

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ristkülikukujulised valged tabletid poolitusjoonega ühel küljel ja mõlemas tipus, mõõtmetega 4,8x8,8 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni valkjad ümarad tabletid läbimõõduga ligikaudu 7,1 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi.

Ivabradiin on näidustatud kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutel, kelle südamelöögisagedus minutis on  $\geq 70$ . Ivabradiin on näidustatud:

- täiskasvanutele beetablokaatorite talumatuse või vastunäidustuse korral;
- kombinatsioonis beetablokaatoritega patsientidel, 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 täiskasvanud patsientidel, kelle pulsisagedus on  $\geq 75$  löögi minutis; kombinatsioonis standardraviga, sealhulgas beetablokaatoritega, või juhul kui beetablokaatorid on vastunäidustatud või esineb nende talumatus (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

### *Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi*

Soovitav on ravi alustamise või tiitrimise otsus teha seeriaviisilise südamelöögisageduse mõõtmise, EKG või ambulatoorse 24-tunnise jälgimise andmete alusel.

Ivabradiini algannus kuni 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 ravi ivabradiiniga 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 erirühmad

### *Eakad*

Patsientidel vanuses üle 75 aasta on soovitatav ravi alustada väiksema annusega (2,5 mg kaks korda ööpäevas, st pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas) enne, kui tekib vajadus 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 lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud.

Saadaolevad andmed kroonilise südamepuudulikkuse ravis on toodud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid

annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Andmed kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatilises ravis puuduvad.

#### 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 südamelihaseinfarkt.
- Raske hüpotensioon (<90/50 mm Hg).
- Raske maksapuudulikkus.
- *Sick-sinus* sündroom.
- Sinoatriaalne blokaad.
- Ebastabiilne või äge südamepuudulikkus.
- Sõltuvus kardistimulaatorist (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 (nelfinaviir, ritonaviir) 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**

#### Toime puudumine kliinilistele tulemusnäitajatele sümptomaatilise kroonilise stenokardiaga patsientidel

Ivabradiin on näidustatud vaid kroonilise 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 ravi ivabradiiniga alustamist või annuse tiitrimist juba ivabradiiniga ravitavatel 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 avalda toimet südame rütmihäirete ravis ja ennetuses. Tõenäoliselt kaotab ta oma toime tahhüarütmia tekkel (nt ventrikulaarne ja supraventrikulaarne tahhükardia). Seetõttu ei ole ivabradiin soovitatav kodade virvendusega ja teiste siinussõlme tööd häirivate südame rütmihäiretega patsientidel.

Ivabradiiniga ravitavatel 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 ravitud patsiente on soovitatav regulaarselt

kliiniliselt jälgida kodade virvenduse (püsiva või paroksüsmaalse) tekke suhtes; siia peab 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 ja riski suhet ravi ivabradiiniga jätkamiseks.

Kroonilise südamepuudulikkusega patsiente, kellel on intraventrikulaarsed juhtehäired (His'i kimbu vasaku sääre blokaad, His'i kimbu parema sääre blokaad) ja ventrikulaarne düssünkroonsus, tuleb pidevalt jälgida.

#### Kasutamine II astme AV-blokaadiga patsientidel

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

#### Kasutamine aeglase südame löögisagedusega patsientidel

Ravi ivabradiiniga 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 efektiivsust ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

#### Krooniline südamepuudulikkus

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

#### Ajuinsult

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

#### Nägemisfunktsioon

Ivabradiin mõjutab reetina funktsiooni (vt lõik 5.1). Tänapäevani puudub tõestus ivabradiini toksilise toime kohta reetinas, kuid praegu puuduvad andmed kauem kui 1 aasta kestnud pikaajalise ivabradiiniga ravi toimest reetinale funktsioonile. Kui tekib ootamatu nägemisfunktsiooni langus, tuleb kaaluda ivabradiini ärajätmist. Ettevaatlik tuleb olla *retinitis pigmentosa*'ga patsientide puhul.

#### Hüpotensiooniga patsiendid

Kerge kuni mõõduka hüpotensiooniga patsientide kohta on vähe andmeid, seetõttu tuleb ivabradiini neile patsientidele manustada ettevaatusega. Ivabradiin on vastunäidustatud raske hüpotensiooniga patsientidel (vererõhk alla 90/50 mm Hg; vt lõik 4.3).

### Kodade virvendusarütmiaga (südame rütmihäiretega) patsiendid

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

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

### Hüpertensiivsed patsiendid, kes vajavad muutusi vererõhuravis

Kui kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi ivabradiiniga, tehakse muutusi raviskeemis, tuleb vererõhku jälgida piisava intervalliga (vt lõik 4.8).

## **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 (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool, meflokiin, halofantriin, pentamidiin, tsisapriid, intravenoosne erütromütsiin).

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

*Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel*

#### 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

Ivabradiin metaboliseerub vaid CYP3A4 kaudu ning on selle tsütokroomi väga nõrk inhibiitor. Ivabradiini kasutamine ei mõjuta 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*

### Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Ivabradiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, 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 plasma ekspositsiooni 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 ekspositsiooni ivabradiinile (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*

Samaaegsel manustamisel koos greibimahlaga suurenes ekspositsioon ivabradiinile kahekordselt. Seetõttu tuleb vältida greibimahla tarvitamist.

### *Samaaegne kasutamine ettevaatusabinõusid rakendades*

### Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid:

Ivabradiini samaaegset manustamist teiste mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (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 ekspositsiooni ivabradiinile 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. Ravi ivabradiiniga ajal tuleb piirata naistepuna kasutamist.

### *Muud koostoimed*

Spetsiifilistes ravimite koostoime uuringutes ei ilmnenud 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 ei ole piisavalt andmeid. Loomadel tehtud reproduktsiooniuringutes on näidatud 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). Ivabradiiniga ravi 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**

Ivabradiin ei mõjuta või mõjutab ebaolulisel määral masinate käsitlemise võimet.

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.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamad ivabradiini kõrvaltoimed on helendav nägemisfenomen (fosfeenid) (14,5%) ja bradükardia (3,3%). Need on annusest sõltuvad ning seotud ravimi farmakoloogilise toimega.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on jaotatud järgneva esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Eelistatud termin</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Eosinofiilia
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Aeg-ajalt	Hüperurikeemia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Sage	Peavalu, üldjuhul esimesel ravikuul Pearinglus, võib olla seotud bradükardiaga
	Aeg-ajalt*	Sünkoop, võib olla seotud bradükardiaga
<b>Silma kahjustused</b>	Väga sage	Helendav nägemisfenomen (fosfeenid)
	Sage	Nägemise hägustumine
	Aeg-ajalt*	Diploopia Nägemiskahjustus
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Vertiigo
<b>Südame häired</b>	Sage	Bradükardia
		I astme AV-blokaad (PQ intervalli pikenemine EKG uuringul)
		Ventrikulaarne ekstrasüstoolia



		Kodade virvendus
	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid, supraventrikulaarne ekstrasüstoolia QT-intervalli pikenemine EKG-s
	Väga harv	II astme AV-blokaad, III astme AV-blokaad Siinussõlme nõrkuse sündroom
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Sage	Kontrolli alt väljunud vererõhk
	Aeg-ajalt*	Hüpotensioon, võib olla seotud bradükardiaga
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Aeg-ajalt	Düspnoe
<b>Seedetrakti häired</b>	Aeg-ajalt	Iiveldus Kõhukinnisus Kõhulahtisus Kõhuvalu*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt*	Angioödeem Lööve
	Harv*	Erüteem Sügelus Ürtikaaria
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Aeg-ajalt	Kreatiniinisalduse suurenemine veres
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Aeg-ajalt*	Asteenia, võib olla seotud bradükardiaga Väsimus, võib olla seotud bradükardiaga
	Harv*	Halb enesetunne, võib olla seotud bradükardiaga

\* Sagedus on arvatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimete spontaansete teadete põhjal

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Helendav nägemisfenomen (fosfeenid)

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. Fosfeenide raskusastmeks hinnati valdavalt kerge kuni mõõdukas. 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

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

##### Kodade virvendus

Uuringus täheldati kodade virvendust 5,3%-l ravi ivabradiiniga saanud patsientidest võrreldes 3,8%ga platseeborühmas. Kõikide II/III faasi topeltprimaarsete kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja 40 000 patsienti hõlmanud kliiniliste uuringute koondanalüüs näitas, et kodade virvendust esines 4,86%-l ravi ivabradiiniga saanud patsientidel võrreldes 4,08%-ga kontrollgrupis, mis vastas riskitiheduste suhtele

1,26%; 95% CI [1,15...1,39].

#### Vererõhu suurenemine

SHIFT uuringu käigus kogesid suurenenud vererõhu episoodide rohkem ravi ivabradiiniga saanud patsiendid (7,1%) kui platseebot saanud patsiendid (6,1%). Need episoodid ilmnesid kõige sagedamini kohe pärast seda, kui vererõhu ravi oli muudetud, olid üldjuhul mööduvad ning ei mõjutanud ivabradiini ravitoimet.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

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

#### Ravi

Raske bradükardia tekkel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi spetsialiseeritud raviüksuses. Halva hemodünaamilise taluvusega bradükardia korral võib kõne alla tulla sümptomaatiline ravi intravenoosselt manustavate beetaagonistidega nagu näiteks isoprenaliin. Vajadusel võib rakendada ka ajutist elektrilist südame stimulatsiooni.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: 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. Kardiaalsed toimed on siinussõlmespetsiifilised, ravim ei muuda intraatriaalse, atrioventrikulaarse ega intraventrikulaarse ülejuhte kiirust ega müokardi kontraktiilsust või ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Ivabradiin mõjutab ka reetina  $I_h$  voolu, mis on lähedane südame  $I_f$  vooluga.  $I_h$  osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides reetina vastust eredatele valgusimpulssidele.  $I_h$  osaline pärssimine ivabradiini poolt põhjustab häireid esilekutsuvates olukordades (näiteks järsk heleduse muutus) aegajalt patsientide poolt tajutavat helendava nägemise fenomeni. Helendava nägemise fenomeni (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 soovitatavate 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 ülejuhet, kontraktiilsust (ravimil ei ole negatiivset inotroopset efekti) ega ventrikulaarset repolarisatsiooni:

- kliinilistes elektrofüsioloogiauuringutes ei mõjutanud ivabradiin atrioventrikulaarseid ega 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 atenoolooliga ja ühes amlodipiiniga). Uuringutesse oli haaratud kokku 4111 kroonilise stabiilse stenokardiaga patsienti, kellest 2617 oli randomiseeritud ivabradiini saavatesse gruppidesse.

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 atenoolooliga: koormustaluvuse kogukestus ravimikontsentratsiooni madalaimal tasemel paranes umbes minuti võrra pärast üks kuu kestnud ravi 5 mg ivabradiiniga kaks korda ööpäevas, millele lisandus veel 25-sekundiline paranemine kolmekuulise ravi järel 7,5 mg ivabradiiniga. 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 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ilmnes ivabradiini lisatoime peale 50 mg atenoolooli suukaudset manustamist kõikidele ETT parameetritele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist).

725 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ei ilmnunud 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 stenokardiahoo vähenemisena nädalas ja/või aja pikenemisena 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 tulemusel (OR = 1,3; 95% CI [1,0...1,7]; p=0,012). Ivabradiinil ei ilmnunud 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 märkimisväärse kaksikprodukti langusega (südame löögisagedus x süstoolne vererõhk) nii puhkeolekus kui ka koormusel. Toime vererõhule ja perifeersete veresoonte 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 10 917-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 ivabradiinigrupi patsiente platseebogrupiga (suhteline risk ivabradiin: platseebo 1,00; p=0,945).

Uuringujärgse alarupi 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 19 102-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 (kuni 75-aastastel 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 ivabradiini rühmas võrreldes platseeborühmaga (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,08; p=0,197). Bradükardiast teatas ivabradiiniga ravitute 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 alarupis, kellel uuringu alguses oli CCS II või kõrgema klassi stenokardia (N=12 049) (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=14 286) (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 ( $\geq 4$  nädala) koos vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF  $\leq 35\%$ ) ja südame löögisagedus puhkeolekus  $\geq 70$  lööki minutis.

Patsiendid said standardravi, sealhulgas beetablokaatoreid (89%), AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas. Jälgimisaja mediaan oli 22,9 kuud. Ravi ivabradiiniga 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 (riskitiheduste 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:

	<b>Ivabradiin (N=3241) n (%)</b>	<b>Platseebo (N=3264) n (%)</b>	<b>Riskitiheduste suhe [95% CI]</b>	<b>p- väärtus</b>
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	514 (15,86)	672 (20,59)		<0,0001

halvenemisest tulenev hospitaliseerimine			0,74 [0,66; 0,83]	
Muud teisesead tulemusnäitajad:				
- surm mistahes põhjusel	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- surm südamepuudulikkuse tagajärjel	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- 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 esimeses tulemusnäitajas täheldati järjepidevalt sõltumata soost, NYHA funktsionaalsest klassist, isheemilisest või mitteisheemilisest südamepuudulikkuse etioloogiast ja diabeedi või hüpertensiooni esinemisest anamneesis.

Patsientide alagrupis, kelle südamelöögisagedus oli  $\geq 75$  lööki minutis ( $n=4150$ ), täheldati esimeses 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 ilmnenud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83; 95%CI [0,72; 0,96];  $p=0,0109$ ) ja kardiovaskulaarses suremuses (riskitiheduste suhe: 0,83; 95%CI [0,71; 0,97];  $p=0,0166$ ). Selles patsientide alagrupis on ivabradiini ohutusprofiil kooskõlas üldise populatsiooniga.

Olulist toimet esmasale liittulemusnäitajale täheldati patsientide grupis, kes said ravi beetablokaatoritega (riskitiheduste suhe: 0,85; 95%CI [0,76; 0,94]). Patsientide alagrupis, kelle südamelöögisagedus oli  $\geq 75$  lööki minutis ja kes said ravi beetablokaatorite soovitatava annusega, ei täheldatud statistiliselt olulist kasu esmasale 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 ( $p=0,001$ ).

### Lapsed

116 kroonilise südamepuudulikkusega ja dilatatiivse kardiomiopaatia 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 topeltpime 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...3aastaste 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 ivabradiini rühmas vs 12,2%-l platseeborühmas 20%-line südamelöögisageduse langus ilma bradükardia tekketa (šansside suhe:  $E = 17,24$ ; 95% CI [5,91; 50,30]).

Keskmesid ivabradiini annused, mis võimaldasid saavutada südamelöögisageduse 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 ivabradiini rühmas versus 35,4%-lt kuni 42,3%-ni platseeborühmas. NYHA klass paranes 37,7%-l

ivabradiini rühma 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 Ravimiamet ei kohusta esitama ivabradiini sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ivabradiiniga läbi viidud uuringute tulemusi lastel vanuses 0 kuni 6 kuud kroonilise südamepuudulikkuse ravis.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Füsioloogilistes tingimustes vabaneb ivabradiin tablettivormist 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 ulatuslikult 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 afiinsus, 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% AUC-st) 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. Muutumatu kujul ekskreeteeritakse ligikaudu 4% suukaudsest annusest.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakate ( $\geq 65$  aastat) ja väga eakate ( $\geq 75$  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 ligikaudu 20% suuremad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga inimestega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on andmeid järelduste tegemiseks liiga vähe. Raske maksakahjustusega patsientide 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 tiitrimisskeemi.

### Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed (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, korduvtoksilisuse, 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 ektoodaktüüliaga looteid. Koertel, kes said ivabradiini (annuses 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 hüperpolarisatsioonaktiveeritud  $I_h$  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

Mannitool

Krospovidoon (tüüp A)

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos (6 mPa s, tüüp 2910)

Titaandioksiid (E172)

Makrogool 400

Glütserool (E422)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Alu/PVC//Alu blistrid.

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurused: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10

Tšehhi

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

EU/1/16/1144/001

EU/1/16/1144/002

EU/1/16/1144/003

EU/1/16/1144/004

EU/1/16/1144/005

EU/1/16/1144/006

EU/1/16/1144/007

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:



EU/1/16/1144/008  
EU/1/16/1144/009  
EU/1/16/1144/010  
EU/1/16/1144/011  
EU/1/16/1144/012  
EU/1/16/1144/013  
EU/1/16/1144/014

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumeenia

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 Raviameti 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

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradinum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1144/001  
EU/1/16/1144/002  
EU/1/16/1144/003  
EU/1/16/1144/004  
EU/1/16/1144/005  
EU/1/16/1144/006  
EU/1/16/1144/007

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ivabradine Zentiva 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**Blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E (päike)	E (kuu)
T (päike)	T (kuu)
K (päike)	K (kuu)
N (päike)	N (kuu)
R (päike)	R (kuu)
L (päike)	L (kuu)
P (päike)	P (kuu)



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradinum

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

EXP

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1144/008  
EU/1/16/1144/009  
EU/1/16/1144/010  
EU/1/16/1144/011  
EU/1/16/1144/012  
EU/1/16/1144/013  
EU/1/16/1144/014

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**Blister**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

E (päike)	E (kuu)
T (päike)	T (kuu)
K (päike)	K (kuu)
N (päike)	N (kuu)
R (päike)	R (kuu)
L (päike)	L (kuu)
P (päike)	P (kuu)

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### **Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid** **Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid** ivabradiin (*ivabradinum*)

**Enne ravimi võtmist 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 Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ivabradine Zentiva võtmist
3. Kuidas Ivabradine Zentiva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ivabradine Zentiva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Ivabradine Zentiva ja milleks seda kasutatakse**

Ivabradine Zentiva (ivabradiin) 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, kellel beetablokaatorite kasutamine monoteraapiana 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. Kõige sagedamini avaldub stenokardia valuna või ebamugavustundena rindkeres.

#### 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 Zentiva toimib?

Ivabradiini südame löögisagedust aeglustav toime aitab:

- kontrolli all hoida ja vähendada stenokardia teket, kuna väheneb südamelihase vajadus hapniku järele;
- kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel parandada südame funktsiooni ja eluprognosi.

#### **2. Mida on vaja teada enne Ivabradine Zentiva võtmist**

**Ivabradine Zentiva't ei tohi võtta:**

- kui olete ivabradiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie rahuoleku südame löögisagedus enne ravi alustamist on liiga madal (alla 70 löögi minutis);
- kui teil on kardiogeenne šokk (haiglas ravitav raske kardiaalset seisund);
- kui teil on südame rütmihäired (siinussõlme nõrkuse sündroom, sinoatriaalne blokaad, 3. astme AV-blokaad);
- kui teil on südamelihaseinfarkt;
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil on ebastabiilne stenokardia (raske stenokardia vorm, mille puhul rinnavalu tekib eriti sageli koos või ilma eelneva koormuseta);
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on viimasel ajal halvenenud;
- kui teie südame löögisagedust reguleerib kardistimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksafunktsiooni häireid;
- kui te kasutate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (näiteks ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikume (nagu näiteks josamütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või suukaudne erütromütsiin) või HIV-infektsiooni raviks kasutatavaid preparaate (nagu nelfinaviir, ritonaviir) või nefasodooni (ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks) või diltiaseemi, verapamiili (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 Zentiva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on südame rütmihäired (ebaregulaarne südamerütm, palpitatsioonid, tugevnenud valu rinnus) või fikseeritud kodade virvendusarütmia (teatud tüüpi ebaregulaarne südamepeksutus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks;
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südamepeksutuse liigsest aeglustumisest);
- kui teil esinevad kodade virvenduse sümptomid (puls on puhkeolekus ebatavaliselt kõrge (rohkem kui 110 lööki minutis) või ebaregulaarne ilma näilise põhjuseta, 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 antihüpertensiivses (kõrgenenud vererõhku langetav) ravimis;
- kui teil on raske südamepuudulikkus või südamepuudulikkus koos kõrvalekalletega EKG-s, mida nimetatakse „kimbu haru blokaadiks“;
- kui teil on krooniline silma võrkkesta haigus;
- kui teil on mõõduka raskusega maksahaigus;
- kui teil on raske neeruhaigus.

Kui teie kohta kehtib mõni eespool toodud väidetest, konsulteerige otsekohe oma arstiga enne Ivabradine Zentiva võtmist või ravimi kasutamise ajal.

### **Lapsed ja noorukid**

Ivabradine Zentiva ei ole mõeldud kasutamiseks lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Selles vanuserühmas on andmed ebapiisavad.

### **Muud ravimid ja Ivabradine Zentiva**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest sellisel juhul on vaja Ivabradine Zentiva annust korrigeerida või rakendada täpsemat jälgimist:

- 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 (gastroösofageaalse refluksi vastane ravim);
- teatud tüüpi diureetikumid, mis võivad põhjustada kaaliumisisalduse vähenemist veres, nt furosemiid, hüdroklorotiasiid, indapamiid (kasutatakse tursete, kõrge vererõhu raviks).

### **Ivabradine Zentiva koos toidu ja joogiga**

Vältige Ivabradine Zentiva kasutamise ajal greibimahla joomist.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't, kui te olete rase või planeerite lapse saamist (vt "Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't").

Kui te olete raseduse ajal võtnud Ivabradine Zentiva't, pidage nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt „Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't“).

Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't imetamise ajal (vt "Ärge kasutage Ivabradine Zentiva't"). Rääkige oma arstiga, kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Ivabradine Zentiva kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Ivabradine Zentiva sisaldab laktoosi**

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

## **3. Kuidas Ivabradine Zentiva't võtta**

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.

### Kui teil ravitakse stenokardiat

Algannus ei tohi ületada ühte Ivabradine Zentiva 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 teie vanus on 75 aastat või rohkem), võib teie arst teile määrata pool annusest ehk pool 5 mg Ivabradine Zentiva tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

### Kui teil ravitakse südamepuudulikkust

Tavaline soovitatav algannus on üks Ivabradine Zentiva 5 mg tablett kaks korda ööpäevas, vajadusel

võib annust suurendada kuni ühe Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletti kaks korda ööpäevas. Teile sobiva annuse määrab raviarst. Tavaline annus on üks tablett hommikuti ja üks tablett õhtuti. Mõnedel juhtudel (nt kui teie vanus on 75 aastat või rohkem) võib teie arst otsustada teile määrata pool annusest ehk pool Ivabradine Zentiva 5 mg tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

#### **Manustamisviis**

Tablette tuleb võtta suu kaudu kaks korda päevas söögi ajal, st üks kord hommikul ja üks kord õhtul. Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tableti võib jagada võrdseteks annusteks.

#### **Kui te võtate Ivabradine Zentiva't rohkem kui ette nähtud**

Suur Ivabradine Zentiva annus võib tekitada teil õhupuudus- või väsimustunnet, sest teie südametöö muutub ülemäära aeglaseks. Selliste sümptomite tekkimisel pöörduge viivitamatult arsti poole.

#### **Kui te unustate Ivabradine Zentiva't võtta**

Kui Ivabradine Zentiva jäi eelmisel korral võtmata, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Ivabradine Zentiva võtmise**

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

Kui teil on tunne, et Ivabradine Zentiva 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. Selle ravimiga kõige sagedamini tekkivad kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja seotud selle toimemehhanismiga.

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

- Helendav nägemisfenomen (lühiajaline intensiivistunud helendus silmade ees, mille kõige sagedamaks 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 (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):**

- Mõju südametegevusele (selle sümptomiks on aeglustunud südame löögisagedus). See ilmneb tavaliselt esimese 2 kuni 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist.

On teatatud ka teistest kõrvaltoimetest:

#### **Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):**

- Ebaregulaarsed kiired südame kokkutõmbed (kodade virvendus), tajutavad südamelöögid (bradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, AV 1. astme blokaad (EKG pikenenud PQ intervall)), kontrolli alt väljunud vererõhk, peavalu, pearinglus, hägustunud nägemine (ähmane nägemine).

#### **Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st):**

- Palpitatsioonid ja südame lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), lihasspasmid, kusihappe kõrge sisaldus veres, eosinofiilide (teatud tüüpi vere valgelibled) liigne hulk ja suurenenud kreatiini sisaldus veres (lihast kahjustav), nahalööve, angioödeem (nagu näo-, keele- või kõriturse, hingamis- või



neelamisraskused), madal vererõhk, minestamine, väsimusetunne, nõrkusetunne, kõrvalekalded EKG-s, topeltnägemine, halvenenud nägemine.

**Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st):**

- Urtikaaria, sügelus, nahapunetus, halb enesetunne.

**Väga harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 10 000-st):**

- Ebaregulaarne südamerütm (AV 2. ja 3. astme blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom).

**Kõrvaltoimetest teatamine**

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ivabradine Zentiva't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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 Zentiva sisaldab**

- Toimeaine on ivabradiin (vesinikkloriidina). Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina) või 7,5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on tableti sisus mannitool, krospovidoon (tüüp A), magneesiumstearaat ning tableti kattes hüpromelloos (6 mPa s, tüüp 2910, titaandioksiid (E172), makrogool 400 ja glütserool (E422).

**Kuidas Ivabradine Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Ivabradine Zentiva 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ristkülikukujulised valged tabletid poolitusjoonega ühel küljel ja mõlemas tipus, mõõtmetega 4,8x4,8 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni valkjad ümarad tabletid läbimõõduga ligikaudu 7,1 mm.

Ivabradine Zentiva on pakendatud OPA/Alu/PVC//Alu blistritesse ja kartongkarpi.

Tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi

**Tootja**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

või

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.