

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ivabradine Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ivabradiini (vastab 5,961 mg ivabradiinoksalaadile).

Ivabradine Mylan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg ivabradiini (vastab 8,941 mg ivabradiinoksalaadile).

INN. *Ivabradinum*

Ivabradine Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Teadaolevat toimet omav abiaine: 70,965 mg veevaba laktoosi.

Ivabradine Mylan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Teadaolevat toimet omav abiaine: 106,449 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ivabradine Mylan 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kollased ümmargused (6,0 mm) õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „5“ ja teisel küljel poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ivabradine Mylan 7,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Oranžikaskollased ümmargused (6,5 mm) kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „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  $\geq 70$ .

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  $\geq 75$ , kombinatsioonis 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 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, tuleb ivabradiinravi katkestada.

Samuti tuleb kaaluda ravi lõpetamist, kui sümptomaatiline ravivastus on piiratud ning kui 3 kuu jooksul ei ole tekkinud kliiniliselt olulist südame löögisageduse langust puhkeolekus.

Kui ravi käigus langeb südame löögisagedus puhkeolekus alla 50 löögi minutis või kui patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid nagu 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 soovitatav 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 madalama 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 vajadusel annust suurendada.

#### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiini 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 toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Enne ravi algust on südame löögisagedus puhkeolekus alla 70 löögi minutis
- Kardiogeenne šokk
- Äge südamelihaseinfarkt
- Raske hüpotensioon (< 90/50 mm Hg)
- Raske maksapuudulikkus
- Siinussõlme nõrkuse sündroom
- Sinuatriaalne blokaad
- Ebastabiilne või äge südamepuudulikkus
- Sõltuvus kardiostimulaatorist (stimulaatori poolt tekitatud südame löögisagedus)
- Ebastabiilne stenokardia
- III astme AV-blokaad
- Ravimi kasutamine koos tugevate tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (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 südame löögisagedust vähendavate omadustega mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (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 tekkimisel (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 virvendus on sagedamini esinenud patsientidel, kes kasutavad samaaegselt amiodarooni või tugevatoimelisi I klassi antiarütmikume. Ivabradiiniga ravitavaid patsiente on soovitatav regulaarselt kliiniliselt jälgida kodade virvenduse (püsiva või paroksüsmaalse) tekke suhtes, sh tuleb teostada ka EKG monitooring, kui see on kliiniliselt näidustatud (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 hoolikalt jälgida.

#### *Kasutamine II astme AV-blokaadiga patsientidel*

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

#### *Kasutamine aeglase südame löögisagedusega patsientidel*

Ivabradiinravi 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 ilmnenu. 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 võrkkesta funktsiooni. Puudub tõestus pikaajalise ivabradiinravi toksilise toime kohta võrkkestale (vt lõik 5.1). Kui tekib ootamatu nägemisfunktsiooni langus, tuleks kaaluda ivabradiinravi katkestamist. Ettevaatlik tuleb olla *retinitis pigmentosa* ga patsientide puhul.

## Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

### *Hüpotensiooniga patsiendid*

Kerge kuni mõõduka hüpotensiooniga patsientide kohta on vähe andmeid, mistõttu tuleb ivabradiini nendele 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 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 kombinatsioonravi osutub vajalikuks, on vaja patsiendi südametegevust hoolikalt jälgida.

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 ilmsesid kõige sagedamini kohe pärast seda, kui vererõhu ravi oli muudetud, olid üldjuhul mööduvad ning ei mõjutanud ivabradiini ravitoimet. Kui kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad ravi ivabradiiniga, tehakse muutusi raviskeemis, tuleb vererõhku jälgida piisava intervalliga (vt lõik 4.8).

### *Abiained*

Kuna tabletid sisaldavad laktoosi, ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, 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 (nt kinidiin, disopüramiid, bepridiil, sotalool, ibutiliid, amiodaroon).
- QT-intervalli pikendavad mittekardioloogilised ravimid (nt pimosiid, ziprasidoon, sertindool, meflokviin, halofantriin, pentamidiin, tsisapriid, intravenoosne erütromütsiin).

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

#### *Ettevaatus on vajalik samaaegsel kasutamisel*

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

## Farmakokineetilised koostoimed

### *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 ülemäärase bradükardia tekkeriskiga (vt lõik 4.4).

### *Vastunäidustused samaaegseks kasutamiseks*

Ivabradiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega nagu seentevastased asoolid (ketokonasool, itrakonasool), makroliidantibiootikumid (klaritromütsiin, 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 täiendavalt 5 löögi võrra minutis. Ivabradiini kasutamine koos nende ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav*

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

### *Samaaegne kasutamine ettevaatusabinõusid rakendades*

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

### *Muud koostoimed*

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

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

## Lapsed

Koostoimeuuringuid on teostatud vaid täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

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

#### Rasedus

Ivabradiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomadel tehtud reproduktsiooniuuringutes 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).

Ivabradiinravi 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. Muutuseid 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 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
		Nahalööve
	Harv*	Erüteem
		Sügelus
Lihaskrambid	Aeg-ajalt	Urtikaaria
		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%-l patsientidest ja seda eriti esimese 2...3 ravikuu jooksul. 0,5%-l 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 topeltpimeda 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 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 [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

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

### Ravi

Raske bradükardia tekkel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi spetsialiseeritud raviüksuses. Halva hemodünaamilise taluvusega bradükardia korral võib kõne alla tulla sümptomaatiline ravi intravenoosselt manustavate beetaagonistidega nagu 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 erutustekkesüsteemi  $I_f$  voolu, mis kontrollib siinussõlme spontaanset diastoolset depolarisatsiooni ja seeläbi südame löögisagedust. Kardiaalsed toimed on siinussõlmespetsiifilised ning ei mõjuta intraatriaalse, atrioventrikulaarse ega intraventrikulaarse ülejuhte kiirust ega müokardi kontraktiilsust või ventrikulaarset repolarisatsiooni.

Ivabradiin mõjutab ka võrkkesta  $I_h$  voolu, mis on lähedane südame  $I_f$  vooluga.  $I_h$  osaleb nägemissüsteemi temporaalses resolutsioonis, pärssides võrkkesta vastust eredatele valgusimpulssidele.  $I_h$  osaline pärssimine ivabradiini poolt põhjustab häireid esilekutsuvates olukordades (näiteks järsk heleduse muutus) aeg-ajalt patsientide poolt tajutavat helendavat nägemisfenomeni. Helendavat nägemisfenomeni (fosfeenid) kirjeldatakse kui ajutist heleduse tugevnemist nägemisvälja piiratud alal (vt lõik 4.8).

### Farmakodünaamilised toimed

Põhiline ivabradiini farmakodünaamiline toime inimesel on spetsiifiline annusest sõltuv südame löögisageduse vähendamine. Südame löögisageduse vähenemise analüüs annustega kuni 20 mg kaks korda ööpäevas viitab platooeefekti tendentsile, mis ühtib ka raske bradükardia riski vähenemisega südame löögisageduse juures alla 40 löögi minutis (vt lõik 4.8).

Tavaliste soovitatavate annuste juures väheneb südame löögisagedus ligikaudu 10 löögi võrra minutis nii rahuolekus kui ka koormusel. See vähendab südame koormust ja müokardi hapnikutarbimist.

Ivabradiin ei mõjuta südamesisest erutuse ülejuhtivust, kontraktiilsust (negatiivne inotroopne toime puudub) ega ventrikulaarset repolarisatsiooni:

- kliinilistes elektrofüsioloogiauuringutes ei mõjutanud ivabradiin atrioventrikulaarseid ega intraventrikulaarseid ülejuhteagasiid 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 said ivabradiini.

Ivabradiin annuses 5 mg kaks korda ööpäevas oli efektiivne koormustesti näitajate järgi 3...4-nädalase ravi jooksul. Toime olemasolu kinnitati ka annusega 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. 5 mg ja 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas manustamisel saadud toime oli koormustesti parameetrite osas erinevates uuringutes sarnane (koormustaluvuse kogukestus, aeg koormust limiteerivate stenokardiasümptomite tekkeni, aeg stenokardia alguseni ja aeg 1 mm suuruse ST-segmendi 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 ilmnis ivabradiini lisatoime pärast 50 mg atenooli suukaudset manustamist kõikidele koormustesti parameetritele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist).

725 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ei ilmnunud ivabradiini lisatoimet pärast 10 mg amlodipiini manustamist üks kord ööpäevas mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast suukaudset manustamist), kuid selline lisaefekt ilmnis maksimaalse kontsentratsiooni juures (3...4 tundi pärast suukaudset manustamist).

1277 patsienti haaranud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ilmnis statistiliselt oluline lisatoime (defineeritud vähemalt kolme stenokardiahoogu vähenemisena nädalas ja/või aja pikenedesena vähemalt 60 sekundi võrra 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeni mõõdetuna koormustestil jooksulindil) ivabradiini samaaegsel manustamisel 5 mg amlodipiiniga üks kord ööpäevas või 30 mg nifedipiini *GITS* iga üks kord ööpäevas mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril (12 tundi pärast ivabradiini suukaudset manustamist) 6-nädalase raviperioodi tulemusel (OR = 1,3; 95% CI [1,0...1,7]; p = 0,012). Ivabradiinil ei ilmnunud lisatoimet koormustesti parameetrite teistele tulemusnäitajatele mõõdetuna ravimi kontsentratsiooni alumisel piiril, kuid selline lisatoime ilmnis maksimaalse kontsentratsiooni 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 kaksikprodukti (südame löögisagedus × süstoolne vererõhk) märkimisväärse langusega puhkeolekus ja koormusel. Toime vererõhule ja perifeersetes veresoontes resistentsusele oli minimaalne ja kliiniliselt ebaoluline.

Patsientidel, kes said ivabradiini vähemalt ühe aasta jooksul, esines püsivat pikaajalist südame löögisageduse vähenemist (n = 713). Ravim ei mõjutanud glükoosi ega lipiidide ainevahetust.

Ivabradiini stenokardia- ja isheemiavastane toime avaldus ka diabeetikutel (n = 457), kusjuures ohutusprofiil oli võrreldav üldpopulatsiooni ohutusprofiiliga.

Mahukas tulemusuuring BEAUTIFUL viidi läbi 10 917-l koronaarhaiguse ja vasaku vatsakese düsfunktsiooniga (LVEF < 40%) optimaalsel baasravigil oleval patsiendil, kellest 86,9% said ravi beetablokaatoritega. Peamiseks efektiivsuse kombineeritud kriteeriumiks oli kardiovaskulaarne suremus ja hospitaliseerimine kas ägeda müokardiinfarkti tõttu või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tekke või halvenemise tõttu. Uuringu käigus ei täheldatud erinevust esmases

kombineeritud tulemusnäitajas, võrreldes ivabradiinigrupi patsiente platseebogrupidga (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,00;  $p = 0,945$ ).

Uuringujärgse alarupi patsientidel, kellel esines sümptomaatiline stenokardia randomiseerimise ajal ( $n = 1507$ ), ei täheldatud erinevust ohutuses, arvestades kardiovaskulaarset suremust ja hospitaliseerimist ägeda müokardiinfarkti või südamepuudulikkuse tõttu (ivabradiin 12% *versus* platseebo 15,5%;  $p = 0,05$ ).

Mahukas tulemusuuring SIGNIFY viidi läbi 19 102-l koronaarhaigusega, kuid kliinilise südamepuudulikkuseta (LVEF > 40%) patsiendil, kes said optimaalset foonravi. Kasutati raviskeemi, mis oli kõrgem kinnitatud annustamisest (algannus 7,5 mg kaks korda ööpäevas (75-aastastel ja vanematel 5 mg kaks korda ööpäevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg kaks 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 alarupis, kellel uuringu alguses oli CCS II või kõrgema klassi stenokardia ( $N = 12 049$ ) (aastane määr 3,4% *versus* 2,9%, suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,18;  $p = 0,018$ ), kuid mitte üldises CCS I või kõrgema klassi stenokardia populatsioonis ( $N = 14 286$ ) (suhteline risk ivabradiin/platseebo 1,11;  $p = 0,110$ ).

Kinnitatud annustest kõrgemate kasutamine uuringus ei põhjendanud üheselt neid leide.

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

Patsiendid said standardravi, sealhulgas beetablokaatoreid (89%), AKE-inhibiitoreid ja/või angiotensiin II antagonistide (91%), diureetikume (83%) ja aldosterooni blokeerivaid aineid (60%). Ivabradiini grupis said 67% patsientidest 7,5 mg ivabradiini kaks korda ööpäevas. 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 tingitud hospitaliseerimisest (absoluutne risk vähenes 4,7%) ja südamepuudulikkusest tingitud 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 teised tulemusnäitajad:				
- surm mistahes põhjusel	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092

- surm tagajärjel	südamepuudulikkuse	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- hospitaliseerimine põhjusel	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

Esmases tulemusnäitaja langust täheldati järjepidevalt sõltumata soost, NYHA funktsionaalsest klassist, isheemilisest või mitteisheemilisest südamepuudulikkuse etioloogiast ja diabeedi või hüpertensiooni esinemisest anamneesis.

Patsientide alagrupis, kelle südame löögisagedus oli  $\geq 75$  lööki minutis ( $n = 4150$ ), täheldati esmases liitulemusnäitajas 24% suuremat langust (riskitiheduste suhe: 0,76; 95% CI [0,68;0,85] –  $p < 0,0001$ ) ning samuti täheldati suuremat langust teisestes tulemusnäitajates, sealhulgas mistahes tagajärjel ilmnenud surmajuhtudes (riskitiheduste suhe: 0,83; 95% CI [0,72;0,96] –  $p = 0,0109$ ) ja kardiovaskulaarses suremuses (riskitiheduste suhe: 0,83; 95% CI [0,71;0,97] –  $p = 0,0166$ ). Selles patsientide alagrupis on ivabradiini ohutusprofiil kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Olulist toimet esmasele liitulemusnäitajale täheldati patsientide grupis, kes said ravi beetablokaatoritega (riskitiheduste suhe: 0,85; 95% CI [0,76;0,94]). Patsientide alagrupis, kelle südame löögisagedus oli  $\geq 75$  lööki minutis ja kes said ravi beetablokaatorite soovitatava annusega, ei täheldatud statistiliselt olulist kasu esmasele liitulemusnäitajale (riskitiheduste suhe: 0,97; 95% CI [0,74;1,28]) ja muudele teistele tulemusnäitajatele, sealhulgas südamepuudulikkuse halvenemisest tingitud hospitaliseerimisele (riskitiheduste suhe: 0,79; 95% CI [0,56;1,10]) või südamepuudulikkusest tingitud 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 (nt elektroretinogramm, staatilised ja kineetilised nägemisväljad, värvide nägemine, nägemisteravus), andmed ei näidanud ohtlikku toimet võrkkestale patsientidel, kes said ivabradiini stabiilse stenokardia raviks üle kolme 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 kaks korda ööpäevas, 1...3-aastaste ja alla 40 kg kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 0,05 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas ning 40 kg või rohkem kaaluvate 3...18-aastaste alagrupis 2,5 mg kaks korda ööpäevas. Annust kohandati sõltuvalt ravivastusest maksimaalsete annusteni vastavalt 0,2 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas, 0,3 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas ja 15 mg kaks korda ööpäevas. Selles uuringus manustati ivabradiini suukaudse vedela ravimvormina või tabletina kaks 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]).

Keskmine 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 kaks korda ööpäevas,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas ja  $4,1 \pm 2,2$  mg kaks 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 Raviamet ei kohusta esitama ravimiga, mis sisaldab ivabradiini, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta stenokardia ravis.

Euroopa Raviamet 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%). Keskmise 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 ainevahetus toimub samuti CYP3A4 kaudu. Ivabradiinil on CYP3A4 suhtes madal afiinsus, ta ei kutsu esile kliiniliselt olulist CYP3A4 induktsiooni ega inhibitsiooni ning seetõttu on vähetõenäoline, et ivabradiin mõjutaks teiste CYP3A4 substraatide metabolismi või plasmakontsentratsioone. Vastupidiselt võivad tugevad ensüümi inhibiitorid ja indutseerijad märkimisväärselt muuta ivabradiini plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

### Eritumine

Ivabradiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 2 tundi (70...75% AUC-st) ning efektiivne poolväärtusaeg on 11 tundi. Kogukliirens on ligikaudu 400 ml/min ning neerukliirens on ligikaudu 70 ml/min. Metaboliidid erituvad võrdse hulgal väljaheite ja uriini kaudu. Muutumatu kujul ekskreeteeritakse ligikaudu 4% suukaudsest annusest.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

### Patsientide erirühmad

- Eakad: eakate ( $\geq 65$  aastat) ja väga eakate ( $\geq 75$  aastat) patsientide ning üldpopulatsiooni vahel ei ole leitud farmakokineetilisi (AUC ja  $C_{max}$ ) erinevusi (vt lõik 4.2).

- Neerukahjustus: neerukahjustuse mõju (kreatiini kliirens vahemikus 15...60 ml/min) ivabradiini farmakokineetikale on minimaalne, mis on 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 (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 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 FK/FD suhe 6 kuu ... 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 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 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 suures 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*

Veevaba laktoos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Natriumkroskarmelloos (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**

OPA/alumiinium/PVC/alumiinium blistrid, PVC/PE/PVdC/alumiinium blistrid:  
24 kuud

HDPE pudelid:  
18 kuud

Kõlblikkusaeg pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/alumiinium/PVC/alumiinium blistrid  
Pakendid: 14, 14×1, 28, 56, 56×1, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Kalenderpakendid: 28, 56, 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PE/PVdC/alumiinium blistrid  
Pakendid: 14, 14×1, 28, 56, 56×1, 98 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.  
Kalenderpakendid: 28, 56, 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE tabletipudel lapsekindla keeratava PP korgiga, mis sisaldab ränigeeliga desikanti.  
Pakendid: 56, 98, 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint Priest, 69800  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 925016  
7,5 mg: 925116

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2018