

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brediwal, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Brediwal, 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Brediwal 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (oksalaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 70,965 mg laktoosi.

Brediwal 7,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (oksalaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 106,449 mg laktoosi.

INN. *Ivabradinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Brediwal 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Kollast värvi, ümmargused (6,0 mm), õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk '5' ja teisel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Brediwal 7,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Oranžikas-kollast värvi, ümmargused (6,5 mm), kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk '7.5'.

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 NYHA II...IV klassi kroonilise südamepuudulikkuse, millega kaasneb süstoolne düsfunktsioon, raviks siinusrütmiga patsientidele, kelle südame löögisagedus minutis on ≥ 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

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

Stabiilse stenokardia sümptomaatiline ravi

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

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

Kui stenokardia sümptomid ei parane kolme kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb ivabradiin-ravi katkestada.

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

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

Kroonilise südamepuudulikkuse ravi

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Ivabradiini ohutust ja efektiivsust kroonilise südamepuudulikkuse ravis alla 18-aastastel lastel ei ole 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 toimeainete 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 hüpertensioon (< 90/50 mm Hg);
- Raske maksapuudulikkus;
- Siinussõlme nõrkuse sündroom;
- Sinuatriaalne blokaad;
- Ebastabiilne või äge südamepuudulikkus;
- Sõltuvus kardiosümulaatorist (stimulaatori poolt tekitatud südame löögisagedus);
- Ebastabiilne stenokardia;
- III astme AV-blokaad;
- Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon (vt lõigud 4.5 ja 5.2);
- Kombinatsioon koos verapamiili või diltiaseemiga, mis on mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid, millel on südame löögisagedust vähendavad omadused (vt lõik 4.5);
- Rasedus, imetamine ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Toime puudumine kliinilistele tulemusnäitajatele sümptomaatilise kroonilise stenokardiaga patsientidel

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

Südame löögisageduse mõõtmine

Arvestades, et südame löögisagedus võib aja jooksul märkimisväärselt kõikuda, tuleb puhkeolekus südame löögisageduse kindlaks tegemiseks enne ivabradiinravi alustamist või annuse tiitrimist juba ivabradiinravi saavatel patsientidel kaaluda seeriaviisilist südame löögisageduse mõõtmist, EKG teostamist või ambulatoorset jälgimist 24 tunni jooksul. See kehtib ka patsientide kohta, kellel on madal südame löögisagedus, eriti kui südamerütm langeb alla 50 löögi minutis või pärast annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Südame rütmihäired

Ivabradiin ei 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 peaks kuuluma ka EKG monitooring kliinilisel näidustusel (nt stenokardia süvenemisel, palpitatsioonide või ebaregulaarse pulsi korral).

Patsiente tuleb teavitada kodade virvenduse nähtudest ja sümptomitest ning soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui need ilmnevad.

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

Kroonilise südamepuudulikkusega patsiente, kellel on intraventrikulaarsed juhtehäired (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 näiteks pearinglus, väsimus või hüpotensioon, tuleb ravimi annust vähendada või ravi lõpetada, kui südame löögisagedus jääb endiselt alla 50 löögi minutis või bradükardiast tingitud sümptomid püsivad (vt lõik 4.2).

Kasutamine koos kaltsiumikanali blokaatoritega

Ivabradiini manustamine koos südame löögisagedust vähendavate kaltsiumikanali blokaatoritega (nagu verapamiil ja diltiaseem) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Ivabradiini manustamisel koos nitropreparaatide ja dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega nagu amlodipiin ei ole ohutusprobleeme ilmnenud. Ivabradiini ja dihidropüridiini tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite koosmanustamise suuremat efektiivsust 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 reetina funktsiooni (vt lõik 5.1). Puudub tõestus pikaajalise ivabradiinravi toksilise toime kohta reetinas. 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 virvendusarütmiga (südame rütmihäiretega) patsiendid

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

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

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

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

Hüpertensiivsed patsiendid, kes vajavad muutusi vererõhuravis

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

Brediwal sisaldab laktoosi ja naatriumi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised toimed

Kooskasutamine ei ole soovitatav

QT-intervalli pikendavate ravimitega

- QT-intervalli pikendavad südameravimid (näiteks kinidiin, disopüramiid, bepridiil, sotalool, ibutiliid, amiodaroon).

- QT-intervalli pikendavad mittekardioloogilised ravimid (näiteks pimosiid, ziprasidoon, sertindool, meflokviin, halofantriin, pentamidiin, tsisapriid, intravenoosne erütromütsiin).

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

Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel

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

Farmakokineetilised koostoimed

Tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradiin metaboliseerub vaid CYP3A4 kaudu ning on selle tsütokroomi väga nõrk inhibiitor. Ivabradiini kasutamine ei mõjuta teiste CYP3A4 substraatide (nõrkade, mõõdukate ja tugevate inhibiitorite) metabolismi ja plasmakontsentratsiooni. CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad

mõjutavad seevastu kliiniliselt olulisel määral ivabradiini metabolismi ja farmakokineetikat ning tingivad koostoimeid. Ravimite koosmõju uuringud on näidanud, et CYP3A4 inhibiitorid suurendavad ivabradiini plasmakontsentratsiooni ning indutseerijad vähendavad seda. Ivabradiini suurenenud plasmakontsentratsioon võib olla seotud riskiga ülemäärase bradükardia tekkeks (vt lõik 4.4).

Vastunäidustused samaaegseks kasutamiseks

Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom CYP3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, erütromütsiin *per os*, josamütsiin, telitromütsiin), HIV proteaasi inhibiitorid (nelfinaviir, ritonaviir) ja nefasodoon (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 ilmnenu kliiniliselt olulist toimet ivabradiini farmakokineetikale ja farmakodünaamikale järgmiste ravimite puhul: prootonpumba inhibiitorid (omeprasool, lansoprasool), sildenafil, HMG CoA reduktaasi inhibiitorid (simvastatiin), dihidropüridiinrea kaltsiumikanali blokaatorid (amlodipiin, latsidipiin), digoksiin ja varfariin. Peale selle ei olnud ivabradiinil kliiniliselt olulist toimet ka simvastatiini, amlodipiini ja latsidipiini farmakokineetikale, digoksiini ja varfariini farmakokineetikale ja farmakodünaamikale ja aspiriini farmakodünaamikale.

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

Lapsed

Koostoimeuuringud 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.

Loomkatsed on näidanud reproduktiivset toksilisust. Need katsed on näidanud ivabradiini embrüotoksilisi ja teratogeenseid toimeid (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seetõttu on ivabradiini kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

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

Ivabradiinravi vajavad naised peavad lõpetama imetamise ning valima oma lapsele teise toitmisviisi.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Ivabradiin ei mõjuta masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ivabradiini on uuritud ligikaudu 45000 osalejat hõlmavates kliinilistes uuringutes.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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
		Peeringlus, võib olla seotud bradükardiaga
	Aeg-ajalt*	Sünkoop, võib olla seotud bradükardiaga
Silma kahjustused	Väga sage	Helendav nägemisfenomen (fosfeenid)
	Sage	Nägemise hägustumine
	Aeg-ajalt*	Diploopia Nägemiskahjustus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Peapööritus
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
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	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 ilmnes raske bradükardia, mille puhul südame löögisagedus oli 40 lööki minutis või vähem.

SIGNIFY uuringus täheldati kodade virvendust 5,3%-l ivabradiinravi saanud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas. Kõikide II/III faasi topeltpimedade kontrollgrupiga vähemalt 3 kuud kestnud ja 40 000 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee 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 beetaagonistidega nagu näiteks isoprenaliin. Vajadusel võib rakendada ka ajutist elektrilist südame stimulatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

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

Ivabradiin mõjutab ka *retina* I_h voolu, mis on lähedane südame I_f vooluga. I_h osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides *retina* vastust eredatele valgusimpulssidele. I_h osaline pärssimine ivabradiini poolt põhjustab häireid esilekutsuvates olukordades (näiteks järsk heleduse muutus) aeg-ajalt 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 ülejuhteagaseid ega korrigeeritud QT-intervalli pikkust;

- vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidel (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) vahemikus 30 kuni 45%), ei põhjustanud ivabradiin LVEF-i vähenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastast toimet uuriti viies topeltpimedas randomiseeritud uuringus (kolmes uuringus võrreldi ivabradiini platseeboga, ühes uuringus atenooliga ja ühes amlodipiiniga). Uuringutesse oli haaratud kokku 4111 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 atenooliga: 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 kaks korda ööpäevas. Antud uuringus tõestati ka ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastane toime üle 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Toime, mis saadi 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini manustamisel kaks korda ööpäevas, oli eri uuringutes sarnane koormustesti parameetrite osas (koormustaluvuse kogukestus, aeg koormust limiteerivate stenokardiasümptomite tekkeni, aeg stenokardia alguseni ja aeg 1–mm suuruse ST-depressiooni tekkeks) ning tähendas arvuliselt stenokardiahoogude ligi 70% vähenemist. Ivabradiini annustamine kaks korda ööpäevas tagas ühetaolise raviefekti 24 tunni vältel.

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

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

1277 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ilmnnes statistiliselt oluline lisatoime (defineeritud vähemalt 3 stenokardiahoovähenemisena nädalas ja/või aja pikenedesena 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 ilmnunud lisatoimet koormustaluvustesti parameetrite teisestele tulemusnäitajatele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril, kuid selline lisatoime ilmnnes 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 baasravitel oleval patsiendil, kellest 86,9% said ravi beetablokaatoritega. Peamiseks efektiivsuse kombineeritud kriteeriumiks oli kardiovaskulaarne suremus ja hospitaliseerimine kas ägeda müokardiinfarkti tõttu või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tekke või halvenemise tõttu. Uuringu käigus ei täheldatud erinevust esmases kombineeritud tulemusnäitajas, võrreldes ivabradiinigrupi patsiente platseebogrupiga (suhteline risk ivabradiin: platseebo 1,00; p=0,945).

Uuringujärgse 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. Keskmise jälgimisaeg oli 22,9 kuud. Ivabradiinravi seostati keskmise südame löögisageduse vähenemisega 15 löögi võrra minutis; algväärtus oli 80 lööki minutis. Erinevus südame löögisageduses ivabradiini ja platseebo grupis oli 28. päeval 10,8 lööki minutis, 12. kuul 9,1 lööki minutis, 24. kuul 8,3 lööki minutis.

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

Ravi toime esmasele liittulemusnäitajale, selle komponentidele ja teistele tulemusnäitajatele

	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 suremus	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 (0,80; 1,03)	0,128
- südamepuudulikkuse halvenemisest tulenev hospitaliseerimine	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 (0,66; 0,83)	<0,0001
Muud teiseseid tulemusnäitajad: surm mistahes põhjusel	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 (0,80; 1,02)	0,092

surm südamepuudulikkuse	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
Hospitaliseerimine mistahes	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 mitteisheemilisest südamepuudulikkuse etioloogiast ja diabeedi või hüpertensiooni esinemisest anamneesis.

Patsientide alagrupis, kelle südamelöögisagedus oli ≥ 75 lööki minutis ($n=4150$), täheldati esmases liittulemusnäitajas 24% suuremat langust (riskitiheduste suhe: 0,76; 95%CI [0,68;0,85] – $p<0.0001$), samuti täheldati suuremat langust teisestest tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnunud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83, 95%CI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) ja kardiovaskulaarses suremuses (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: 0,97; 95%CI [0,74;1,28]) ja muudele teistele tulemusnäitajatele, sealhulgas südamepuudulikkuse halvenemisest 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 haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringu käigus kogutud spetsiifiliste oftalmoloogiliste uuringute, mille eesmärk oli dokumenteerida kolvikeste ja kepikete süsteemi ja visuaalse signaali edastamise funktsiooni (s.o elektoretinogramm, staatilised ja kineetilised vaateväljad, värvide nägemine, nägemisteravus), andmed ei näidanud kahjulikku toimet võrkkestale patsientidel, kes said ivabradiini stabiilse stenokardia raviks üle 3 aasta.

Lapsed

116-l kroonilise südamepuudulikkusega ja dilatatiivse kardiomiopaatiaga 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- kuni 3- aastaste ja alla 40 kg kaaluvate 3- kuni 18-aastaste alagrupis 0,05 mg/kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas ning 40 kg või rohkem kaaluvate 3- kuni 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 südamelöögisageduse langus ilma bradükardia tekketa (šansside suhe: $E = 17,24$; 95% CI [5,91; 50,30]).

Keskmesid ivabradiini annused, mis võimaldasid saavutada südamelöögisageduse 20%-lise languse, olid 1- kuni 3-aastaste, alla 40 kg kaaluvate 3- kuni 18-aastaste ning üle 40 kg kaaluvate 3- kuni 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 on peatanud kohustuse esitada Bredival'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ja koronaarhaiguse ravis.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine ja biosaadavus

Ivabradiin imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja praktiliselt täielikult, maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse tühja kõhu korral 1 tunni jooksul. Õhukese polümeerikattega tablettide absoluutne biosaadavus on ligikaudu 40%, mille põhjuseks on esmase passaaži efekt soolestikus ja maksas.

Toit aeglustas imendumist ligikaudu 1 tunni võrra ja suurendas plasma ekspositsiooni 20–30% võrra. Individuaalsete ekspositsiooni kõikumiste vähendamiseks on soovitatav võtta tablett toidukordade ajal. (vt lõik 4.2).

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Ivabradiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 2 tundi (70...75% 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 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 maksimaalne kontsentratsioon) (vt lõik 4.2).
- Neerukahjustus: neerukahjustuse mõju (kreatiini 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 järeluste tegemiseks liiga vähe. Raske maksakahjustusega haigete 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 (FK/FD) suhe

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 ekstspositsioon 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 FK/FD suhe 6 kuu kuni 18 aasta vanustel kroonilise südamepuudulikkusega lastel on sarnane täiskasvanud patsientide FK/FD 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 ekstspositsioon organogeneesi ajal terapeutilistele annustele lähedastes annustes tingis rottidel südamedefektidega loodete esinemissageduse suurenemise ning küülikutel vähesel arvul elektrodaktüüliaga looteid.

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

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

Keskkonnamiski hindamine

Ivabradiini keskkonnamiski hindamine on teostatud vastavalt Euroopa keskkonnamiski hindamise juhenditele.

Hindamise tulemused näitavad, et ivabradiinil puudub keskkonnamisk ja see ei kujuta ohtu keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosanhüdraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Butüülhüdrosütolueen (E321)

Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000
Magneesiumstearaat (E470b)
Kollane raudoksiid (E172)
Glütserool (E422)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blistrid:
2 aastat

HDPE pudel:
18 kuud

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist:
Pudel: 6 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud OPA/alumiinium/PVC-alumiinium- või PVC/PE/PVDC/alumiiniumblistritesse või pakendatud lapsekindla polüpropüleenist keeratava korgiga HDPE pudelisse, mis sisaldab ränigeeliga desikanti, ja pakendatud karpi või pakendatud lapsekindla polüpropüleenist keeratava korgiga HDPE pudelisse, mis sisaldab ränigeeliga desikanti.

Pakendi suurused

Blister: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112 õhukese polümeerikattega tabletti
Kalenderblister: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 100, 112 õhukese polümeerikattega tabletti
Pudel: 100, 250 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Säilitamise eritingimused

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Brediwal 5mg: 925616
Brediwal 7,5mg: 925716

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020