

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ivabradine JensonR 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 36,73 mg laktoosi (veevaba).

Ivabradine JensonR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 55,09 mg laktoosi (veevaba).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ivabradine JensonR 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ovaalsed poolitusjoonega kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid suurusega ligikaudu 7,9 mm × 4,15 mm, mille ühel küljel on pime trükk „I 5” ja teisel küljel „M”.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ivabradine JensonR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad ümmargused kaldservaga ja poolitusjoonega kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on ligikaudu 6,65 mm ning mille ühel küljel on pime trükk „I 7” ja teisel küljel „M”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi.

Ivabradiin on näidustatud kroonilise stabiilse stenokardia sümptomaatiliseks raviks koronaarhaigusega normaalse siinusrütmiga täiskasvanutel, kelle südamelöögisagedus on ≥ 70 lööki minutis.

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 südamelöögisagedus on ≥ 75 lööki

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 südame löögisageduse mõõtmise, EKG või ambulatoorse 24-tunni jälgimise andmete alusel.

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

Kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb 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 pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada isegi kuni madalaima annuseni 2,5 mg kaks korda ööpäevas (pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Pärast annuse vähendamist, tuleb südame löögisagedust jälgida (vt lõik 4.4). Kui hoolimata annuse vähendamisest südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada.

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

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

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

Patsientide erigrupid

Eakad

Üle 75-aastastel patsientidel on soovitatav kasutada väiksemat algannust (2,5 mg kaks korda ööpäevas st pool 5 mg tabletti kaks korda ööpäevas). Ravi käigus võib 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 abainete 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 kardistimulaatorist (stimulaatori poolt tekitatud südame löögisagedus)
- Ebastabiilne stenokardia
- III astme AV-blokaad
- Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibootikumid (klaritromütsiin, suukaudne erütromütsiin, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon (vt lõigud 4.5 ja 5.2)
- Kombinatsioon koos verapamiili või diltiaseemiga, mis on mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid südame löögisagedust vähendavate omadustega (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 tugevatoimelisi I klassi antiarütmikume.

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

Kui kodade virvendus tekib ravi ajal, tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet ivabradiinravi jätkamiseks.

Kroonilise südamepuudulikkusega patsiente, kellel on intraventrikulaarsed juhtehäired (Hisi kimbu vasaku sääre blokaad, Hisi 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

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 pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada, kui südame löögisagedus jääb endiselt alla 50 löögi minutis või bradükardiast tingitud sümptomid püsivad (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos kaltsiumikanali blokaatoritega

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

Krooniline südamepuudulikkus

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

Ajuinsult

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

Nägemisfunktsioon

Ivabradiin mõjutab reetina funktsiooni (vt lõik 5.1). Puudub tõestus ivabradiinravi toksilise toime kohta reetinale, kuid kauem kui ühe aasta kestva pikaajalise ravi mõju reetina funktsioonile ei ole

praegu veel teada. Kui tekib ootamatu nägemisfunktsiooni langus, tuleks kaaluda ivabradiini ärajätmist. Ettevaatlik tuleb olla *retinitis pigmentosa*'ga patsientide puhul.

Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Hüpotensiooniga patsiendid

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

Kodade virvendusarütmia (südame rütmihäiretega) patsiendid

Ei ole tõendeid, et ivabradiiniga ravitud patsientidel oleks suurenenud risk (ülemäärase) bradükardia tekkeks pärast 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 pikenemist, mis omakorda soodustab tõsiste arütmiate, eriti *Torsades de pointes* teket.

Hüpertensiivsed patsiendid, kes vajavad muutusi vererõhuras

SHIFT uuringu käigus kogesid tõusnud vererõhu episoodide rohkem ivabradiinravi saanud patsiendid (7,1%) kui platseebot saanud patsiendid (6,1%). Need episoodid ilmsesid kõige sagedamini kohe pärast seda, kui vererõhu ravi oli muudetud, olid üldjuhul mõõduvad 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 galaktoositalumatusega, nt laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga 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 südame-veresoonkonna ravimid (näiteks kinidiin, disopüramiid, bepridiil, sotalool, ibutiliid, amiodaroon).
- QT-intervalli pikendavad mitte-südame-veresoonkonna ravimid (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool, meflokviiin, halofantriin, pentamidiin, tsiapriid, intravenoosne erütromütsiin).

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

Ettevaatus teiste ravimitega koos kasutamisel

Kaaliumi väljutavad diureetikumid (tiasiiddiureetikumid ja lingudiureetikumid): hüpokaleemia võib suurendada arütmia tekkeriski. Kuna ivabradiin võib põhjustada bradükardiat, võib selle tagajärjel

tekkiv hüpokaleemia ja bradükardia kombinatsioon olla tõsiste arütmiate tekkimist soodustavaks faktoriks, seda eriti nii kongeniitalse 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 mõjusta teiste CYP3A4 substraatide (nõrkade, mõõdukate ja tugevate inhibiitorite) metabolismi ja plasmakontsentratsiooni. CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad mõjutavad seevastu kliiniliselt olulisel määral ivabradiini metabolismi ja farmakokineetikat ning tingivad koostoimeid. Ravimite koosmõju uuringud on näidanud, et CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ivabradiini plasmakontsentratsiooni ning indutseerijad vähendavad seda. Ivabradiini suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud riskiga ülemäärase bradükardia tekkeks (vt lõik 4.4).

Vastunäidustused samaaegseks kasutamiseks

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

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

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

Samaaegne kasutamine ettevaatusabinõusid rakendades

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

Muud koostoimed

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

Määrava tähtsusega III faasi kliinilistes uuringutes kasutati järgmisi ravimeid rutiinselt koos ivabradiiniga, ilma et oleks tekkinud ohutusprobleeme: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II antagonistid, beetablokaatorid, diureetikumid, aldosterooni blokeerivad

ained, lühi- ja pikatoimelised nitraadid, HMG CoA reduktaasi inhibiitorid, fibraadid, prootonpumba inhibiitorid, suukaudsed suhkurtõve ravimid, atsetüülsalitsüülhape ja teised trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid.

Lapsed

Koostoimeuuringuid on teostatud vaid täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Ivabradiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomadel tehtud reproduktsiooniuringutes on näidatud ivabradiini embrüotoksilisi ja teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada, mistõttu on ivabradiini kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Loomkatsetes on näidatud, et ivabradiin eritub rinnapiima, mistõttu 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 emas- ega 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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ivabradiini on uuritud ligikaudu 45 000 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 ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia
Ainevahetus-ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüperurikeemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu, üldjuhul esimesel ravikuul Pearinglus, võib olla seotud bradükardiaga

	Aeg-ajalt*	Sünkoop, võib olla seotud bradükardiaga
Silma kahjustused	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	
Väga harv	II astme AV-blokaad, III astme AV-blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom,	
Vaskulaarsed häired	Sage	Kontrolli alt väljunud vererõhk
	Aeg-ajalt*	Hüpotensioon, võib olla seotud bradükardiaga
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Iiveldus
		Kõhukinnisus
		Kõhulahtisus
		Kõhuvalu*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt*	Angioödeem
		Lööve
	Harv*	Erüteem
		Sügelus
		Urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihaskrambid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt*	Asteenia, võib olla seotud bradükardiaga Väsimus, võib olla seotud bradükardiaga
	Harv*	Halb enesetunne, võib olla seotud bradükardiaga
Uuringud	Aeg-ajalt	Kreatiniinisalduse suurenemine veres
		QT-intervalli pikenemine EKG-s

* Sagedus on arvatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimete spontaansete 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. 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 ilmnas raske bradükardia, mille puhul südame löögisagedus oli 40 lööki minutis või vähem.

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

Kõikide II/III faasi topeltpimedada kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja 40000 patsienti hõlmanud kliiniliste uuringute koondanalüüs näitas, et kodade virvendust esines 4,86%-l ivabradiinravi saanud patsientidel võrreldes 4,08%-ga kontrollgrupis, mis vastas riskitiheduste suhtele 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 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 taluvusega bradükardia korral võib kõne alla tulla sümptomaatiline ravi intravenoosselt manustavate beeta-agonistidega nagu isoprenaliin. Vajadusel võib rakendada ka ajutist elektrilist südame stimulatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Ivabradiin mõjutab ka reetina I_h voolu, mis on lähedane südame I_f vooluga. I_h osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides 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 ööpäevas viitab platooeffekti tendentsile, mis ühtib ka raske bradükardia riski vähenemisega südame löögisageduse juures alla 40 löögi minutis (vt lõik 4.8).

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

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

- kliinilistes elektrofüsioloogiauuringutes ei mõjutanud ivabradiin atrioventrikulaarseid ega 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 stenokardia- ja isheemiavastast toimet uuriti viies topeltpimedas randomiseeritud uuringus (kolmes uuringus võrreldi ivabradiini platseeboga, ühes uuringus atenolooliga ja ühes amlodipiiniga). Uuringutesse oli haaratud kokku 4111 kroonilise stabiilse stenokardiaga patsienti, kellest 2617 oli randomiseeritud ivabradiini saavatesse gruppidesse.

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

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

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

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

Ivabradiini efektiivsus säilis täielikult 3- või 4-kuulise raviperioodiga efektiivsusuuringutes. Farmakoloogilise tolerantsuse (toime kadumise) kujunemist ravi käigus ega tagasilöögi fenomeni teket ravi järsul katkestamisel ei leitud. Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastased toimed on seotud annusest sõltuva südame löögisageduse vähenemisega ja 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 baasravigil oleval patsiendil, kellest 86,9% said ravi beetablokaatoritega. Peamiseks efektiivsuse kombineeritud kriteeriumiks oli kardiovaskulaarne suremus ja hospitaliseerimine kas ägeda müokardiinfarkti tõttu või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tekke või halvenemise tõttu. Uuringu käigus ei täheldatud erinevust esmases kombineeritud tulemusnäitajas, võrreldes ivabradiinigrupi patsiente 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 (75-aastastel ja vanematel 5 mg 2 korda ööpäevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg 2 korda ööpäevas). Peamiseks efektiivsuse kriteeriumiks oli kardiovaskulaarse suremuse ja mittefataalse müokardiinfarkti liittulemusnäitaja. Uuring ei näidanud erinevust esmase liittulemusnäitaja määras ivabradiinrühmas võrreldes platseeborühmaga (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,08; p = 0,197).

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

Mahukas mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga tulemusuuring SHIFT viidi läbi 6505-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli stabiilne II...IV funktsionaalse NYHA klassi krooniline südamepuudulikkus (≥ 4 nädala) koos vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga (LVEF $\leq 35\%$) ja südame löögisagedus puhkeolekus ≥ 70 lööki minutis.

Patsiendid said standardravi, sealhulgas beetablokaatoreid (89%), AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas. Jälgimisaja mediaan oli 22,9 kuud. 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 (riskitiheduste 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 teistele 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 suuremus	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 esimes tulemusnäitajas täheldati järjepidevalt sõltumata soost, NYHA funktsionaalsest klassist, isheemilisest või mitte-isheemilisest südamepuudulikkuse etioloogiast ja diabeedi või hüpertensiooni esinemisest anamneesis.

Patsientide alagrupis, kelle südamelöögisagedus oli ≥ 75 lööki minutis (n = 4150), täheldati esimes liittulemusnäitajas 24% suuremat langust (riskitiheduste suhe: 0,76; 95% CI [0,68;0,85]; p < 0,0001), samuti täheldati suuremat langust teistes tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnenud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83; 95% CI [0,72;0,96]; p = 0,0109) ja kardiovaskulaarses suuremuses (riskitiheduste suhe: 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 südamelöögisagedus oli ≥ 75 lööki minutis ja kes said ravi beetablokaatorite soovitusliku annusega, ei täheldatud statistiliselt olulist kasu esmasele liittulemusnäitajale (riskitiheduste suhe suhtarv: 0,97; 95% CI [0,74;1,28]) ja muudele teistele tulemusnäitajatele, sealhulgas südamepuudulikkusest tulenevale hospitaliseerimisele (riskitiheduste suhe: 0,79; 95% CI [0,56;1,10]) ja südamepuudulikkuse tagajärjel tekkinud surmale (riskitiheduste suhe: 0,69; 95% CI [0,31;1,53]).

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

Lapsed

116-l kroonilise südamepuudulikkusega ja dilatatiivse kardiomiopaatia optimaalset foonravi saaval lapsel (17 last vanuses 6...12 kuud, 36 last vanuses 1...3 aastat ning 63 last vanuses 3...18 aastat) viidi läbi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring. 74 patsienti said ivabradiini (suhe 2:1). Algannus oli 6...12 kuu vanuste alagrupis 0,02 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas, 1...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]).

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine ja biosaadavus

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Ivabradiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 2 tundi (70...75% AUC-st) ning efektiivne poolväärtusaeg on 11 tundi. Kogukliirens on ligikaudu 400 ml/min ning neerukliirens on ligikaudu

70 ml/min. Metaboliidid erituvad võrdsel hulgal väljaheite ja uriini kaudu. Muutumatul kujul ekskriteeritakse ligikaudu 4% suukaudsest annusest.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

- Eakad: eakate (≥ 65 aastat) ja väga eakate (≥ 75 aastat) patsientide ning üldpopulatsiooni vahel ei ole leitud farmakokineetilisi erinevusi (AUC ja C_{max}) (vt lõik 4.2).
- Neerukahjustus: neerukahjustuse mõju (kreatiniini kliirens vahemikus 15...60 ml/min) ivabradiini farmakokineetikale on minimaalne, vastavuses renaalse kliirensi vähese osaga (ligikaudu 20%) nii ivabradiini kui ka tema peamise metaboliidi S 18982 eritumisel (vt lõik 4.2).
- Maksakahjustus: kerge maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skaalal kuni 7 palli) on ivabradiini ja selle peamise metaboliidi AUC ligikaudu 20% suuremad võrreldes normaalse maksafunktsiooniga inimestega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel on andmeid järelduste tegemiseks liiga vähe. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.3).
- Lapsed: ivabradiini farmakokineetiline profiil 6 kuu kuni 18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanutega juhul, kui on rakendatud vanusel ja kehakaalul 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 ööpäevas. Suuremates annustes ei ole südame löögisageduse vähenemine enam proportsionaalne ivabradiini plasmakontsentratsiooniga ning kaldub platoo saavutamisele. Suurenenud ekspositsioon ivabradiinile, mis võib tekkida juhul, kui samaaegselt tarvitatakse tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid, võib põhjustada ülemäärase südame löögisageduse languse. Sama risk eksisteerib ka ivabradiini kasutamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, kuigi väiksemal määral (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5). Ivabradiini farmakokineetika/farmakodünaamika suhe 6 kuu...18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanud patsientide farmakokineetika/farmakodünaamika suhtega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud ivabradiini toksilist toimet isaste ja emaste hiirte fertiilsusele. Tiinete loomade ekspositsioon organogeneesi ajal terapeutilistele annustele lähedastes annustes tingis rottidel südamedefektidega loodete esinemissageduse suurenemise ning küülikutel vähesel arvul ektrodaktüüliaga looteid. Koertel, kes said ivabradiini (annuses 2, 7 või 24 mg/kg/ööpäevas) ühe aasta jooksul, leiti pöörduvad reetina 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 reetinas, 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
Maltodekstriin
Mikrokristalliline tselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerkate

Hüpromelloos
Titaandioksiid
Makrogool 400
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pudelid: pärast esmast avamist kasutada 6 kuu jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Külmvormitud blisterpakendid (OPA/Alu/PVC), mis sisaldavad 14, 28, 56, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti. Külmvormitud perforeeritud üksikannustega blisterpakendid (OPA/Alu/PVC), mis sisaldavad 14 × 1 ja 56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/Aclar-Alu blisterpakendid, mis sisaldavad 14, 28, 56, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti. PVC/Aclar-Alu perforeeritud üksikannustega blisterpakendid, mis sisaldavad 14 × 1 ja 56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel alumiiniumist induktsoontihendi ning tupsu ja desikandiga läbipaistmatu polüpropüleenist keeratava korgiga, mis sisaldab 56, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Jenson R+ Limited
Fishleigh Court
Fishleigh Road
Barnstaple
Devon Ühendkuningriik EX31 3UD

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1145/001
EU/1/16/1145/002
EU/1/16/1145/003
EU/1/16/1145/004
EU/1/16/1145/005
EU/1/16/1145/006
EU/1/16/1145/007
EU/1/16/1145/008
EU/1/16/1145/009
EU/1/16/1145/010
EU/1/16/1145/011
EU/1/16/1145/012
EU/1/16/1145/013
EU/1/16/1145/014
EU/1/16/1145/015
EU/1/16/1145/016
EU/1/16/1145/017
EU/1/16/1145/018
EU/1/16/1145/019
EU/1/16/1145/020
EU/1/16/1145/021
EU/1/16/1145/022
EU/1/16/1145/023
EU/1/16/1145/024
EU/1/16/1145/025
EU/1/16/1145/026
EU/1/16/1145/027
EU/1/16/1145/028
EU/1/16/1145/029
EU/1/16/1145/030
EU/1/16/1145/031
EU/1/16/1145/032
EU/1/16/1145/033
EU/1/16/1145/034

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

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

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

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

McDermott Laboratories Limited
t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1
H-2900 Komárom
Ungari

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa 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

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{KARP/PUDELI SILT}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine JensonR 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ivabradinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Blisterpakend

14 õhukese polümeerikattega tabletti

14 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pudel: Pärast esmast avamist kasutada 6 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Jenson R+ Limited
Fishleigh Court
Fishleigh Road
Barnstaple
Devon
Ühendkuningriik EX31 3UD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1145/001
EU/1/16/1145/002
EU/1/16/1145/003
EU/1/16/1145/004
EU/1/16/1145/005
EU/1/16/1145/006
EU/1/16/1145/007
EU/1/16/1145/008
EU/1/16/1145/009
EU/1/16/1145/010
EU/1/16/1145/011
EU/1/16/1145/012
EU/1/16/1145/013
EU/1/16/1145/014
EU/1/16/1145/015
EU/1/16/1145/016
EU/1/16/1145/017

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ivabradine JensonR 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Kohandatav ainult välispakendile:

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Kohandatav ainult välispakendile:

PC:

SN:

NN:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine JensonR 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ivabradinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Jenson R+ Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E → T → K → N → R → L → P

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{KARP/PUDELI SILT}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine JensonR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ivabradinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Bisterpakend

14 õhukese polümeerikattega tabletti

14 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti

Pudel

56 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pudel: Pärast esmast avamist kasutada 6 kuu jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Jenson R+ Limited
Fishleigh Court
Fishleigh Road
Barnstaple
Devon
Ühendkuningriik EX31 3UD

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1145/018
EU/1/16/1145/019
EU/1/16/1145/020
EU/1/16/1145/021
EU/1/16/1145/022
EU/1/16/1145/023
EU/1/16/1145/024
EU/1/16/1145/025
EU/1/16/1145/026
EU/1/16/1145/027
EU/1/16/1145/028
EU/1/16/1145/029
EU/1/16/1145/030
EU/1/16/1145/031
EU/1/16/1145/032
EU/1/16/1145/033
EU/1/16/1145/034

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ivabradine JensonR 7,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Kohandatav ainult välispakendile:

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Kohandatav ainult välispakendile:

PC:

SN:

NN:

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivabradine JensonR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ivabradinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Jenson R+ Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E → T → K → N → R → L → P

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ivabradine JensonR 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ivabradiin (*ivabradinum*)

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

1. Mis ravim on Ivabradine JensonR ja milleks seda kasutatakse

Ivabradine JensonR (ivabradiin) on südameravim, mida kasutatakse:

- Sümptomaatilise stabiilse stenokardia (põhjustab rindkere valu) raviks täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus on 70 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kes ei talu või ei saa võtta südameravimeid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks. Seda kasutatakse ka kombinatsioonis beetablokaatoritega neil täiskasvanud patsientidel, kellel beetablokaatorite kasutamisega ei saada vererõhku kontrolli alla.
- 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 südamelihasele 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 Ivabradine JensonR toimib?

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

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

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

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i

- kui te olete ivabradiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie rahuoleku südame löögisagedus enne ravi alustamist on liiga madal (alla 70 löögi minutis);
- kui teil on kardiogeenne šokk (haiglas ravitav raske kardiaalset seisund);
- kui teil on südame rütmihäired;
- kui teil on südamelihaseinfarkt;
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil on ebastabiilne stenokardia (raske stenokardia vorm, mille puhul rinnavalu tekib eriti sageli koos või ilma eelneva koormuseta);
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on viimasel ajal halvenenud;
- kui teie südame löögisagedust reguleerib kardistimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksafunktsiooni häireid;
- kui te tarvitate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (näiteks ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibootikume (näiteks josamütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või suukaudne erütromütsiin) või HIV-infektsiooni raviks kasutatavaid preparaate (nagu nelfinaviir, ritonaviir) või nefasodooni (ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks) või diltiaseemi, verapamiili (kasutatakse kõrge vererõhu või stenokardia raviks);
- kui te 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 Ivabradine JensonR'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 südamegevus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks,
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südamegevuse 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 (kõrgenenud vererõhku alandav) 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 Ivabradine JensonR'i kasutamist või ravimi kasutamise ajal.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Ivabradine JensonR

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 JensonR'i annust korrigeerida või rakendada täpsemat jälgimist:

- flukonasool (seentevastane ravim),
- rifampitsiin (antibiootikum),
- barbituraadid (unehäirete või epilepsia raviks),
- fenütoiin (epilepsia raviks),
- *Hypericum perforatum* ehk naistepunaürt (depressiooni raviks kasutatav ravimtaim),
- QT intervalli pikendavad ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või teiste seisundite ravis, näiteks:
 - kinidiin, disopüramiid, ibutiliid, sotalool, amiodaroon (rütmihäirete raviks),
 - bepridiil (stenokardia raviks),
 - teatud tüüpi ärevusevastased ning skisofreenia ja teiste psühhootiliste häirete ravis kasutatavad preparaadid (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool),
 - malaariavastased ravimid (näiteks meflokviiin 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 JensonR koos toidu ja joogiga

Vältige Ivabradine JensonR'i kasutamise ajal greibimähla joomist.

Rasedus ja imetamine

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

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

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt "Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i").

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i imetamise ajal (vt "Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i").

Rääkige oma arstiga, kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Ivabradine JensonR'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Ivabradine JensonR sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Ivabradine JensonR'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 JensonR'i tuleb võtta söögikordade ajal.

Kui teil ravitakse stabiilset stenokardiat

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

Kui teil ravitakse südamepuudulikkust

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

Kui te kasutate Ivabradine JensonR'i rohkem kui ette nähtud

Suur Ivabradine JensonR'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 JensonR'i kasutada

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

Tablettide blisterpakendile trükitud kalender peaks teil aitama meeles pidada viimast Ivabradine JensonR tableti võtmise korda.

Kui te lõpetate Ivabradine JensonR'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 JensonR'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 esineda rohkem kui ühel inimesel 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 esineda kuni ühel inimesel 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 esineda rohkem kui ühel inimesel 10 st):

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

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100 st):

Palpitatsioonid ja südame lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), lihaskrambid, muutused laborianalüüsides: kusi- ja vere happesuse kõrge tase veres, eosinofiilide (teatud tüüpi valged vererakud) liigne hulk ja suurenenud kreatiniini sisaldus veres (lihaste lagunemisel tekkiv ühend), nahalööve, angioödeem (nagu näo, keele- või kõriturse, hingamis- või neelamisraskused), madal vererõhk, minestamine, väsimusetunne, nõrkusetunne, kõrvalekalded EKG-s, topeltnägemine, halvenenud nägemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000 st):

Urtikaaria, sügelus, nahapunetus, halb enesetunne.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000 st):

Ebaregulaarne südamerütm.

Kõrvaltoimetest teavitamine

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

5. Kuidas Ivabradine JensonR'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelites ravimeid kasutage 6 kuu jooksul pärast esmast avamist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ivabradine JensonR sisaldab

- Toimeaine on ivabradiin (vesinikkloriidina). Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina).
- Abiained on tableti sisus: veevaba laktoos, magneesiumstearaat, maltodekstriin, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja hüdroksüpropüültselluloos, ning tableti kattes: hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool, polüsorbaat 80, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Ivabradine JensonR välja näeb ja pakendi sisu

Ivabradine JensonR 5 mg tabletid on roosad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ning ühel küljel pimetrukk „I 5” ja teisel küljel „M”.

Ivabradine JensonR on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 14 × 1, 28, 56, 56 × 1, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendid, mis sisaldavad 14 × 1 või 56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti, on saadaval üksikannusega blisterpakenditena.

Ivabradine JensonR on saadaval ka keeratava korgi ja desikandiga pudelites, mis sisaldavad 56, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti. Ärge sööge desikanti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Jenson R+ Limited
Fishleigh Court
Fishleigh Road
Barnstaple
Devon ,
Ühendkuningriik EX31 3UD

Tootjad

McDermott Laboratories Limited
t/a Gerard Laboratories
35-36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
2900 Komárom
Ungari

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46923

Κόπος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ivabradine JensonR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ivabradiin (*ivabradinum*)

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

1. Mis ravim on Ivabradine JensonR ja milleks seda kasutatakse

Ivabradine JensonR (ivabradiin) on südameravim, mida kasutatakse:

- Sümptomaatilise stabiilse stenokardia (põhjustab rindkere valu) raviks täiskasvanutel, kelle südame löögisagedus on 70 lööki minutis või rohkem. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kes ei talu või ei saa võtta südameravimeid, mida nimetatakse beetablokaatoriteks. Seda kasutatakse ka kombinatsioonis beetablokaatoritega neil täiskasvanud patsientidel, kellel beetablokaatorite kasutamisega ei saada vererõhku kontrolli alla.
- 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 südamelihasele 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 Ivabradine JensonR toimib?

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

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

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

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i

- kui te olete ivabradiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie rahuoleku südame löögisagedus enne ravi alustamist on liiga madal (alla 70 löögi minutis);
- kui teil on kardiogeenne šokk (haiglas ravitav raske kardiaalset seisund);
- kui teil on südame rütmihäired;
- kui teil on südamelihaseinfarkt;
- kui teil on väga madal vererõhk;
- kui teil on ebastabiilne stenokardia (raske stenokardia vorm, mille puhul rinnavalu tekib eriti sageli koos või ilma eelneva koormuseta);
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on viimasel ajal halvenenud;
- kui teie südame löögisagedust reguleerib kardistimulaator;
- kui teil on tõsiseid maksafunktsiooni häireid;
- kui te tarvitate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid (näiteks ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibootikume (näiteks josamütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin või suukaudne erütromütsiin) või HIV-infektsiooni raviks kasutatavaid preparaate (nagu nelfinaviir, ritonaviir) või nefasodooni (ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks) või diltiaseemi, verapamiili (kasutatakse kõrge vererõhu või stenokardia raviks);
- kui te 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 Ivabradine JensonR'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 südamegevus) või kõrvalekalded EKG-s, mida nimetatakse pikenenud QT-sündroomiks,
- kui teil on sellised sümptomid nagu väsimus, pearinglus ning hingamisraskused (need sümptomid võivad olla tingitud südamegevuse 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 (kõrgenenud vererõhku alandav) 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 Ivabradine JensonR'i kasutamist või ravimi kasutamise ajal.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Ivabradine JensonR

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 JensonR'i annust korrigeerida või rakendada täpsemat jälgimist:

- flukonasool (seentevastane ravim),
- rifampitsiin (antibiootikum),
- barbituraadid (unehäirete või epilepsia raviks),
- fenütoiin (epilepsia raviks),
- *Hypericum perforatum* ehk naistepunaürt (depressiooni raviks kasutatav ravimtaim)
- QT intervalli pikendavad ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete või teiste seisundite ravis, näiteks:
 - kinidiin, disopüramiid, ibutiliid, sotalool, amiodaroon (rütmihäirete raviks);
 - bepridiil (stenokardia raviks);
 - teatud tüüpi ärevusevastased ning skisofreenia ja teiste psühhootiliste häirete ravis kasutatavad preparaadid (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool);
 - malaariavastased ravimid (näiteks meflokviiin 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 JensonR koos toidu ja joogiga

Vältige Ivabradine JensonR'i kasutamise ajal greibimähla joomist.

Rasedus ja imetamine

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

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

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i, kui te olete viljastumisvõimeline, kuid ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt "Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i").

Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i imetamise ajal (vt "Ärge kasutage Ivabradine JensonR'i").

Rääkige oma arstiga, kui te imetate või plaanite imetada last, kuna Ivabradine JensonR'i kasutamise ajal tuleb imetamine katkestada. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Ivabradine JensonR sisaldab laktoosi

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

3. Kuidas Ivabradine JensonR'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 JensonR'i tuleb võtta söögikordade ajal.

Kui teil ravitakse stabiilset stenokardiat

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

Kui teil ravitakse südamepuudulikkust

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

Kui te kasutate Ivabradine JensonR'i rohkem kui ette nähtud

Suur Ivabradine JensonR'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 JensonR'i kasutada

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

Tablettide blisterpakendile trükitud kalender peaks teil aitama meeles pidada viimast Ivabradine JensonR tableti võtmise korda.

Kui te lõpetate Ivabradine JensonR'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 JensonR'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 esineda rohkem kui ühel inimesel 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 esineda kuni ühel inimesel 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 esineda rohkem kui ühel inimesel 10 st):

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

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100 st):

Palpitatsioonid ja südame lisalöögid, iiveldus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu, peapööritus (vertiigo), hingamisraskused (hingeldus), lihaskrambid, muutused laborianalüüsides: kusiuhappe kõrge tase veres, eosinofiilide (teatud tüüpi valged vererakud) liigne hulk ja suurenenud kreatiniini sisaldus veres (lihaste lagunemisel tekkiv ühend), nahalööve, angioödeem (nagu näo, keele- või kõriturse, hingamis- või neelamisraskused), madal vererõhk, minestamine, väsimusetunne, nõrkusetunne, kõrvalekalded EKG-s, topeltnägemine, halvenenud nägemine.

Harv (võib esineda kuni ühel inimesel 1000 st):

Urtikaaria, sügelus, nahapunetus, halb enesetunne.

Väga harv (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000 st):

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 lisa](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ivabradine JensonR'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pudelites ravimeid kasutage 6 kuu jooksul pärast esmast avamist.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ivabradine JensonR sisaldab

- Toimeaine on ivabradiin (vesinikkloriidina). Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vesinikkloriidina).
- Abiained on tableti sisus: veevaba laktoos, magneesiumstearaat, maltodekstriin, mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid ja hüdroksüpropüültselluloos, ning tableti kattes: hüpromelloos, titaandioksiid, makrogool, polüsorbaat 80, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Ivabradine JensonR välja näeb ja pakendi sisu

Ivabradine JensonR 7,5 mg tabletid on roosad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukk „I 7” ja teisel küljel „M”.

Ivabradine JensonR on saadaval blisterpakendites, mis sisaldavad 14, 14 × 1, 28, 56, 56 × 1, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendid, mis sisaldavad 14 × 1 või 56 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti, on saadaval üksikannusega blisterpakenditena.

Ivabradine JensonR on saadaval ka keeratava korgi ja desikandiga pudelites, mis sisaldavad 56, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti. Ärge sööge desikanti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Jenson R+ Limited
Fishleigh Court
Fishleigh Road
Barnstaple
Devon
Ühendkuningriik EX31 3UD

Tootjad

McDermott Laboratories Limited
t/a Gerard Laboratories
35-36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Iirimaa

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
2900 Komárom
Ungari

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Jungtinė Karalystė)

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Ühendkuningriik)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Generics [UK] Ltd.
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Ísland

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46923

Κόπος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(Lielbritānija)

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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