

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

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vastab 5,390 mg ivabradiinvesinikkloriidile).

Tedaolevat toimet omav abiaine: 63,91 mg laktoosmonohüdraati

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vastab 8,085 mg ivabradiinvesinikkloriidile).


Tedaolevat toimet omav abiaine: 61,215 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM


Õhukese polümeerikattega tablett.

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lõhevärvi, piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoonega mõlemal pool, ühele küljele on graveeritud "5" ning teisele küljele \*.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lõhevärvi, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid, ühele küljele on graveeritud "7.5" ning teisele küljele \*.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi.

Ivabradiin on näidustatud kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus 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 patsientidel, 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 õhukese polümeerikattega 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini tabletid.

**Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi**

Soovitav on ravi alustamise või tiitrimise otsus teha seeriaviisilise südamelöögisageduse 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 ivabradiin-ravi 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 päevas) 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 päevas. Kui patsientidel, kes saavad ravi annusega 7,5 mg või 5 mg kaks korda päevas, 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 päevas, 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 päevas st pool 5 mg tabletti kaks korda päevas). Ravi käigus võib 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 tuleks 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 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 abiainetes 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
- Sinuatriaalne 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, itrakonasoole), 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**

### Hoiatused

*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 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 avalda toimet südame rütmihäirete ravis ja 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 potentsideid I klassi antiarütmikumide.

Ivabradiiniga ravitud 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 düssünkroonus, 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*

Ivabradiin-ravi 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 ivabradiini ravi 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 retina funktsiooni. Puudub tõestus pikaajalise ivabradiinravi toksilise toime kohta retinas (vt lõik 5.1). Kui tekib ootamatu nägemisfunktsiooni langus, tuleks kaaluda ivabradiini äräjätmist. 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 virvendusarütmiaiga (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 tuleks 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 pikendamist, mis omakorda soodustab tõsiste arütmiate, eriti *Torsades de pointes* 'i teket.

#### *Hüpertensiivsed patsiendid, kes vajavad muutusi vererõhuras*

SHIFT uuringu käigus kogesid suurenenud vererõhu episoodide rohkem ivabradiinravi saanud patsiendid (7,1%) kui platseebot saanud patsiendid (6,1%). Need episoodid ilmsid 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 galaktoositalumatuse probleemidega (Lapp laktaasi puudulikkus ja glükoosi-galaktoosi imendumishäire) 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 (nagu 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).

#### *Ettevaatus on vajalik kasutamisel koos*

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 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 kooskasutamiseks*

Ivabradiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliid antibiootikumid (klarütromütsiin, erütromütsiin po, josamütsiin, telitromütsiin) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevad CYP3A4 inhibiitorid ketokonasool (200 mg üks kord päevas) ja josamütsiin (1 g kaks korda päevas) 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).

#### *Kooskasutamine ei ole soovitatav*

Greibimahl: samaaegsel manustamisel koos greibimahla suurenes ekspositsioon ivabradiinile kahekordselt. Seetõttu tuleb vältida greibimahla tarvitamist.

#### *Kooskasutamine ettevaatusabinõusid rakendades*

- Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid: ivabradiini samaaegset manustamist teiste mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu näiteks flukonasool) võib kaaluda kasutades algannust 2,5 mg kaks korda päevas, kui puhkeoleku südame löögisagedus on üle 70 löögi minutis ning rakendatakse südame löögisageduse monitooringut.
- CYP3A4 indutseerijad: CYP3A4 indutseerijad (nagu näiteks rifampitsiin, barbituraadid, fenütoin, *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 päevas koos naistepunaürdiga põhjustas ivabradiini AUC vähenemise poole võrra. Ivabradiinravi ajal tuleks piirata naistepuna kasutust.

#### *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 aspiriini 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 antidiabeetilised ained, aspiriin 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). Risk inimestel 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). Ivabradiin-ravi vajavad naised peavad lõpetama imetamise ning valima oma lapsele teise toitmisviisi.

#### 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; 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

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Ivabradiini on uuritud ligi 45000 osalejat hõlmavates kliinilistes uuringutes.

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

#### Kõrvaltoimete loetelu

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
<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>	Väge 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, ventrikulaarne ekstrasüstoolia
	Väga harv	II astme AV-blokaad, III astme AV-blokaad, haige siinuse 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
		Urtikaaria
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Lihasspasmid
<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
<b>Uuringud</b>	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 valgussõõri, pildi killustumist (stroboskoopiline või kaleidoskoopiline efekt), värvilisi valgussähvatusi või mitmikpilti (retinaalne püsivus). 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 tekkis 3,3% patsientidest ja seda eriti esimese 2–3 ravikuu jooksul. Vähem kui 0,5% patsientidest ilmses 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 topeltpimeda kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja 40000 patsienti hõlmanud kliiniliste uuringute ühendanalüüs 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: südameravimid, muud südamesse toimivad ravimid, ATC-kood: otsustamisel

### 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 retina  $I_h$  voolu, mis on lähedane südame  $I_f$  vooluga.  $I_h$  osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides retina 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 päevas 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 ülejuhet, 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 atenooliga 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 päevas oli efektiivne koormustesti näitajate järgi 3–4-nädalase ravi jooksul. Toime olemasolu kinnitati ka annuses 7,5 mg kaks korda päevas. Lisaefekt ivabradiini kasutamisest annuses üle 5 mg kaks korda päevas selgus võrdlusuuringus atenooliga:

koormustaluvuse kogukestus ravimikontsentratsiooni madalaimal tasemel paranes umbes minuti võrra pärast üks kuu kestnud ravi 5 mg ivabradiiniga kaks korda päevas, 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 päevas, 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 päevas tagas ühetaolise raviefekti 24 h vältel.

889-t patsienti haaranud randomiseeritud platseeboga kontrollitud uuringus ilmnis 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 platseeboga kontrollitud uuringus ei ilmnunud ivabradiini lisatoimet peale 10 mg amlodipiini manustamist üks kord päevas mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist), kuid selline lisaefekt ilmnis tippkontsentratsiooni ajal (3–4 tundi pärast suukaudset manustamist).

1277 patsienti haaranud randomiseeritud platseebo-kontrolliga uuringus ilmnis statistiliselt oluline lisatoime (defineeritud vähemalt 3 stenokardiahoogu vähenemisena nädalas ja/või aja pikenedesena vähemalt 60 sekundi võrra 1 mm ST-segmeni depressiooni tekkeni mõõdetuna koormustestil jooksulindil) ivabradiini koosmanustamisel 5 mg amlodipiiniga üks kord päevas või 30 mg nifedipiini GITS'iga üks kord päevas 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 ilmnis 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 10917-l koronaarhaiguse ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga (LVEF<40%) optimaalsel baasraviga 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 esimeses kombineeritud tulemusnäitajas, võrreldes ivabradiinigrupi patsiente platseebogrupid (suhteline risk ivabradiin: platseebo 1,00; p=0,945).

Uuringujärgse alagrupi 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 (alla 75-aastastel 5 mg 2 korda ööpäevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg 2 korda ööpäevas). Peamiseks efektiivsuse kriteeriumiks oli kardiovaskulaarse suremuse ja mittefataalse müokardinfarkti 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 alagrupid, 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 platseebokontrollitud 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 angiotensiini II antagonistide (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda päevas. Keskmise 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 (ohu suhtarv: 0,82, 95%CI [0,75;0,90] – p<0,0001) suhtelise riski vähenemist 18% võrra, mis ilmnes 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 surmajuhitudest (absoluutne risk vähenes 1,1%).

Ravi toime esmasele liittulemusnäitajale, selle komponentidele ja teistele tulemusnäitajatele

	Ivabradiin (N=3241) n (%)	Platseebo (N=3264) n (%)	Ohu suhtarv [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 teised 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 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  $\geq 75$  lööki minutis ( $n=4150$ ), täheldati esmases liittulemusnäitajas 24% suuremat langust (ohu suhtarv: 0,76, 95%CI [0,68;0,85] –  $p<0.0001$ ), samuti täheldati suuremat langust teisestes tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnunud surmajuhtudes (ohu suhtarv: 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 (ohu suhtarv: 0,85, 95%CI [0,76;0,94]). Patsientide alagrupis, kelle südame löögisagedus oli  $\geq 75$  lööki minutis ja kes said ravi beetablokaatorite soovitusliku annusega, ei täheldatud statistiliselt olulist kasu esmasele liittulemusnäitajale (ohu suhtarv: 0,97, 95%CI [0,74;1,28]) ja muudele teistele tulemusnäitajatele, sealhulgas südamepuudulikkusest tulenevale hospitaliseerimisele (ohu suhtarv: 0,79, 95% CI [0,56;1,10]) ja südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud surmale (ohu suhtarv: 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 uuringus koguti andmeid spetsiifiliste oftalmoloogiliste testide käigus, mille eesmärgiks oli koguda teavet kolvikeste ja kepikeste ning nägemisjuhteteede funktsiooni kohta (nt elektoretinogramm, staatilised ja kineetilised nägemisväljad, värvide nägemine, nägemisteravus); patsientidel, kes olid saanud ivabradiinravi kroonilise stabiilse stenokardia raviks kauem kui 3 aastat, ei täheldatud toksilisust retinale.

### Lapsed

116-l kroonilise südamepuudulikkusega ja dilatatiivse kardiomüopaatiaga 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 päevas, 1...3- aastaste ja alla 40 kg kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 0,05 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda päevas ning 40 kg või rohkem kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 2,5 mg 2 korda päevas. Annust kohandati sõltuvalt ravivastusest maksimaalsete annusteni vastavalt 0,2 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda päevas, 0,3 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda päevas ja 15 mg 2 korda päevas. Selles uuringus manustati ivabradiini suukaudse vedela ravimvormina või tabletina 2 korda päevas. 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 päevas,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg kehakaalu kohta 2 korda päevas ja  $4,1 \pm 2,2$  mg 2 korda päevas.

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 Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Procoralan'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ja koronaarhaiguse ravis.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Procoralan'iga läbi viidud uuringute tulemused kroonilise südamepuudulikkuse ravis lastel vanuses 0...6 kuud.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Füsioloogilistes tingimustes vabaneb ivabradiin tabletvormist 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 organismis

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

### Ainevahetus organismis

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 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).

### Eliminatsioon

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

### Lineaarne/mitte-lineaarne kineetika

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

### Patsientide erigrupid

- Eakad: eakad (≥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 lõike 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 kaalul põhinevat tiitrimisskeemi.

#### 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 päevas. 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 lõike 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 (doosis 2, 7 või 24 mg/kg/päevas) ühe aasta jooksul, leiti pöörduvad retina 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 retinas, mis on suures osas homoloogne südame erutustekkesüsteemi  $I_f$  vooluga. Teistes pikaajalistes kordusannuse 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**

*Sisu*

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat (E 470 B)

Maisitärklis

Maltodekstriin

Ränidioksiid, veevaba, kolloidne (E 551)

*Õhuke polümeerkate*

Hüpromelloos (E 464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Glütserool (E 422)

Magneesiumstearaat (E 470 B)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/polüvinüülkloriid blisterpakend kartongist karpides.

Pakendi suurused

Kalenderpakend, mis sisaldab 14, 28, 56, 84, 98, 100 või 112 õhukese polümeerikattega 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**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

EU/1/05/316/008-014

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

Esmane ML väljastamise kuupäev: 25/10/2005

ML uuendamise kuupäev: 31/08/2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Lisainformatsioon antud ravimi kohta on saadaval Euroopa Raviameti 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

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Prantsusmaa  
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road – Arklow – Co. Wicklow, Iirimaa  
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Poola  
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Hispaania

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

{PAPPKARP}

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vastab 5,39 mg ivabradiinvesinikkloriidile)

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletid  
[28 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[56 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[84 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[98 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[100 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[112 õhukese polümeerikattega tabletid]

### 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 JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/316/001  
[EU/1/05/316/002]  
[EU/1/05/316/003]  
[EU/1/05/316/004]  
[EU/1/05/316/005]  
[EU/1/05/316/006]  
[EU/1/05/316/007]

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

PROCORALAN 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**

{BLISTERPAKEND}

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

LOT

**5. MUU**

**Nädalapäevade lühendid**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{PAPPKARP}

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradiin

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vastab 8,085 mg ivabradiinvesinikkloriidile)

### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletid  
[28 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[56 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[84 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[98 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[100 õhukese polümeerikattega tabletid]  
[112 õhukese polümeerikattega tabletid]

### 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**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/05/316/008  
[EU/1/05/316/009]  
[EU/1/05/316/010]  
[EU/1/05/316/011]  
[EU/1/05/316/012]  
[EU/1/05/316/013]  
[EU/1/05/316/014]

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

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

PROCORALAN 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**  
**{BLISTERPAKEND}**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ivabradiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Les Laboratoires Servier

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

LOT

**5. MUU**

**Nädalapäevade lühendid**

E  
T  
K  
N  
R  
L  
P

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**  
**Procoralan 5 mg õhukese polümeerikattega tablett**  
**Procoralan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tablett**  
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 Procoralan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Procoralani kasutamist
3. Kuidas Procoralani kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Procoralani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Procoralan ja milleks seda kasutatakse**

Procoralan (ivabradiin) on südameravim, mida kasutatakse:

- Sümptomaatilise stabiilse stenokardia (põhjustab rindkere valu) raviks täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus on 70 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse täiskasvanutel 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. Esmakordselt avaldub see haigus tavaliselt vanuses 40 kuni 50 aastat. Kõige sagedamini avaldub stenokardia valuna või ebamugavustundena 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 Procoralan toimib?**

Procoralani põhitoe seisneb südamegevuse aeglustamises mõne löögi võrra minutis, mis vähendab südamelihase vajadust hapniku järele, eriti olukordades, kus stenokardia teke on tõenäolisem. Selliselt aitab Procoralan stenokardiahoogusid kontrolli all hoida ning vähendada.

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

## 2. Mida on vaja teada enne Procoralani kasutamist

### Ärge kasutage Procoralani

- kui te olete ivabradiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6.1) suhtes allergiline;
- kui teie rahuoleku südamelöögisagedus enne ravi alustamist on liiga madal (alla 70 löögi minutis);
- kui teil on kardiogeenne šokk (haiglas ravitav raske kardiaalne seisund);
- kui teil on südamelöögisagedus rütmihäired;
- kui teil on südame lihaseinfarkt;
- 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 südamelöögisagedust reguleerib kardiostimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksa funktsiooni häireid;
- kui te tarvitate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (nagu 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 diltiaseem, verapamiil (kasutatakse kõrge vererõhu või stenokardia raviks);
- kui te ole 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 Procoralani kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- kui teil on südamelöögisagedus rütmihäired (ebaregulaarne südamerütm, palpitatsioonid, tugevnenud valu rinnus) või fikseeritud kodade virvendusarütmia (teatud tüüpi ebaregulaarne südame tegevus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks,
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südame tegevuse liigsest aeglustumisest),
- kui teil esinevad kodade virvenduse sümptomid (pulss 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 ravis,
- 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 Procoralani tarvitamist või ravimi kasutamise ajal.

### Lapsed

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

### Muud ravimid ja Procoralan

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 Procoralani 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 (nagu näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool)
  - malaariavastased ravimid (nagu 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).

### **Procoralan koos toidu ja joogiga**

Vältige Procoralani kasutamise ajal greibi mahla joomist.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge kasutage Procoralani, kui te olete rase või planeerite lapse saamist (vaata “Ärge kasutage Procoralani”).

Kui te olete raseduse ajal võtnud Procoralani, pidage nõu oma arstiga.

Ärge kasutage Procoralani, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vaata „Ärge kasutage Procoralani“).

Ärge kasutage Procoralani imetamise ajal (vaata “Ärge kasutage Procoralani”). Rääkige oma arstiga kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Procoralani 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**

Procoralan 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.

### **Procoralan sisaldab laktoosi**

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

## **3. Kuidas Procoralani 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.

Procoralani tuleb võtta söögikordade ajal.

Kui teil ravitakse stenokardiat

Algannus ei tohi ületada ühte Procoralani 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 Procoralani tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

Kui teil ravitakse südamepuudulikkust

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

#### **Kui te kasutate Procoralani rohkem kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate Procoralani kasutada**

Kui Procoralan jäi eelmisel korral võtmata, siis võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Unustamise korral ärge kahekordistage järgmist annust.

Tablette ümbritsevale blisterpakendile trükitud kalender peaks teil aitama meeles pidada viimast Procoralani tableti võtmise korda.

#### **Kui te lõpetate Procoralani võtmise**

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

Kui teil on tunne, et Procoralani 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 südamekontraktsioonid, tajutavad südamelöögid, kontrolli alt väljunud vererõhk, peavalu, pearinglus, hägustunud nägemine (ähmane nägemine).

#### *Aeg-ajalt:*

Palpitatsioonid ja lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), lihasspasmid, muutused laborianalüüsid: kusihappe kõrge tase veres, eosinofiilide (teatud tüüpi valgete vererakkude) liigne hulk ja suurenenud kreatiniini sisaldus veres (lihastkahjustav), 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 Procoralani säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada seda ravimit pärast karbil või blisterpakendil märgitud kõlblikkusaja lõppu. Kõlblikkusaeg viitab 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 Procoralan sisaldab**

- Toimeaine on ivabradiin (hüdrokloriidina).  
Procoralan 5 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vastab 5,390 mg ivabradiinhüdrokloriidile).  
Procoralan 7,5 mg: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vastab 8,085 mg ivabradiinhüdrokloriidile).
- Abiained tableti sisus on: laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E 470 B), maisitärklis, maltodekstriin, kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551); ja tableti polümeerkattes: hüpromelloos (E 464), titaandioksiid (E 171), makrogool 6000, glütserool (E 422), magneesiumstearaat (E 470 B), kollane raudoksiid (E 172), punane raudoksiid (E 172).

### **Kuidas Procoralan välja näeb ja pakendi sisu**

Procoralan 5 mg on lõhevärvi, piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, poolitusjoon on märgitud mõlemale poolele, ühele küljele on graveeritud "5" ning teisele küljele .

Procoralan 7,5 mg on lõhevärvi, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid, ühele küljele on graveeritud "7.5" ning teisele küljele .

Tabletid on pakendatud kalenderpakendisse (Alumiinium/PVC blister), kas 14, 28, 56, 84, 98, 100 või 112 tableti kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## Müügiloa hoidja ja tootja

### Müügiloa hoidja

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex- Prantsusmaa

### Tootja:

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy - Prantsusmaa

Servier (Ireland) Industries Ltd  
Gorey Road  
Arklow - Co. Wicklow – Iirimaa

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARMA S.A.  
Ul. Annopol 6B-03-236 Warszawa- Poola

ja

Laboratorios Servier, S.L.  
Avda. de los Madroños, 33  
28043 Madrid  
Hispaania

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

### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

### **България**

Сервие Медикал ЕООД  
Тел.: +359 2 921 57 00

### **Česká republika**

Servier s.r.o.  
Tel: +420 222 118 111

### **Danmark**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

### **Deutschland**

Servier Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)89 57095 01

### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

### **Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel.: + 36 1 238 77 99

### **Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

### **Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.  
Tel: +31 (0)71 5246700

### **Norge**

Servier Danmark A/S  
Tlf: +45 36 44 22 60

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**

Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**

Les Laboratoires Servier  
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**

Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1- 663 8110

**Ísland**

Servier Laboratories  
C/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 6750 2039

**Österreich**

Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polska**

Servier Polska SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**

Servier Portugal, Lda  
Tel: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**

Servier Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**

Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**

Servier Finland Oy  
P./Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel: +46(8)5 225 08 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1 753 666409

**Infoleht on viimati uuendatud**

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

#### **IV lisa**

### **Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet eelpool nimetatud ravimitega läbi viidud kohustusliku mittesekkuva turuletulekujärgse ohutusuuringu (PASS) lõpparuande kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Ravimi kasutamise uuring näitas suurenenud ravimi omaduste kokkuvõtte juhiste järgimist täiendavate riski minimeerimise meetmete rakendamise järgselt võrreldes täiendavate riski minimeerimise meetmete rakendamise eelse ajaga. Seda suurenemist mõõdeti kõigi 4 uuritava kriteeriumi puhul. Seega võttes arvesse PASS lõplikus uuringuaruandes esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et müügiloo tingimuste muutused on põhjendatud.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Eelpool nimetatud ravimitega läbi viidud uuringutulemuste kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et kõnealuste ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite komitee on seisukohal, et kõnealuste ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta.