleb pidevalt jälgida.

Kasutamine II astme AV-blokaadiga patsientidel.

Ivabradiin ei ole soovitatav patsientidel, kellel on II astme AV-blokaad.

Kasutamine aeglase südame löögisagedusega patsientidel

Ivabradiinravi ei tohi alustada patsientidel, kellel enne ravi on südame löögisagedus puhkeolekus alla 70 löögi minutis (vt lõik 4.3).

Kui ravi jooksul langeb südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu näiteks pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada, kui südame löögisagedus jääb endiselt alla 50 löögi minutis või bradükardiast tingitud sümptomid püsivad (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos kaltsiumikanali blokaatoritega

Ivabradiini manustamine koos südame löögisagedust vähendavate kaltsiumikanali blokaatoritega (nagu verapamiil ja diltiaseem) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Ivabradiini manustamisel koos nitropreparaatide ja dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega nagu amlodipiin ei ole ohutusprobleeme ilmnenud. Ivabradiini ja dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite koosmanustamise suuremat efektsiivsust ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Krooniline südamepuudulikkus

Enne ivabradiinravi algust peab südamepuudulikkus olema stabiilne. NYHA IV funktsionaalse klassi kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel tuleb ivabradiini kasutada ettevaatusega, kuna puuduvad piisavad andmed kasutamise kohta antud populatsioonis.

Ajuinsult

Ivabradiin ei ole soovitatav vahetult pärast insulti, sest andmed ravimi kasutamise kohta nimetatud haigusseisundi korral puuduvad.

Nägemisfunktsioon

Ivabradiin mõjutab võrkkesta funktsiooni. Puudub tõestus pikaajalise ivabradiinravi toksilise toime kohta võrkkestas (vt lõik 5.1). Kui tekib ootamatu nägemisfunktsiooni langus, tuleks kaaluda ivabradiini ärajätmist. Ettevaatlik tuleb olla *retinitis pigmentosa*'ga patsientide puhul.

Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Hüpotensiooniga patsiendid

Kerge kuni mõõduka hüpotensiooniga patsientide kohta on vähe andmeid, seetõttu tuleb ivabradiini

neile patsientidele manustada ettevaatusega. Ivabradiin on vastunäidustatud raske hüpotensiooni korral (vererõhk alla 90/50 mm Hg) (vt lõik 4.3).

Kodade virvendusarütmia (südame rütmihäiretega) patsiendid

Ei ole tõendeid, et ivabradiiniga ravitud patsientidel oleks suurenenud risk (ülemäärase) bradükardia tekkeks pärast siinusrütmi taastumist farmakoloogilise kardioversiooni abil. Laialdaste andmete puudumisel soovitatakse mittekiireloomuline elektriline kardioversioon siiski läbi viia pärast 24 tunni möödumist viimase ivabradiini annuse manustamisest.

Patsiendid, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom või kes saavad ravi QT-intervalli pikendavate ravimitega

Ivabradiini kasutamist tuleb vältida patsientidel, kellel on diagnoositud kaasasündinud pika QT sündroom või keda on ravitud QT-intervalli pikendavate ravimitega (vt. lõik 4.5). Juhul, kui siiski osutub vajalikuks kombinatsioonravi eelpoolloetletud ravimitega, on vaja regulaarselt jälgida patsiendi südametegevust.

Ivabradiinist põhjustatud südame löögisageduse langus võib süvendada QT-intervalli pikenedamist, mis omakorda soodustab tõsiste arütmiate, eriti *torsades de pointes* teket.

Hüpertensiivsed patsiendid, kes vajavad muutusi vererõhuravis

SHIFT uuringu käigus kogesid suurenenud vererõhu episoodide rohkem ivabradiinravi saanud patsiendid (7,1%) kui platseebot saanud patsiendid (6,1%). Need episoodid ilmsesid kõige sagedamini kohe pärast seda kui vererõhu ravi oli muudetud, olid üldjuhul mööduvad ning ei mõjutanud ivabradiini ravitoimet. Kui kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi ivabradiiniga, tehakse muutusi raviskeemis, tuleb vererõhku jälgida piisava intervalliga (vt lõik 4.8).

Abiained

Kuna tabletid sisaldavad laktoosi, ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatus (laktaasi puudulikkus ja glükoosi-galaktoosi imendumishäirega) patsiendid seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Ivabradiini ei ole soovitatav kasutada koos

QT-intervalli pikendavate ravimitega

- QT-intervalli pikendavad südameravimid (näiteks kinidiin, disopüramiid, bepridiil, sotalool, ibutiliid, amiodaroon).
- QT-intervalli pikendavad mittekardioloogilised ravimid (nagu näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool, meflokiin, halofantriin, pentamidiin, tsisapriid, intravenoosne erütromütsiin).

QT-intervalli pikendavate südameravimite ja mittekardioloogiliste ravimite kasutamist koos ivabradiiniga peaks vältima, sest QT-intervall pikeneb südame löögisageduse vähenedes niigi. Juhul, kui kombinatsioonravi nende ravimitega osutub siiski vajalikuks, tuleb regulaarselt jälgida patsiendi südametegevust (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

Kaaliumi väljutavad diureetikumid (tiasiiddiureetikumid ja lingudiureetikumid): hüpokaleemia võib suurendada arütmia tekkeriski. Kuna ivabradiin võib põhjustada bradükardiat, võib selle tagajärjel tekkiv hüpokaleemia ja bradükardia kombinatsioon olla tõsiste arütmiate tekkimist soodustavaks faktoriks, seda eriti nii kongenitaalse kui ravimist põhjustatud pikenenud QT-intervalliga patsientidel.

Farmakokineetilised koostoimed

Tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradiin metaboliseerub vaid CYP3A4 kaudu ning on selle tsütokroomi väga nõrk inhibiitor. Ivabradiini kasutamine ei mõjуста teiste CYP3A4 substraatide (nõrkade, mõõdukate ja tugevate inhibiitorite) metabolismi ja plasmakontsentratsiooni. CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad mõjutavad seevastu kliiniliselt olulisel määral ivabradiini metabolismi ja farmakokineetikat ning tingivad koostoimeid. Ravimite koosmõju uuringud on näidanud, et CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ivabradiini plasmakontsentratsiooni ning indutseerijad vähendavad seda. Ivabradiini suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud riskiga ülemäärase bradükardia tekkeks (vt lõik 4.4).

Vastunäidustused samaaegseks kasutamiseks

Ivabradiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klarütromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevad CYP3A4 inhibiitorid ketokonasool (200 mg üks kord ööpäevas) ja josamütsiin (1 g kaks korda ööpäevas) suurendavad ivabradiini keskmist plasmakontsentratsiooni 7...8 korda.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid: spetsiifilised koostoimete uuringud tervetel vabatahtlikel ja patsientidel on näidanud, et ivabradiini kombinatsioon südame löögisagedust alandavate ainete diltiaseemi või verapamiiliga suurendab ivabradiini plasmakontsentratsiooni (AUC 2...3-kordne suurenemine) ning vähendab südame löögisagedust veel 5 löögi võrra minutis. Ivabradiini kasutamine koos nende ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Greibimahl: samaaegsel manustamisel koos greibimahlaga suurenes ivabradiini plasmakontsentratsioon kahekordselt. Seetõttu tuleb vältida greibimahla tarvitamist.

Samaaegne kasutamine ettevaatusabinõusid rakendades

- Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid: ivabradiini samaaegset manustamist teiste mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu näiteks flukonasool) võib kaaluda kasutades algannust 2,5 mg kaks korda ööpäevas, kui puhkeoleku südame löögisagedus on üle 70 löögi minutis ning rakendatakse südame löögisageduse monitooringut.
- CYP3A4 indutseerijad: CYP3A4 indutseerijad (näiteks rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, *Hypericum perforatum* [naistepuna]) võivad vähendada ivabradiini plasmakontsentratsiooni ning selle toimet. Samaaegsel CYP3A4 indutseerivate ravimite kasutamisel võib olla vaja korrigeerida ivabradiini annust. Ivabradiini manustamine annuses 10 mg kaks korda ööpäevas koos naistepunaürdiga põhjustas ivabradiini AUC vähenemise poole võrra. Ivabradiinravi ajal tuleb piirata naistepuna kasutamist.

Muud koostoimed

Spetsiifilistes ravimite koostoime uuringutes ei ilmnenu kliiniliselt olulist toimet ivabradiini farmakokineetikale ja farmakodünaamikale järgmiste ravimite puhul: prootonpumba inhibiitorid (omeprasool, lansoprasool), sildenafil, HMG CoA reduktaasi inhibiitorid (simvastatiin), dihidropüridiinrea kaltsiumikanali blokaatorid (amlodipiin, latsidipiin), digoksiin ja varfariin. Peale selle ei olnud ivabradiinil kliiniliselt olulist toimet ka simvastatiini, amlodipiini ja latsidipiini farmakokineetikale, digoksiini ja varfariini farmakokineetikale ja farmakodünaamikale ja atsetüülsalitsüülhappe farmakodünaamikale.

Määrava tähtsusega III faasi kliinilistes uuringutes kasutati järgmisi ravimeid rutiinselt koos ivabradiiniga ilma, et oleks tekkinud ohutusprobleeme: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, beetablokaatorid, diureetikumid, aldosterooni blokeerivad ained, lühi- ja pikatoimelised nitraadid, HMG CoA reduktaasi inhibiitorid, fibraadid, prootonpumba inhibiitorid, suukaudsed suhkurtõve ravimid, atsetüülsalitsüülhappe ja teised trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid.

Lapsed

Koostoimeuuringuid on teostatud vaid täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.3).

Rasedus

Ivabradiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Need uuringud on näidanud ivabradiini embrüotoksilisi ja teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada, seetõttu on ivabradiini kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Loomkatsetes on näidatud, et ivabradiin eritub rinnapiima; seetõttu on ivabradiini kasutamine rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ivabradiinravi vajavad naised peavad lõpetama imetamise ning valima oma lapsele teise toitmiseviisi.

Fertiilsus

Rottidel läbiviidud uuringud ei näita mingit toimet nii emas-kui isasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivabradiini mõju autojuhtimise võimele on uuritud spetsiaalses uuringus tervetel vabatahtlikel, kus muutusi autojuhtimise võimes ei täheldatud. Siiski on turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud autojuhtimise võime halvenemisest nägemishäirete tõttu. Ivabradiin võib põhjustada ajutise helendava nägemisfenomeni, mis on põhiliselt tingitud fosfeenidest (vt lõik 4.8). Sellise helendava nägemisfenomeni tekke võimalusega tuleb arvestada juhtides autot või käsitsedes masinaid olukordades, kus võivad tekkida äkilised muutused valguse intensiivsuses, eriti auto juhtimisel öisel ajal.

Ivabradiin ei mõjuta masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ivabradiini on uuritud ligikaudu 45000 osalejat hõlmavates kliinilistes uuringutes.

Kõige sagedasemad ivabradiini kõrvaltoimed, helendav nägemisfenomen (fosfeenid) ja bradükardia, on annusest sõltuvad ning seotud ravimi farmakoloogilise toimega.

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on jaotatud sageduse alusel järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia
Ainevahetus-ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, üldjuhul esimesel ravikuul
		Pearinglus, võib olla seotud bradükardiaga
	Aeg-ajalt*	Sünkoop, võib olla seotud bradükardiaga
Silma kahjustused	Väga sage	Helendav nägemisfenomen (fosfeenid)
	Sage	Nägemise hägustumine
	Aeg-ajalt*	Diploopia
		Nägemiskahjustus

Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Sage	Bradükardia
		I astme AV-blokaad (PQ intervalli pikenemine EKG Ventrikulaarne ekstrasüstoolia Kodade virvendus
	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia
	Väga harv	II astme AV-blokaad, III astme AV-blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom,
Vaskulaarsed häired	Sage	Kontrolli alt väljunud vererõhk
	Aeg-ajalt*	Hüpotensioon, võib olla seotud bradükardiaga
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt*	Angioödeem Lööve
	Harv*	Erüteem Sügelus Urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt*	Astenia, võib olla seotud bradükardiaga Väsimus, võib olla seotud bradükardiaga
	Harv*	Halb enesetunne, võib olla seotud bradükardiaga
Uuringud	Aeg-ajalt	Kreatiniinisalduse suurenemine veres
		QT-intervalli pikenemine EKG-s

* Sagedus on arvatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimete spontaansete raportite põhjal

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Helendavat nägemisfenomeni (fosfeenid) on täheldatud 14,5% patsientidest; seda on kirjeldatud, kui mööduvaid tugevnenud helendusi nägemisvälja piiratud alal. Need on tavaliselt tingitud järskudest muutustest valguse intensiivsuses. Fosfeene võib kirjeldada ka kui halo, pildi killustumist (stroboskoopiline või kaleidoskoopiline efekt), värvilisi valgussähvatusi või mitmikpilti (nägemiskepikeste säilivus). Üldiselt tekivad fosfeenid esimese kahe ravikuu jooksul, misjärel need võivad hakata korduma. Fosfeenid olid valdavalt kerged kuni mõõdukad. Kõik fosfeenid lahenesid ravi käigus või ravi lõpetamisel, seejuures enamik (77,5%) lahenes juba ravi jooksul. Fosfeenide tõttu muutis oma igapäevast elukorraldust või katkestas ravi vähem kui 1% patsientidest.

Bradükardia tekkis 3,3% patsientidest ja seda eriti esimese 2...3 ravikuu jooksul. 0,5%-l patsientidest ilmnnes raske bradükardia, mille puhul südame löögisagedus oli 40 lööki minutis või vähem.

SIGNIFY uuringus täheldati kodade virvendust 5,3%-l ivabradiinravi saanud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas.

Kõikide II/III faasi topeltpimedate kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja 40000 patsienti hõlmanud kliiniliste uuringute ühendamalüüs näitas, et kodade virvendust esines 4,86%-l ivabradiinravi saanud patsientidel võrreldes 4,08%-ga kontrollgrupis, mis vastas ohumäärale 1,26%, 95% CI [1,15...1,39].

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamine võib põhjustada raske ja pikaajalise bradükardia tekke (vt lõik 4.8).

Ravi

Raske bradükardia tekkel tuleks rakendada sümptomaatilist ravi spetsialiseeritud raviüksuses. Halva hemodünaamilise talutavusega bradükardia korral võib kõne alla tulla sümptomaatiline ravi intravenoosselt manustavate beeta-agonistidega nagu näiteks isoprenaliin. Vajadusel võib rakendada ka ajutist elektrilist südame stimulatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: südamehaiguste ravi, teised südamesse toimivad preparaadid, ATC-kood: C01EB17

Toimemehhanism

Ivabradiin põhjustab isoleeritud südame löögisageduse aeglustumise, toimides selektiivse ja spetsiifilise inhibiitorina südame erutustekkesüsteemi I_f voolu, mis kontrollib siinussõlme spontaanset diastoolset depolarisatsiooni ja seeläbi südame löögisagedust. Kardiased toimed on siinussõlmespetsiifilised, ravim ei muuda intraatriaalse, atrioventrikulaarse ega intraventrikulaarse ülejuhte kiirust ega müokardi kontraktiilsust või ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Ivabradiin mõjutab ka võrkkesta I_h voolu, mis on lähedane südame I_f vooluga. I_h osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides võrkkesta vastust eredatele valgusimpulssidele. I_h osaline pärssimine ivabradiini poolt põhjustab häireid esilekutsuvates olukordades (näiteks järsk heleduse muutus) aegajalt patsientide poolt tajutavat helendavat nägemisfenomeni. Helendavat nägemisfenomeni (fosfeenid) kirjeldatakse kui ajutist heleduse tugevnemist nägemisvälja piiratud alal (vt lõik 4.8).

Farmakodünaamilised toimed

Põhiline ivabradiini farmakodünaamiline toime inimesel on spetsiifiline annusest sõltuv südame löögisageduse vähendamine. Südame löögisageduse vähenemise analüüs annustega kuni 20 mg kaks korda ööpäevas viitab platooeffekti tendentsile, mis ühtib ka raske bradükardia riski vähenemisega südame löögisageduse juures alla 40 löögi minutis (vt lõik 4.8).

Tavapäraste soovituslike annuste juures väheneb südame löögisagedus ligikaudu 10 löögi võrra minutis nii rahuolekus kui ka koormusel, vähendades nii südame koormust ja müokardi hapnikutarbimist.

Ivabradiin ei mõjuta südamesisest erutuse ülejuhtivust, kontraktiilsust (ravimil ei ole negatiivset inotroopset efekti) ega ventrikulaarset repolarisatsiooni:

- kliinilistes elektrofüsioloogiauuringutes ei mõjutanud ivabradiin atrioventrikulaarseid või intraventrikulaarseid ülejuhteagaseid ega korrigeeritud QT-intervalli pikkust;
- vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) vahemikus 30 kuni 45%), ei põhjustanud ivabradiin LVEF-i vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastast toimet uuriti viies topeltpimedas randomiseeritud uuringus (kolmes uuringus võrreldi ivabradiini platseeboga, ühes uuringus atenolooliga ja ühes amlodipiiniga). Uuringutesse oli haaratud kokku 4111 stabiilse stenokardiaga patsienti, kellest 2617 said ivabradiini.

Ivabradiin annuses 5 mg kaks korda ööpäevas oli efektiivne koormustesti näitajate järgi 3– kuni 4– nädalase ravi jooksul. Toime olemasolu kinnitati ka annuses 7,5 mg kaks korda ööpäevas. Lisaefekt ivabradiini kasutamisest annuses üle 5 mg kaks korda ööpäevas selgus võrdlusuuringus atenolooliga: koormustaluvuse kogukestus ravimikontsentratsiooni madalaimal tasemel paranes umbes minuti võrra pärast üks kuu kestnud ravi 5 mg ivabradiiniga kaks korda ööpäevas, millele lisandus veel peaaegu 25–sekundiline paranemine kolmekuulise ravi järel 7,5 mg ivabradiiniga kaks korda ööpäevas. Antud uuringus tõestati ka ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastane toime üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Toime, mis saadi 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini manustamisel kaks korda ööpäevas, oli eri uuringutes sarnane koormustesti parameetrite osas (koormustaluvuse kogukestus, aeg koormust limiteerivate stenokardiasümptomite tekkeni, aeg stenokardia alguseni ja aeg 1 mm suuruse ST-depressiooni tekkeks) ning tähendas arvuliselt stenokardiahoogude ligi 70% vähenemist. Ivabradiini annustamine kaks korda ööpäevas tagas ühetaolise raviefekti 24 h vältel.

889-t patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ilmnes ivabradiini lisatoime peale 50 mg atenolooli suukaudset manustamist kõikidele ETT parameetritele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist).

725 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ei ilmnenud ivabradiini lisatoimet peale 10 mg amlodipiini manustamist üks kord ööpäevas mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist), kuid selline lisaefekt ilmnes tippkontsentratsiooni ajal (3–4 tundi pärast suukaudset manustamist).

1277 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ilmnes statistiliselt oluline lisatoime (defineeritud vähemalt 3 stenokardiahoogu vähenemisena nädalas ja/või aja pikenedesena vähemalt 60 sekundi võrra 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeni mõõdetuna koormustestil jooksulindil) ivabradiini samaaegsel manustamisel 5 mg amlodipiiniga üks kord ööpäevas või 30 mg nifedipiini GITS'iga üks kord ööpäevas mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast ivabradiini suukaudset manustamist) 6- nädalase raviperioodi jooksul (OR = 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradiinil ei ilmnenud lisatoimet koormustaluvustesti parameetrite teistele tulemusnäitajatele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril, kuid selline lisatoime ilmnes tippkontsentratsiooni ajal (3...4 tundi pärast ivabradiini suukaudset manustamist).

Ivabradiini efektiivsus säilis täielikult 3- või 4-kuulise raviperioodiga efektiivsusuuringutes. Farmakoloogilise tolerantsuse (toime kadumise) kujunemist ravi käigus ega tagasilöögi fenomeni teket ravi järsul katkestamisel ei leitud. Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastased toimed on seotud annusest sõltuva südame löögisageduse vähenemisega ja kaksikprodukti (südame löögisagedus x süstoolne vererõhk) märkimisväärse langusega nii puhkeolekus kui ka koormusel. Toime vererõhule ja perifeersetes veresoontes resistentsusele oli minimaalne ja kliiniliselt ebaoluline.

Patsientidel, kes said ivabradiini vähemalt ühe aasta, näidati püsivat pikaajalist südame löögisageduse vähenemist (n = 713). Ravim ei mõjutanud glükoosi ega rasva ainevahetust.

Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastane toime avaldus ka diabeetikutel (n = 457), seejuures jäi ohutusprofiil võrreldavaks preparaadi kasutusega üldpopulatsioonis.

Mahukas tulemusuuring, BEAUTIFUL, viidi läbi 10917-l koronaarhaiguse ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga (LVEF<40%) optimaalsel baasravigil oleval patsiendil, kellest 86,9% said ravi beetablokaatoritega. Peamiseks efektiivsuse kombineeritud kriteeriumiks oli kardiovaskulaarne suremus ja hospitaliseerimine kas ägeda müokardiinfarkti tõttu või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tekke või halvenemise tõttu. Uuringu käigus ei täheldatud erinevust esmases kombineeritud tulemusnäitajas, võrreldes ivabradiinrühma patsiente platseeborühmaga (suhteline risk ivabradiin: platseebo 1,00; p=0,945).

Uuringujärgse alarühma patsientidel, kellel esines sümptomaatiline stenokardia randomiseerimise ajal (n=1507), ei täheldatud erinevust ohutuses, arvestades kardiovaskulaarset suremust ja hospitaliseerimist ägeda müokardiinfarkti või südamepuudulikkuse tõttu (ivabradiin 12% versus platseebo 15,5%, p=0,05).

Mahukas tulemusuuring SIGNIFY viidi läbi 19102-l koronaarhaigusega, kuid kliinilise südamepuudulikkuseta (LVEF > 40%) patsiendil, kes said optimaalset foonravi. Kasutati raviskeemi, mis oli kõrgem kinnitatud annustamisest (algannus 7,5 mg 2 korda ööpäevas (75-aastastel ja vanematel 5 mg 2 korda ööpäevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg 2 korda ööpäevas). Peamiseks efektiivsuse kriteeriumiks oli kardiovaskulaarse suremuse ja mittefataalse müokardiinfarkti liittulemusnäitaja.

Uuring ei näidanud erinevust esmase liittulemusnäitaja määras ivabradiinrühmas võrreldes platseeborühmaga (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,08, p=0,197).

Bradükardiast teatas ivabradiinravi rühmas 17,9% patsientidest (2,1% platseeborühmas). Uuringu ajal said 7,1% patsientidest verapamiili, diltiaseemi või tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid. Väikest statistiliselt olulist suurenemist esmases liittulemusnäitajas täheldati eelnevalt määratletud patsientide alarühmis, kellel uuringu alguses oli CCS II või kõrgema klassi stenokardia (N=12049) (aastane määr 3,4% versus 2,9%, suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,18, p=0,018), kuid mitte üldises CCS I või kõrgema klassi stenokardia populatsioonis (N=14286) (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,11, p=0,110).

Kinnitatud annustest kõrgemate kasutamine uuringus ei põhjendanud üheselt neid leide.

Mahukas mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga tulemusuuring SHIFT viidi läbi 6505-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli stabiilne II...IV funktsionaalse NYHA klassi krooniline südamepuudulikkus (≥4 nädala) koos vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF ≤35%) ja südame löögisagedus puhkeolekus ≥70 lööki minutis. Patsiendid said standardravi, sealhulgas beetablokaatoreid (89%), AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiini II antagonistide (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas. Keskmine jälgimisaeg oli 22,9 kuud.

Ivabradiinravi seostati keskmise südame löögisageduse vähenemisega 15 löögi võrra minutis; algväärtus oli 80 lööki minutis. Erinevus südame löögisageduses ivabradiini ja platseebo grupis oli 28. päeval 10,8 lööki minutis, 12. kuul 9,1 lööki minutis, 24. kuul 8,3 lööki minutis.

Uuring näitas kliiniliselt ja statistiliselt olulist esmaseks liittulemusnäitajaks olnud kardiovaskulaarse suremuse ja südamepuudulikkuse halvenemisest tuleneva hospitaliseerimise (riskitiheduse suhe: 0,82, 95%CI [0,75;0,90] – p<0,0001) suhtelise riski vähenemist 18% võrra, mis ilmnis 3 kuud pärast ravi alustamist. Absoluutne risk vähenes 4,2%. Esmase tulemusnäitaja tulemused tulenevad peamiselt südamepuudulikkuse tulemusnäitajast, südamepuudulikkuse halvenemisest tulenevast hospitaliseerimisest (absoluutne risk vähenes 4,7%) ja südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud surmajuhtudest (absoluutne risk vähenes 1,1%).

Ravi toime esmasele liittulemusnäitajale, selle komponentidele ja teistele tulemusnäitajatele

	Ivabradii n (N=3241)	Platseebo (N=3264) n (%)	Riskitihedu ste suhe [95% CI]	p-väärtus
--	----------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	-----------

Esmane liittulemusnäitaja	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Liittulemusnäitaja komponendid:				
-kardiovaskulaarne suremus	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80; 1.03]	0.128
- südamepuudulikkuse halvenemisest tulenev hospitaliseerimine	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66; 0.83]	<0.0001
Muud teisesed tulemusnäitajad:				
- surm mistahes põhjusel	503 (15,52)	552 (16,91)	0.90 [0,80; 1,02]	0,092
- surm südamepuudulikkuse	113 (3,49)	151 (4,63)	0.74 [0,58;0,94]	0,014
tagajärjel				
- Hospitaliseerimine mistahes põhjusel	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0.89 [0,82;0,96]	0,003
- Hospitaliseerimine kardiovaskulaarse põhjuse tõttu	977 (30,15)	1122 (34,38)	0.85 [0,78; 0,92]	0,0002

Langust esmases tulemusnäitajas täheldati järjepidevalt sõltumata soost, NYHA funktsionaalsest klassist, isheemilisest või mitte-isheemilisest südamepuudulikkuse etioloogiast ja diabeedi või hüpertensiooni esinemisest anamneesis.

Patsientide alagrupis, kelle südame löögisagedus oli ≥ 75 lööki minutis (n=4150), täheldati esmases liittulemusnäitajas 24% suuremat langust (riskitiheduste suhe: 0,76, 95%CI [0,68;0,85] – p<0.0001), samuti täheldati suuremat langust teisestest tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnunud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83, 95%CI [0,72;0,96] – p=0,0109) ja kardiovaskulaarses suremuses (ohu suhtarv: 0,83, 95%CI [0,71;0,97] – p=0,0166). Selles patsientide alagrupis on ivabradiini ohutusprofiil kooskõlas üldise populatsiooniga.

Olulist toimet esmasele liittulemusnäitajale täheldati patsientide grupis, kes said ravi beetablokaatoritega (riskitiheduste suhe: 0,85, 95%CI [0,76;0,94]). Patsientide alagrupis, kelle südame löögisagedus oli ≥ 75 lööki minutis ja kes said ravi beetablokaatorite soovitusliku annusega, ei täheldatud statistiliselt olulist kasu esmasele liittulemusnäitajale (riskitiheduste suhe: 0,97, 95%CI [0,74;1,28]) ja muudele teistele tulemusnäitajatele, sealhulgas südamepuudulikkusest tulenevale hospitaliseerimisele (riskitiheduste suhe: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) ja südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud surmale (riskitiheduste suhe: 0,69, 95% CI [0,31;1,53]).

Olulist paranemist täheldati NYHA funktsionaalse klassi viimases salvestatud väärtuses, 887 (28%) ivabradiini saanud patsiendi seisund paranes vs 776 (24%) platseebot saanud patsiendiga (p=0,001).

97 patsienti hõlmanud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu käigus kogutud spetsiifiliste oftalmoloogiliste uuringute, mille eesmärgiks oli dokumenteerida kolvikeste ja kepikete süsteemi ning visuaalse signaali edastamise funktsiooni (s.o elektoretinogramm, staatilised ja kineetilised nägemisväljad, värvide nägemine, nägemisteravus), andmed ei näidanud kahjulikku toimet võrkketale patsientidel, kes said ivabradiini stabiilse stenokardia raviks kauem kui 3 aastat.

Lapsed

116-l kroonilise südamepuudulikkusega ja dilatatiivse kardiomiopaatiaiga optimaalset foonravi saaval lapsel (17 last vanuses 6...12 kuud, 36 last vanuses 1...3 aastat ning 63 last vanuses 3...18 aastat) viidi läbi randomiseeritud topeltpeime platseebokontrolliga uuring. 74 patsienti said ivabradiini (suhe 2:1).

Algannus oli 6...12 kuu vanuste alagrupis 0,02 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas, 1...3-aastaste ja alla 40 kg kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 0,05 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ning 40 kg või rohkem kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 2,5 mg 2 korda ööpäevas. Annust kohandati sõltuvalt ravivastusest maksimaalsete annusteni vastavalt 0,2 mg/kg kehakaalu

kohta 2 korda ööpäevas, 0,3 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ja 15 mg 2 korda ööpäevas. Selles uuringus manustati ivabradiini suukaudse vedela ravimvormina või tabletina 2 korda ööpäevas. Avatud randomiseeritud 2-perioodilises ristuvuuringus 24 tervel vabatahtlikul tõestati, et nende kahe ravimvormi vahel puudus farmakokineetiline erinevus.

2...8-nädalase tiitrimisperioodi jooksul saavutati 69,9%-l patsientidest ivabradiinirühmas vs 12,2%-l platseeborühmas 20%-line südame löögisageduse langus ilma bradükardia tekketa (šansside suhe: E = 17,24, 95% CI [5,91 ; 50,30]).

Keskmesid ivabradiini annused, mis võimaldasid saavutada südame löögisageduse 20%-lise languse, olid 1...3-aastaste, alla 40 kg kaaluvate 3...18-aastaste ning üle 40 kg kaaluvate 3...18-aastaste vanuserühmas vastavalt $0,13 \pm 0,04$ mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ja $4,1 \pm 2,2$ mg 2 korda ööpäevas.

Keskmine vasaku vatsakese väljutusfraktsioon suurenes 12. ravikuu lõpuks 31,8%-lt kuni 45,3%-ni ivabradiinirühmas versus 35,4%-lt kuni 42,3%-ni platseeborühmas. NYHA klass paranes 37,7%-l ivabradiinirühma patsientidel versus 25%-l platseeborühma patsientidel. Need paranemised ei olnud statistiliselt olulised. Ohutusprofiil ühe aasta jooksul oli sarnane kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidega.

Ivabradiini pikaajalisi toimeid kasvule, puberteedile ja üldisele arengule, samuti ivabradiini pikaajalise ravi efektiivsust kardiovaskulaarse suremuse vähendamisele lapseas, ei ole uuritud.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ivabradiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ja koronaarhaiguse ravis.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada ivabradiiniga läbi viidud uuringute tulemused kroonilise südamepuudulikkuse ravis lastel vanuses 0...6 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Füsioloogilistes tingimustes vabaneb ivabradiin tabletivormist kiiresti ning lahustub vees väga kergesti (>10 mg/ml). Ivabradiin on S-enantiomeer, mille puhul ei ole kirjeldatud *in vivo* biokonversiooni.

Põhiline aktiivne metaboliit inimestel on ivabradiini N-demetüleeritud derivaat.

Imendumine ja biosaadavus

Ivabradiin imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja praktiliselt täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse tühja kõhu korral 1 tunni jooksul. Õhukese polümeerikattega tablettide absoluutne biosaadavus on ligikaudu 40%, mille põhjuseks on esmase passaaži efekt soolestikus ja maksas. Toit aeglustas imendumist ligikaudu 1 tunni võrra ja suurendas plasma ekspositsiooni 20–30% võrra. Individuaalsete ekspositsiooni kõikumiste vähendamiseks on soovitatav võtta tablett toidukordade ajal. (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Ivabradiin seostub ligikaudu 70% ulatuses plasmavalkudega ja jaotusruumala läheneb stabiilsetes oludes 100 liitrile. Soovitusliku annuse (5 mg kaks korda ööpäevas) pideva manustamise ajal on maksimaalne saavutatav plasmakontsentratsioon 22 ng/ml (CV = 29%). Keskmine plasmakontsentratsioon on stabiilsetes oludes 10 ng/ml (CV = 38%).

Biotransformatsioon

Ivabradiin metaboliseerub oksüdatsiooni teel ainult maksa ja seedetrakti tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kaudu. Peamine aktiivne metaboliit on N-demetüleeritud derivaat (S 18982), mille ekspositsioon on ligikaudu 40% lähteravimi omast. Selle aktiivse metaboliidi ainevahetus toimub samuti CYP3A4 kaudu. Ivabradiinil on CYP3A4 suhtes madal affiinsus, ta ei kutsu esile kliiniliselt olulist CYP3A4 induktsiooni ega inhibitsiooni ning seetõttu on vähetõenäoline, et ivabradiin mõjutaks teiste CYP3A4 substraatide metabolismi või plasmakontsentratsioone. Vastupidiselt võivad tugevad ensüümi inhibiitorid ja indutseerijad märkimisväärselt muuta ivabradiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Ivabradiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 2 tundi (70...75% AUCst) ning efektiivne poolväärtusaeg on 11 tundi. Kogukliirens on ligikaudu 400 ml/min ning neerukliirens on ligikaudu 70 ml/min. Metaboliidid erituvad võrdsel hulgal väljaheite ja uriini kaudu. Muutumatul kujul ekskreeteeritakse ligikaudu 4% suukaudsest annusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ivabradiini kineetika on lineaarne suukaudsete annuste vahemikus 0,5...24 mg.

Patsientide erirühmad

- Eakad: eakate (≥ 65 aastat) ja väga eakate (≥ 75 aastat) patsientide ning üldpopulatsiooni vahel ei ole leitud farmakokineetilisi erinevusi (AUC ja maksimaalne kontsentratsioon) (vt lõik 4.2).
- Neerukahjustus: neerukahjustuse mõju (kreatiniini kliirens vahemikus 15...60 ml/min) ivabradiini farmakokineetikale on minimaalne, vastavuses renaalse kliirensi vähese osaga (ligikaudu 20%) nii ivabradiini kui ka tema peamise metaboliidi S 18982 eritumisel (vt lõik 4.2).
- Maksakahjustus: kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skaalal kuni 7 palli) on ivabradiini ja selle peamise metaboliidi AUC umbes 20% suuremad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga inimestega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on andmeid järelduste tegemiseks liiga vähe. Raske maksakahjustusega haigete kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.3).
- Lapsed: ivabradiini farmakokineetiline profiil 6 kuu...18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanutega juhul kui on rakendatud vanusel ja kehakaalul põhinevat tiitrimiskeemi.

Farmakokineetika/Farmakodünaamika suhe (FK/FD)

FK/FD suhte analüüs on näidanud, et südame löögisagedus väheneb praktiliselt lineaarselt ivabradiini ja S 18982 plasmakontsentratsioonide suurenedes annustes kuni 15...20 mg kaks korda ööpäevas. Suuremates annustes ei ole südame löögisageduse vähenemine enam proportsionaalne ivabradiini plasmakontsentratsiooniga ning kaldub platoo saavutamisele. Suurenenud ekspositsioon ivabradiinile, mis võib tekkida juhul, kui samaaegselt tarvitatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, võib põhjustada ülemäärase südame löögisageduse languse. Sama risk eksisteerib ka ivabradiini kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, kuigi väiksemal määral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5). Ivabradiini farmakokineetika/farmakodünaamika suhe 6 kuu...18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanud patsientide farmakokineetika/farmakodünaamika suhtega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud ivabradiini toksilist toimet isaste ja emaste hiirte fertiilsusele. Tiinete loomade ekspositsioon organogeneesi ajal terapeutilistele annustele lähedastes annustes tingis rottidel südamedefektidega loodete esinemissageduse suurenemise ning küülikutel vähesel arvul ektrodaktüüliaga looteid.

Koertel, kes said ivabradiini (annus 2, 7 või 24 mg/kg/ööpäevas) ühe aasta jooksul, leiti pöörduvad võrkkesta funktsiooni muutused, samas ei olnud need seostatavad ühegi silma struktuuri kahjustusega. Andmed sobivad ivabradiini farmakoloogilise toimega, mis on seotud toimega hüperpolarisatsioon-aktiveeritud I_h voolu võrkkestas, mis on suures osas homoloogne südame erutustekkesüsteemi I_f vooluga.

Teistes pikaajalistes korduvtoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud.

Keskkonnariski hindamine

Ivabradiini keskkonnariski hindamine on teostatud vastavalt Euroopa keskkonnariski hindamise juhenditele. Hindamise tulemused näitavad, et ivabradiinil puudub keskkonnarisk ja see ei kujuta ohtu keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosanhüdraat

Magneesiumstearaat (E470b)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 4000

Talk (E553b)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ivabradine Accord õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval alumiinium/alumiinium üksikannuselises perforeeritud blisterpakendis, mis sisaldab 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 või 112x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll

de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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 õhukese polümeerikattega tabletid:

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmane ML väljastamise kuupäev: 22. mai 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Lisainformatsioon antud ravimi kohta on saadaval Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

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

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56
1047 Budapest
Ungari

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina)
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Samuti sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
98x1 õhukese polümeerikattega tabletti
100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
112x1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/17/1190/001	14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/002	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/003	56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/004	84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/005	98x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/006	100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/007	112x1 õhukese polümeerikattega tabletti

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/17/1190/008	14x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/009	28x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/010	56x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/011	84x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/012	98x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/013	100x1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/17/1190/014	112x1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ivabradine Accord 5 mg

Ivabradine Accord 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ivabradiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ivabradine Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ivabradine Accord'i kasutamist
3. Kuidas Ivabradine Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ivabradine Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ivabradine Accord ja milleks seda kasutatakse

Ivabradine Accord on südameravim, mida kasutatakse:

- Sümptomaatilise stabiilse stenokardia (põhjustab rindkere valu) raviks täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus on 70 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kes ei talu või ei saa võtta südameravimeid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks. Seda kasutatakse ka kombinatsioonis beetablokaatoritega neil täiskasvanud patsientidel, kelle beetablokaatorite kasutamine monoterapiana ei anna tulemusi.
- Kroonilise südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidel, kelle südame löögisagedus on 75 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse kombinatsioonis standardraviga, sealhulgas beetablokaatoritega või juhul kui beetablokaatorid on vastunäidustatud või esineb nende talumatus.

Teave stabiilse stenokardia kohta (sageli nimetatakse ka rinnaangiiniks):

Stabiilne stenokardia on südamehaigus, mis tekib juhul, kui südamelihase ei saa piisavalt hapnikku. Esmakordselt avaldub see haigus tavaliselt vanuses 40 kuni 50 aastat. Kõige sagedasem stenokardia sümptom on valu või ebamugavustunne rindkeres. Stenokardia teke on tõenäolisem olukordades, kus süda lööb kiiremini, näiteks kehalisel koormusel, emotsionaalse läbielamise korral, külmas keskkonnas või pärast sööki. Südame löögisageduse kiirenemine võib stenokardiat põdevatel inimestel esile kutsuda rindkerevalu tekke.

Teave kroonilise südamepuudulikkuse kohta:

Krooniline südamepuudulikkus on südamehaigus, mille korral teie süda ei suuda pumbata ülejäänud kehasse piisavalt verd. Kõige sagedasemad südamepuudulikkuse sümptomid on hingeldamine, kurnatus, väsimus ja pahkluu turse.

Kuidas Ivabradine Accord toimib?

Ivabradine Accord'i põhitoime seisneb südametegevuse aeglustamises mõne löögi võrra minutis, mis vähendab südamelihase vajadust hapniku järele, eriti olukordades, kus stenokardia teke on tõenäolisem. Selliselt aitab Ivabradine Accord stenokardiahoogusid kontrolli all hoida ning vähendada.

Veelgi enam, kuna suurenenud südame löögisagedus ei mõju hästi kroonilise südamepuudulikkusega patsiendi südame funktsioneerimisele ja elulemuse prognoosile, aitab ivabradiini südame löögisagedust langetav toime parandada ka nende patsientide südame funktsiooni ja elulemuse prognoosi.

2. Mida on vaja teada enne Ivabradine Accord'i kasutamist Ärge

kasutage Ivabradine Accord'i

- kui te olete ivabradiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6.1) suhtes allergiline;
- kui teie rahuoleku südame löögisagedus enne ravi alustamist on liiga madal (alla 70 löögi minutis);
- kui teil on kardiogeenne šokk (südame seisund, mida ravitakse);
- kui teil on südame rütmihäired;
- kui teil on südamelihaseinfarkt;
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil on ebastabiilne rinnaangiin (stenokardia raske vorm, mille puhul rinnavalu tekib eriti sageli ja koormusel või ilma eelneva koormuseta);
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on viimasel ajal halvenenud;
- kui teie südame löögisagedust reguleerib kardiotimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksafunktsiooni häireid;
- kui te tarvitate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (näiteks ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikume (näiteks josamütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või suukaudne erütromütsiin) või HIV-infektsiooni raviks kasutatavaid preparaate (nagu nelfinaviir, ritonaviir) või nefasodooni (ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks) või diltiaseem, verapamiil (kasutatakse kõrge vererõhu või stenokardia raviks);
- kui te olete lapsesaamise eas naine ning ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- kui te olete rase või üritate rasestuda;
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ivabradine Accord'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- kui teil on südame rütmihäired (ebaregulaarne südamerütm, palpitatsioonid, tugevnenud valu rinnus) või püsiv kodade virvendusarütmia (teatud tüüpi ebaregulaarne südametegevus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks,
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südametegevuse liigsest aeglustumisest),
- kui teil esinevad kodade virvenduse sümptomid (pulss on puhkeolekus ebatavaliselt kõrge (rohkem kui 110 lööki minutis) või ebaregulaarne ilma näilise põhjusega, mistõttu on seda raske mõõta),
- kui teil on hiljuti olnud ajuinsult (äge aju verevarustuse häire),
- kui teil on kergelt või mõõdukalt alanenud vererõhk,
- kui teie vererõhk ei ole kontrolli all, eriti pärast muutusi vererõhu ravis,
- kui teil on raske südamepuudulikkus või südamepuudulikkus koos kõrvalekalletega EKG-s, mida nimetatakse „Hisi kimbu sääre blokaadiks“,
- kui teil on krooniline silma võrkkesta haigus,
- kui teil on mõõduka raskusega maksahaigus,
- kui teil on raske neeruhaigus.

Kui mõni eespool toodud väidetest kehtib teie kohta, konsulteerige oma arstiga kohe, kas enne Ivabradine Accord'i tarvitamist või ravimi kasutamise ajal.

Lapsed

Ivabradine Accord ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Ivabradine Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.

Teavitage kindasti oma arsti, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest sellisel juhul on vaja Ivabradine Accord'i annust korrigeerida või on vajalik jälgimine:

- flukonasool (seentevastane ravim)
- rifampitsiin (antibiootikum)
- barbituraadid (unehäirete või epilepsia raviks)
- fenütoiin (epilepsia raviks)
- *Hypericum perforatum* ehk naistepunaürt (depressiooni raviks kasutatav ravimtaim)
- QT intervalli pikendavad ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või teiste seisundite ravis, näiteks:
 - kinidiin, disopüramiid, ibutiliid, sotalool, amiodaroon (rütmihäirete raviks)
 - bepridiil (stenokardia raviks)
 - teatud tüüpi ärevusevastased ning skisofreenia ja teiste psühhootiliste häirete ravis kasutatavad preparaadid (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool)
 - malaariavastased ravimid (näiteks meflokiniin või halofantriin)
 - veenisisene erütromütsiin (antibiootikum)
 - pentamidiin (parasiitide vastane ravim)
 - tsisapriid (gastroösofagealse refluksi vastane ravim)
- teatud tüüpi diureetikumid, mis võivad põhjustada kaaliumi taseme langust veres, nt furosemiid, hüdroklorotiasiid, indapamiid (kasutatakse tursete, kõrge vererõhu raviks).

Ivabradine Accord koos toidu ja joogiga

Vältige Ivabradine Accord'i kasutamise ajal greibi mahla joomist.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Ivabradine Accord'i, kui te olete rase või planeerite lapse saamist (vt lõik "Ärge kasutage Ivabradine Accord'i").

Kui te olete raseduse ajal võtnud Ivabradine Accord'i, pidage nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Ivabradine Accord'i, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik „Ärge kasutage Ivabradine Accord'i“).

Ärge kasutage Ivabradine Accord'i imetamise ajal (vt lõik "Ärge kasutage Ivabradine Accord'i"). Rääkige oma arstiga kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Ivabradine Accord'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ivabradine Accord võib põhjustada ajutist helendava nägemise fenomeni (ajutine eredus nägemisväljas vt "Võimalikud kõrvaltoimed"). Nägemishäirete ilmnemisel on vajalik ettevaatus autot juhtides või masinatega töötades, eriti olukordades, kus võib ette tulla järske muutusi valguse intensiivsuses, eriti autojuhtimisel öisel ajal.

Ivabradine Accord sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud tüüpi suhkruid, pidage enne ravimi tarvitamist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Ivabradine Accord'i kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ivabradine Accord'i tuleb võtta söögikordade ajal.

Kui teil ravitakse stenokardiat

Algannus ei tohi ületada ühte Ivabradine Accord'i 5 mg tabletti 2 korda ööpäevas. Kui teil siiski esinevad stenokardia sümptomid ja kui te talute annust 5 mg 2 korda ööpäevas hästi, võib annust suurendada. Säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg 2 korda ööpäevas. Teie arst määrab teile õige annuse. Tavaline annus on 1 tablett hommikul ja 1 tablett õhtul. Mõnedel juhtudel (nt kui te olete eakas), võib teie arst teile määrata pool annusest ehk pool 5 mg Ivabradine Accord'i tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

Kui teil ravitakse südamepuudulikkust

Tavaline soovitatav algannus on üks Ivabradine Accord 5 mg tablett kaks korda ööpäevas, vajadusel võib annust suurendada kuni ühe Ivabradine Accord 7,5 mg tabletini kaks korda ööpäevas. Teile sobiva annuse määrab raviarst. Tavaline annus on üks tablett hommikuti ja üks tablett õhtuti. Mõnel juhul (nt kui te olete vanemaealine) võib teie arst otsustada päevast annust ka poole võrra vähendada, ordineerides pool Ivabradine Accord 5 mg tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

Kui te kasutate Ivabradine Accord'i rohkem kui ette nähtud

Suur Ivabradine Accord'i annus võib tekitada teil õhupuudus- või väsimustunnet, sest teie südame töö muutub ülemäära aeglaseks. Selliste sümptomite tekkel pöörduge viivitamatult arsti poole.

Kui te unustate Ivabradine Accord'i kasutada

Kui Ivabradine Accord jäi eelmisel korral võtmata, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Tablette ümbritsevale blisterpakendile trükitud kalender peaks teil aitama meeles pidada Ivabradine Accord'i tableti võtmise viimast korda.

Kui te lõpetate Ivabradine Accord'i võtmise

Kuna stenokardia ja kroonilise südamepuudulikkuse ravi on tavaliselt eluaegne, peaksite enne ravimi ärajätmist pidama nõu oma arstiga.

Kui teil on tunne, et Ivabradine Accord'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt:

Väga sage (võib mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st)

Sage (võib mõjutada 1-10 inimest 100-st)

Aeg-ajalt (võib mõjutada 1-10 inimest 1000-st)

Harv (võib mõjutada 1-10 inimest 10000-st)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal)

Selle ravimi kasutamisel kõige sagedamini tekkivad kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja seotud selle toimemehhanismiga.

Väga sage:

Helendav nägemisfenomen (lühiajaline intensiivistunud helendus silmade ees, mille kõige sagedasemaks vallandajaks on järsud muutused valguse intensiivsuses). Seda võib kirjeldada ka kui valgussõõri, värvilisi valgussähvatusi, pildi killustumist või mitmikpilti. See ilmneb tavaliselt 2 esimese ravikuu jooksul, peale mida võib see korduda ja kaduda ravi ajal või peale ravi.

Sage:

Mõju südamegevusele (selle sümptomiks on aeglustunud südame löögisagedus). See ilmneb

tavaliselt esimese 2 kuni 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist.

On teatatud ka teistest kõrvaltoimetest:

Sage:

Ebaregulaarsed kiired südame kokkutõmbed, tajutavad südamelöögid, kontrolli alt väljunud vererõhk, peavalu, pearinglus, hägustunud nägemine (ähmane nägemine).

Aeg-ajalt:

Südame pekslemine ja südame lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), Lihasspasmid, muutused laborianalüüsides: kusihappe kõrge tase veres, eosinofiilide (teatud tüüpi valgete vererakkude) liigne hulk ja suurenenud kreatiniini sisaldus veres (lihaskoe laguprodukt), nahalööve, angioödeem (nagu näo, keele- või kõriturse, hingamis- või neelamisraskused), madal vererõhk, minestamine, väsimusetunne, nõrkusetunne, kõrvalekalded EKG-s, topeltnägemine, halvenenud nägemine.

Harv:

Urtikaaria, sügelus, nahapunetus, halb enesetunne.

Väga harv:

Ebaregulaarne südamerütm.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ivabradine Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ivabradine Accord sisaldab

- Toimeaine on ivabradiin (hüdrokloriidina).
Ivabradine Accord 5 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (hüdrokloriidina).
Ivabradine Accord 7,5 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (hüdrokloriidina).
- Abiained tableti sisus on: laktoosanhüdraat, magneesiumstearaat (E470b), eelželatiniseeritud maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid (E551); ja tableti polümeerikattes: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 4000, talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Ivabradine Accord välja näeb ja pakendi sisu

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lõhevärvi, piklikud, poolitusjoonega mõlemal poolel, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „FK“ ja teisel küljel „2“.

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lõhevärvi, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „FK“ ja teisele küljele „1“.

Tabletid on saadaval alumiinium/alumiinium üksikannuselises perforeeritud blisterpakendis, mis sisaldab 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 või 112x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Hispaania

Tootja:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Ühendkuningriik

või

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

või

Wessling Hungary Kft.
Fóti út 56
1047 Budapest
Ungari

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.

Täiendav teave on saadaval

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>