I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 72 mg laktoosi (veevabana).

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks 7,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 108 mg laktoosi (veevabana).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

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

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lõhevärvi, kolmnurksed, umbes 7,30 mm pikkused, 6,80 mm laiused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „FK“ ja teisel küljel „1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi.

Ivabradiin on näidustatud stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutele, kelle südame löögisagedus minutis on ≥ 70.
Ivabradiin on näidustatud:
- täiskasvanutele beetablokaatorite talumatuse või vastunäidustuse korral
- kombinatsioonis beetablokaatoritega patsientidele, kellel beetablokaatorite optimaalse annuse kasutamine ei ole tulemusi andnud.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

Ivabradiin on näidustatud New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, *NYHA*) määratluse järgi II...IV klassi kroonilise südamepuudulikkuse, millega kaasneb süstoolne düsfunktsioon, raviks siinusrütmiga täiskasvanutele, kelle südame löögisagedus minutis on üle 75, kombinatsioon standardraviga, sealhulgas beetablokaatoritega või juhul, kui beetablokaatorid on vastunäidustatud või esineb nende talumatus (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi
Soovitatav 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 kaks korda ööpäevas ravimit saavatel patsientidel annust suurendada järgmise kõrgema annuseni. Säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg kaks korda ööpäevas.
Kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb ivabradiinravi katkestada.
Samuti tuleb kaaluda ravi lõpetamist, kui sümptomaatiline ravivastus on piiratud ning kui 3 kuu jooksul ei ole tekkinud kliiniliselt olulist südame löögisageduse langust puhkeolekus.
Kui ravi käigus langeb südame löögisagedus puhkeolekus alla 50 löögi minutis või kui patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu näiteks pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada isegi kuni madalaima annuseni 2,5 mg kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Pärast annuse vähendamist, tuleb südame löögisagedust jälgida (vt lõik 4.4). Kui hoolimata annuse vähendamisest südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi
Ravi tohib alustada vaid stabiilse südamepuudulikkusega patsiendil. On soovitatav, et raviarstil oleks kogemus kroonilise südamepuudulikkuse ravimisel.
Tavaline soovituslik ivabradiini algannus on 5 mg kaks korda ööpäevas. Pärast kahenädalast ravi võib annust suurendada 7,5 mg-ni kaks korda ööpäevas juhul kui südame löögisagedus puhkeolekus on pidevalt üle 60 löögi minutis või vähendada 2,5 mg-ni kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas) kui südame löögisagedus langeb puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või kui tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu pearinglus, väsimus või hüpotensioon. Kui südame löögisagedus minutis on 50...60 löögi vahel, tuleb säilitada annus 5 mg 2 korda ööpäevas.
Kui patsientidel, kes saavad ravi annusega 7,5 mg või 5 mg kaks korda ööpäevas, langeb ravi ajal südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt alla 50 löögi minutis või tekivad bradükardiast tingitud sümptomid, tuleb annust tiitrida allapoole järgmise madalaima annuseni. Kui patsientidel, kes saavad ravi annusega 2,5 mg või 5 mg kaks korda ööpäevas, tõuseb ravi ajal südame löögisagedus puhkeolekus püsivalt üle 60 löögi minutis, tuleb annust tiitrida ülespoole järgmise kõrgema annuseni. Kui südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).

Patsientide erigrupid

Eakad
75-aastastel ja vanematel patsientidel tuleb kaaluda väiksemat algannust (2,5 mg kaks korda ööpäevas st pool 5 mg tabletist kaks korda ööpäevas). Ravi käigus võib vajadusel annust suurendada.

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

Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min. Seetõttu tuleb nendel patsientidel ivabradiini kasutada ettevaatusega.

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

Lapsed
Ivabradiini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18-aastast ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed kroonilise südamepuudulikkuse ravis on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid soovitusi annustamise kohta 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.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom.
- Sinuatriaalne blokaad.
- Ebastabiilne või äge südamepuudulikkus.
- Sõltuvus kardiostimulaatorist (stimulaatori poolt tekitatud südame löögisagedus).
- Ebastabiilne stenokardia.
- III astme AV-blokaad.
- Kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega, nagu seenevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinavir, ritonavir) ja nefasodoon (vt lõigud 4.5 ja 5.2).
- Kombinatsioon koos verapamiili või diltiaseemiga, mis on mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, millel on südame löögisagedust vähendavad omadused (vt lõik 4.5).
- Rasedus, imetamine ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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 ivabradiiniga ravi saavatel patsientidel kaaluda seeriaviisilist südame löögisageduse mõõtmist, EKG teostamist või ambulatoorset jälgimist 24 tunni jooksul. See kehtib ka patsientide kohta, kellel on madal südame löögisagedus, eriti kui südamerütm langeb alla 50 löögi minutis või pärast annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Südame rütmihäired

Ivabradiin ei ole efektiivne südame rütmihäirete ravis ega ennetuses. Tõenäoliselt kaotab ta oma toime tahhüarütmia tekkel (näiteks ventrikulaarne või supraventrikulaarne tahhükardia). Seetõttu ei ole ivabradiin soovitatav kodade virvendusega või teiste siinussõlme tööd häirivate südame rütmihäiretega patsientidel.
Ivabradiiniga ravi saavatel patsientidel suureneb risk kodade virvenduse tekkeks (vt lõik 4.8). Kodade virvenduse esinemine on olnud sagedasem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt amiodarooni või tugevatoimelisi I klassi antiarütmikume.
Ivabradiiniga ravitavaid patsiente on soovitatav regulaarselt kliiniliselt jälgida kodade virvenduse (püsiva või paroksüsmaalse) tekke suhtes; siia peaks kuuluma ka EKG monitooring kliinilisel näidustusel (nt stenokardia süvenemisel, palpitatsioonide või ebaregulaarse pulsi korral). Patsiente tuleb teavitada kodade virvenduse nähtudest ja sümptomitest ning soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui need ilmnevad.
Kui kodade virvendus tekib ravi ajal, tuleb hoolikalt kaaluda kasu riski suhet ivabradiiniga ravi jätkamiseks. Kroonilise südamepuudulikkusega patsiente, kellel on intraventrikulaarsed juhtehäired (His kimbu vasaku sääre blokaad, His kimbu parema sääre blokaad) ja ventrikulaarne düssünkroonsus, tuleb pidevalt jälgida.

Kasutamine II astme AV-blokaadiga patsientidel.

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

Kasutamine aeglase südame löögisagedusega patsientidel

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 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 nitraatide ja dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega, nagu amlodipiin ei ole ohutusprobleeme ilmnenud. Ivabradiini ja dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite koosmanustamise suuremat efektsiivsust ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Krooniline südamepuudulikkus

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

Ajuinsult

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

Nägemisfunktsioon

Ivabradiin mõjutab võrkkesta funktsiooni. Puudub tõestus ivabradiini pikaajalise ravi toksilise toime kohta võrkkestas (vt lõik 5.1). Kui tekib mis tahes 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 hüpotensiooni korral (vererõhk alla 90/50 mm Hg) (vt lõik 4.3).

Kodade virvendusarütmia - südame rütmihäired patsiendid

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

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 ravitakse 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 pikenemist, mis omakorda soodustab tõsiste arütmiate, eriti *torsade 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).

Abiained

See ravim sisaldaba laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Kooskasutamine ei ole soovitatav

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

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

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

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

Farmakokineetilised koostoimed

Ivabradiin metaboliseerub vaid CYP3A4 kaudu ning on selle tsütokroomi väga nõrk inhibiitor. Ivabradiini kasutamine ei mõjusta teiste CYP3A4 substraatide (nõrgad, mõõdukad ja tugevad inhibiitorid) metabolismi ja plasmakontsentratsiooni. CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad mõjutavad seevastu kliiniliselt olulisel määral ivabradiini metabolismi ja farmakokineetikat ning tingivad koostoimeid. 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
Kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu seenevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klarütromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin) ja HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevad CYP3A4 inhibiitorid ketokonasool (200 mg üks kord ööpäevas) ja josamütsiin (1 g kaks korda ööpäevas) suurendavad ivabradiini keskmist plasmakontsentratsiooni 7…8 korda.

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

Samaaegne kasutamine ettevaatusabinõusid rakendades

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid
Ivabradiini samaaegset manustamist teiste mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nagu näiteks flukonasool) võib kaaluda kasutades algannust 2,5 mg kaks korda ööpäevas, kui puhkeoleku südame löögisagedus on üle 70 löögi minutis ning rakendatakse südame löögisageduse monitooringut.

CYP3A4 indutseerijad
CYP3A4 indutseerijad (näiteks rifampitsiin, barbituraadid, fenütoiin, *Hypericum perforatum* [naistepuna]) võivad vähendada ivabradiini plasmakontsentratsiooni ning selle toimet. Samaaegsel CYP3A4 indutseerivate ravimite kasutamisel võib olla vaja korrigeerida ivabradiini annust. Ivabradiini manustamine annuses 10 mg kaks korda ööpäevas koos naistepunaürdiga põhjustas ivabradiini AUC vähenemise poole võrra. Ravi ajal ivabradiiniga tuleb piirata naistepuna

kasutamist.

Muud koostoimed
Spetsiifilistes koostoime uuringutes ei ilmnenud kliiniliselt olulist toimet ivabradiini farmakokineetikale ja farmakodünaamikale järgmiste ravimite puhul: prootonpumba inhibiitorid (omeprasool, lansoprasool), sildenafiil, HMG CoA reduktaasi inhibiitorid (simvastatiin), dihüdropüridiinrea 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 ning 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, atsetüülsalitsüülhape ja teised trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

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

Imetamine

Loomkatsetes on näidatud, et ivabradiin eritub rinnapiima; seetõttu on ivabradiini kasutamine rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ivabradiiniga 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

Ivabradiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabeli kujul

Kliinilistes uuringutes on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, mis on jaotatud esinemissageduse alusel järgmiselt: väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000); väga harv (<1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia
Ainevahetus-ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, üldjuhul esimesel ravikuul
		Pearinglus, võib olla seotud bradükardiaga
	Aeg-ajalt*	Sünkoop, võib olla seotud bradükardiaga
Silma kahjustused	Väge sage	Helendav nägemisfenomen (fosfeenid)
	Sage	Nägemise hägustumine
	Aeg-ajalt*	Diploopia
		Nägemiskahjustus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	Sage	Bradükardia
		I astme AV-blokaad (PQ intervalli pikenemine EKG 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,
Vaskulaarsed häired	Sage	Kontrolli alt väljunud vererõhk
	Aeg-ajalt*	Hüpotensioon, võib olla seotud bradükardiaga
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
		Kõhukinnisus
		Kõhulahtisus
		Kõhuvalu*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt*	Angioödeem
		Lööve
	Harv*	Erüteem
		Sügelus
		Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid

Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Kreatiinisisalduse suurenemine veres
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt*	Asteenia, võib olla seotud bradükardiaga Väsimus, võib olla seotud bradükardiaga
	Harv*	Halb enesetunne, võib olla seotud bradükardiaga

* Sagedus on arvutatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimete spontaansete teadete põhjal

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

SIGNIFY uuringus täheldati kodade virvendust 5,3%-l ivabradiiniga ravi saanud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas.
Kõikide II/III faasi topeltpimeda kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja rohkem kui 40000 patsienti hõlmanud kliiniliste uuringute ühendanalüüs näitas, et kodade virvendust esines 4,86%-l ivabradiiniga ravi saanud patsientidel võrreldes 4,08%-ga kontrollgrupis, mis vastas ohumäärale 1,26%, 95% CI [1,15...1,39].

SHIFT uuringus esines rohkem vererõhu suurenemise episoode patsientidel, kes said ravi ivabradiiniga (7,1%) võrreldes patsientidega, kes said platseebot (6,1%). Kõige sagedamini ilmnesid need episoodid vahetult pärast vererõhu ravi kohandamist, olid mööduvad ja ei mõjutanud ivabradiini ravitoimet.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

Farmakodünaamilised toimed

Põhiline ivabradiini farmakodünaamiline □ten inimesel on spetsiifiline annusest sõltuv südame löögisageduse vähendamine. Südame löögisageduse vähenemise analüüs annustega kuni 20 mg kaks korda ööpäevas viitab platooefekti tendentsile, mis ühtib ka raske bradükardia riski vähenemisega südame löögisageduse juures alla 40 löögi minutis (vt lõik 4.8).
Tavapäraste soovituslike annuste juures väheneb südame löögisagedus ligikaudu 10 löögi võrra minutis nii rahuolekus kui ka koormusel, vähendades nii südame koormust ja müokardi hapnikutarbimist.
Ivabradiin ei mõjuta südamesisest erutuse ülejuhtivust, kontraktiilsust (ravimil ei ole negatiivset inotroopset efekti) ega ventrikulaarset repolarisatsiooni:

- kliinilistes elektrofüsioloogiauuringutes ei mõjutanud ivabradiin atrioventrikulaarseid või intraventrikulaarseid ülejuhteaegasid 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 □tenocardia- ja isheemiavastast toimet uuriti viies topeltpimedas randomiseeritud uuringus (kolmes uuringus võrreldi ivabradiini platseeboga, ühes uuringus atenolooliga ja ühes amlodipiiniga). Uuringutesse oli haaratud kokku 4111 stabiilse stenokardiaga patsienti, kellest 2617 said ivabradiini.

Ivabradiin annuses 5 mg kaks korda ööpäevas oli efektiivne koormustesti näitajate järgi 3– kuni 4–nädalase ravi jooksul. □ten olemasolu kinnitati ka annuses 7,5 mg kaks korda ööpäevas. Lisaefekt ivabradiini kasutamisest annuses üle 5 mg kaks korda ööpäevas selgus võrdlusuuringus atenolooliga: koormustaluvuse kogukestus ravimikontsentratsiooni madalaimal tasemel paranes ligikaudu minuti võrra pärast üks kuu kestnud ravi 5 mg ivabradiiniga kaks korda ööpäevas, millele lisandus veel peaegu 25–sekundiline paranemine kolmekuulise ravi järel 7,5 mg ivabradiiniga kaks korda ööpäevas. Antud uuringus tõestati ka ivabradiini □tenocardia- ja isheemiavastane □ten 65-aastastel või vanematel patsientidel. □ten, 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 □tenocardia alguseni ja aeg 1 mm suuruse ST-depressiooni tekkeks) ning tähendas arvuliselt stenokardiahoogude ligi 70% vähenemist. Ivabradiini annustamine kaks korda ööpäevas tagas ühetaolise raviefekti 24 h vältel.

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

725 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ei ilmnenud ivabradiini lisatoimet peale 10 mg amlodipiini manustamist üks kord ööpäevas mõõdetuna toimeaine 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 toimeaine kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast ivabradiini suukaudset manustamist) 6-nädalase raviperioodi jooksul (OR = 1,3, 95% CI [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradiinil ei ilmnenud lisatoimet koormustaluvustesti parameetrite teisestele tulemusnäitajatele mõõdetuna toimeaine 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 (□ten kadumine) kujunemist ravi käigus ega tagasilöögi fenomeni teket ravi järsul katkestamisel ei leitud. Ivabradiini □tenocardia- ja isheemiavastased toimed on seotud annusest sõltuva südame löögisageduse vähenemisega ja kaksikprodukti (südame löögisagedus x süstoolne vererõhk) märkimisväärse langusega nii puhkeolekus kui ka koormusel. Toime vererõhule ja 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 baasravil 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 ivabradiini grupi patsiente platseebogrupiga (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 (75-aastastel ja vanematel 5 mg 2 korda ööpäevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg 2 korda ööpäevas). Peamiseks efektiivsuse kriteeriumiks oli kardiovaskulaarse suremuse ja mittefataalse müokardiinfarkti liittulemusnäitaja.
Uuring ei näidanud erinevust esmase liittulemusnäitaja määras ivabradiinrühmas võrreldes platseeborühmaga (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,08, p=0,197).

Bradükardiast teatas ivabradiini ravi 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 alagrupis, kellel uuringu alguses oli CCS II või kõrgema klassi tenocardia (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 tenocardia populatsioonis (N=14286) (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,11, p=0,110).
Kinnitatud annustest kõrgemate kasutamine uuringus ei põhjendanud üheselt neid leide.

Mahukas mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga tulemusuuring SHIFT viidi läbi 6505-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli stabiilne II…IV funktsionaalse NYHA klassi krooniline südamepuudulikkus (≥ 4 nädala) koos vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF ≤ 35%) ja südame löögisagedus puhkeolekus ≥ 70 lööki minutis. Patsiendid said standardravi, sealhulgas beetablokaatoreid (89%), AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiini II antagoniste (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas. Keskmine jälgimisaeg oli 22,9 kuud.
Ivabradiini ravi seostati keskmise südame löögisageduse vähenemisega 15 löögi võrra minutis; algväärtus oli 80 lööki minutis. Erinevus südame löögisageduses ivabradiini ja platseebo grupis oli 28. päeval 10,8 lööki minutis, 12. kuul 9,1 lööki minutis, 24. kuul 8,3 lööki minutis.

Uuring näitas kliiniliselt ja statistiliselt olulist esmaseks liittulemusnäitajaks olnud kardiovaskulaarse suremuse ja südamepuudulikkuse halvenemisest tuleneva hospitaliseerimise (riskitiheduse suhe: 0,82, 95% CI [0,75;0,90] – p<0,0001) suhtelise riski vähenemist 18% võrra, mis 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 surmajuhtudest (absoluutne risk vähenes 1,1%).

Ravi toime esmasele liittulemusnäitajale, selle komponentidele ja teisestele tulemusnäitajatele

	Ivabradiin (N=3241) n (%)	Platseebo (N=3264) n (%)	Riskitiheduste suhe [95% CI]	p-väärtus
Esmane liittulemusnäitaja	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Liittulemusnäitaja komponendid:				
- kardiovaskulaarne surm	449 (13,85)	491 (15,04)	0.91 [0,80; 1,03]	0,128
- südamepuudulikkuse halvenemisest tulenev hospitaliseerimine	514 (15,86)	672 (20,59)	0.74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Muud teisesed tulemusnäitajad:				
- surm mistahes põhjusel	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- surm südamepuudulikkuse 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 ≥ 75 lööki minutis (n=4150), täheldati esmases liittulemusnäitajas 24% suuremat langust (riskitiheduste suhe: 0,76, 95% CI [0,68;0,85] –

p<0,0001), samuti täheldati suuremat langust teisestes tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnenud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83, 95% CI [0,72;0,96] – p=0,0109) ja kardiovaskulaarses suremuses (ohu suhtarv: 0,83, 95% CI [0,71;0,97] – p=0,0166). Selles patsientide alagrupis on ivabradiini ohutusprofiil kooskõlas üldise populatsiooniga.

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

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

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

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 ööpäevas, 1…3-aastaste ja alla 40 kg kaaluvate 3…18-aastaste alagrupis 0,05 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ning 40 kg või rohkem kaaluvate 3…18-aastaste alagrupis 2,5 mg 2 korda ööpäevas. Annust kohandati sõltuvalt ravivastusest maksimaalsete annusteni vastavalt 0,2 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas, 0,3 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ja 15 mg 2 korda ööpäevas. Selles uuringus manustati ivabradiini suukaudse vedela ravimvormina või tabletina 2 korda ööpäevas. Avatud randomiseeritud 2-perioodilises ristuvuuringus 24 tervel vabatahtlikul tõestati, et nende kahe ravimvormi vahel puudus farmakokineetiline erinevus.
2…8-nädalase tiitrimisperioodi jooksul saavutati 69,9%-l patsientidest ivabradiinirühmas *vs* 12,2%-l platseeborühmas 20%-line südame löögisageduse langus ilma bradükardia tekketa (šansside suhe: E = 17,24, 95% CI [5,91; 50,30]).
Keskmised 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 ± 0,04 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas, 0,10 ± 0,04 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ja 4,1 ± 2,2 mg 2 korda ööpäevas.
Keskmine vasaku vatsakese väljutusfraktsioon suurenes 12. ravikuu lõpuks 31,8%-lt kuni 45,3%-ni ivabradiinirühmas versus 35,4%-lt kuni 42,3%-ni platseeborühmas. NYHA klass paranes 37,7%-l ivabradiinirühma patsientidel *versus* 25%-l platseeborühma patsientidel. Need paranemised ei olnud statistiliselt olulised. Ohutusprofiil ühe aasta jooksul oli sarnane kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsientidega.

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

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ivabradiini sisaldavate ravimitega läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ja koronaarhaiguse ravis.
Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ivabradiini sisaldavate ravimitega läbi viidud uuringute tulemused kroonilise südamepuudulikkuse ravis lastel vanuses 0…6 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ivabradiin metaboliseerub oksüdatsiooni teel maksas ja seedetraktis ainult 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% AUCst) ning efektiivne poolväärtusaeg on 11 tundi. Kogukliirens on ligikaudu 400 ml/min ning neerukliirens on ligikaudu 70 ml/min. Metaboliidid erituvad võrdsel hulgal väljaheite ja uriini kaudu. Muutumatul kujul eritatakse uriiniga ligikaudu 4% suukaudsest annusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakate (≥ 65 aastased) ja väga eakate (≥ 75 aastased) patsientide ning üldpopulatsiooni vahel ei ole leitud farmakokineetilisi erinevusi (AUC ja maksimaalne kontsentratsioon) (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju (kreatiniini kliirens vahemikus 15…60 ml/min) ivabradiini farmakokineetikale on minimaalne, vastavuses renaalse kliirensi vähese osaga (ligikaudu 20%) nii

ivabradiini kui ka tema peamise metaboliidi S 18982 eritumisel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus
Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skaalal kuni 7 palli) on ivabradiini ja selle peamise metaboliidi AUC umbes 20% suuremad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga inimestega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on andmeid järelduste tegemiseks liiga vähe. Raske maksakahjustusega haigete kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Lapsed
Ivabradiini farmakokineetiline profiil 6 kuu…18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanutega juhul kui on rakendatud vanusel ja kehakaalul põhinevat 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. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud ivabradiini toksilist toimet isaste ja emaste rottide fertiilsusele. Tiinete loomade ekspositsioon organogeneesi ajal terapeutilistele annustele lähedastes annustes tingis rottidel südamedefektidega loodete esinemissageduse suurenemise ning küülikutel vähesel arvul ektrodaktüüliaga looteid.
Koertel, kes said ivabradiini (annus 2, 7 või 24 mg/kg ööpäevas) ühe aasta jooksul, leiti pöörduvaid muutusi võrkkesta funktsioonis, samas ei olnud need seostatavad ühegi silma struktuuri kahjustusega. Andmed sobivad ivabradiini farmakoloogilise toimega, mis on seotud toimega hüperpolarisatsioon-aktiveeritud I_h voolu võrkkestas, mis on suures osas homoloogne südame erutustekkesüsteemi I_f vooluga.
Teistes pikaajalistes korduvtoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes kliiniliselt olulisi muutusi ei täheldatud.

Keskkonnariski hindamine

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Veevaba laktoos

Magneesiumstearaat (E470b)
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 4000
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium üksikannuseline perforeeritud blisterpakend, mis sisaldab 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 või 112x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

EU/1/17/1190/001
EU/1/17/1190/002
EU/1/17/1190/003
EU/1/17/1190/004
EU/1/17/1190/005
EU/1/17/1190/006
EU/1/17/1190/007

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

EU/1/17/1190/008
EU/1/17/1190/009
EU/1/17/1190/010
EU/1/17/1190/011
EU/1/17/1190/012
EU/1/17/1190/013
EU/1/17/1190/014

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. mai 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

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

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

WESSLING Hungary Kft.,
Anonymus u. 6., Budapest, 1045,
Ungari

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice
Poola

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivabradiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ivabradine Accord 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivabradiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivabradiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ivabradine Accord 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivabradiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Ivabradine Accord ja milleks seda kasutatakse

Ivabradine Accord on südameravim, mida kasutatakse:
- Sümptomaatilise stabiilse stenokardia (põhjustab rindkere valu) raviks täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus on 70 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kes ei talu või ei saa võtta südameravimeid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks. Seda kasutatakse ka kombinatsioonis beetablokaatoritega neil täiskasvanud patsientidel, 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.

<u>Teave stabiilse stenokardia kohta (sageli nimetatakse ka rinnaangiiniks):</u>
Stabiilne stenokardia on südamehaigus, mis tekib juhul, kui südamelihas ei saa piisavalt hapnikku. Kõige sagedasem stenokardia sümptom on valu või ebamugavustunne rindkeres.

<u>Teave kroonilise südamepuudulikkuse kohta:</u>
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.

<u>Kuidas Ivabradine Accord toimib?</u>
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 eluprognoosi.

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

Ivabradine Accord'i ei tohi kasutada
- kui te 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 (südame seisund, mida ravitakse);
- kui teil on südame rütmihäired („haige“ siinuse sündroom, sinuatriaalneblokaad, III astme atrioventrikulaarblokaad);
- kui teil on südamelihaseinfarkt;
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil on ebastabiilne rinnaangiin (stenokardia raske vorm, mille puhul rinnavalu tekib eriti sageli ja koormusel või ilma eelneva koormuseta);
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on viimasel ajal halvenenud;
- kui teie südame löögisagedust reguleerib kardiostimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksafunktsiooni häireid;
- kui te tarvitate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (näiteks ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikume (näiteks josamütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või suukaudne erütromütsiin) või HIV-infektsiooni raviks kasutatavaid preparaate (nagu nelfinaviir, ritonaviir) või nefasodooni (ravim, mida kasutatakse depressiooni ravis) või diltiaseem, verapamiil (kasutatakse kõrge vererõhu või stenokardia raviks);
- kui te olete lapsesaamise eas naine ning ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- kui te olete rase või üritate rasestuda;
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Ivabradine Accord’i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:
- kui teil on südame rütmihäired (ebaregulaarne südamerütm, palpitatsioonid, tugevnenud valu rinnus) või püsiv kodade virvendusarütmia (teatud tüüpi ebaregulaarne südametegevus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks,
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südametegevuse liigsest aeglustumisest),
- kui teil esinevad kodade virvenduse sümptomid (pulss on puhkeolekus ebatavaliselt kõrge (rohkem kui 110 lööki minutis) või ebaregulaarne ilma näilise 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 vererõhu ravis,
- kui teil on raske südamepuudulikkus või südamepuudulikkus koos kõrvalekalletega EKG-s, mida nimetatakse „Hisi kimbu sääre blokaadiks“,
- kui teil on krooniline silma võrkkesta haigus,
- kui teil on mõõduka raskusega maksahaigus,
- kui teil on raske neeruhaigus.

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

Lapsed ja noorukid
Seda ravimit ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Selles vanuserühmas on andmed ebapiisavad.

Muud ravimid ja Ivabradine Accord
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mingeid muid ravimeid.
Teavitage kindasti oma arsti, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sest sellisel juhul on vaja Ivabradine Accord’i annust korrigeerida või on vajalik jälgimine:
- flukonasool (seentevastane ravim)
- rifampitsiin (antibiootikum)
- barbituraadid (unehäirete või epilepsia raviks)
- fenütoiin (epilepsia raviks)

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

Ivabradine Accord koos toidu ja joogiga
Vältige Ivabradine Accord'i kasutamise ajal 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 Accord'i, kui te olete rase või planeerite lapse saamist (vt lõik "Ivabradine Accord'i ei tohi kasutada").
Kui te olete raseduse ajal võtnud Ivabradine Accord'i, pidage nõu oma arstiga.
Ärge kasutage Ivabradine Accord'i, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik „Ivabradine Accord'i ei tohi kasutada").
Ärge kasutage Ivabradine Accord'i imetamise ajal (vt lõik "Ivabradine Accord'i ei tohi kasutada"). Rääkige oma arstiga kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Ivabradine Accord'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada.

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

Ivabradine Accord sisaldab laktoosi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Ivabradine Accord'i kasutada

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

Ivabradine Accord'i tuleb võtta söögikordade ajal.

<u>Kui teil ravitakse stenokardiat</u>
Algannus ei tohi ületada ühte Ivabradine Accord'i 5 mg tabletti 2 korda ööpäevas. Kui teil siiski esinevad stenokardia sümptomid ja kui te talute annust 5 mg 2 korda ööpäevas hästi, võib annust suurendada.

Säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg 2 korda ööpäevas. Teie arst määrab teile õige annuse. Tavaline annus on 1 tablett hommikul ja 1 tablett õhtul. Mõnedel juhtudel (nt kui te olete 75-aastane või vanem), võib teie arst teile määrata pool annusest ehk pool 5 mg Ivabradine Accord'i tabletti (vastab 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

Kui teil ravitakse südamepuudulikkust
Tavaline soovitatav algannus on üks Ivabradine Accord 5 mg tablett kaks korda ööpäevas, vajadusel võib annust suurendada kuni ühe Ivabradine Accord 7,5 mg tabletini kaks korda ööpäevas. Teile sobiva annuse määrab raviarst. Tavaline annus on üks tablett hommikuti ja üks tablett õhtuti. Mõnel juhul (nt kui te olete 75-aastane või vanem) võib teie arst otsustada päevast annust ka poole võrra vähendada, ordineerides pool Ivabradine Accord 5 mg tabletti (vastav 2,5 mg ivabradiinile) hommikul ja pool 5 mg tabletti õhtul.

Kui te kasutate Ivabradine Accord'i rohkem, kui ette nähtud
Suur Ivabradine Accord'i annus võib tekitada teil õhupuudus- või väsimustunnet, sest teie südametöö muutub ülemäära aeglaseks. Selliste sümptomite tekkel pöörduge viivitamatult arsti poole.

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

Kui te lõpetate Ivabradine Accord'i võtmise
Kuna stenokardia ja kroonilise südamepuudulikkuse ravi on tavaliselt eluaegne, peaksite enne ravimi ärajätmist pidama nõu oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Selle ravimi kasutamisel 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 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 (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 (atriaalne fibrillatsioon), tajutavad südamelöögid bradükardia, ventrikulaarsed ekstrasüstolid, I astme atrioventrikulaarblokaad (QP-intervalli pikenemine EKS-s), kontrolli alt väljunud vererõhk, peavalu, pearinglus, hägustunud nägemine (ähmane nägemine).

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)
Südame pekslemine ja südame lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), Lihasspasmid, kusihappe kõrge tase veres, eosinofiilide (teatud tüüpi valgete vererakkude) liigne hulk ja suurenenud kreatiniini sisaldus veres (lihaskoe laguprodukt), nahalööve, angioödeem (nagu näo, keele- või kõrituse, 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 (II astme atrioventrikulaarblokaad, III astme atrioventrikulaarblokaad, „haige“ siinuse 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 teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ivabradine Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ivabradine Accord sisaldab
- Toimeaine on ivabradiin (hüdrokloriidina).

Ivabradine Accord 5 mg:

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

Ivabradine Accord 7,5 mg:

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

- Teised abiained on
  Tableti sisu: veevaba laktoos, magneesiumstearaat (E470b), eelželatiniseeritud maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid (E551);
  Tableti polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool (4000), talk (E553b), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Ivabradine Accord välja näeb ja pakendi sisu
Ivabradine Accord 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lõhevärvi, piklikud, poolitusjoonega mõlemal poolel, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „FK“ ja teisel küljel „2“.
Ivabradine Accord 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on lõhevärvi, kolmnurksed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „FK“ ja teisele küljele „1“.

Tabletid on saadaval alumiinium/alumiinium üksikannuselises perforeeritud blisterpakendis, mis

sisaldab 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1, 100x1 või 112x1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

või

WESSLING Hungary Kft.,
Anonymus u. 6., Budapest, 1045,
Ungari

või

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Infoleht on viimati uuendatud.

Muud teabeallikad

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