

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg filmovertukne tabletter

Procoralan 7,5 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Procoralan 5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertukket tablet indeholder 63,91 mg lactosemonohydrat.

Procoralan 7,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertukket tablet indeholder 61,215 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Procoralan 5 mg filmovertukne tabletter

Laksefarvet, aflang (8,5 mm lang, 4,5 mm bred), filmovertrukken tablet med delekærv på begge sider, mærket med "5" på den ene side og  på den anden.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Procoralan 7,5 mg filmovertukne tabletter

Laksefarvet, trekantet (7 mm x 7 mm x 7 mm), filmovertrukken tablet, mærket med "7.5" på den ene side og  på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin er indiceret til symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronararteriesygdom og normal sinusrytme og hjertefrekvens ≥ 70 slag i minuttet. Ivabradin er indiceret:

- til voksne, som ikke tåler betablokkere, eller for hvem betablokkere er kontraindiceret.
- i kombination med betablokkere til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig kontrol med optimal dosering af en betablokker.

Behandling af kronisk hjerteinsufficiens

Ivabradin er indiceret ved kronisk hjerteinsufficiens af NYHA-klasse II til IV med systolisk dysfunktion hos voksne patienter med normal sinusrytme og hjertefrekvens på ≥ 75 slag i minuttet i kombination med standardbehandling inkluderende betablokker, eller når betablokker er kontraindiceret eller ikke tolereres (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris

Det anbefales, at beslutningen om at initiere eller titrere behandlingen foregår med mulighed for seriemåling af hjerterefrekvens, ekg- eller ambulant 24-timers monitorering.

Startdosis af ivabradin bør ikke overskride 5 mg to gange dagligt hos patienter under 75 år. Hvis patienten efter 3 til 4 ugers behandling stadig har symptomer, og hvis startdosis er veltolereret og hjerterefrekvensen i hvile forbliver over 60 slag i minuttet (slag/min), kan dosis øges til den næste højere dosis hos patienter, der får 2,5 mg to gange dagligt eller 5 mg to gange dagligt.

Vedligeholdelsesdosis bør ikke overskride 7,5 mg to gange dagligt.

Hvis der ikke ses forbedringer i symptomerne på angina inden for 3 måneder efter behandlingsstart, skal ivabradinbehandlingen stoppes.

Seponering skal også overvejes, hvis der kun er begrænset symptomatisk respons, og når der ikke er nogen klinisk relevant reduktion i hjerterefrekvensen i hvile inden for 3 måneder. Hvis hjerterefrekvensen i hvile permanent falder til under 50 slag/min, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi som fx svimmelhed, træthed, eller hypotension, skal dosis nedsættes, herunder den laveste dosis på 2,5 mg to gange dagligt (en halv 5 mg tablet to gange dagligt). Hjerterefrekvensen skal monitoreres efter dosisreduktion (se pkt. 4.4). Behandlingen skal stoppes, hvis hjerterefrekvensen forbliver under 50 slag/min, eller symptomer på bradykardi persisterer på trods af dosisreduktion.

Behandling af kronisk hjerterinsufficiens

Behandlingen må kun initieres hos patient med stabil hjerterinsufficiens. Det anbefales, at den behandlende læge har erfaring med behandling af kronisk hjerterinsufficiens.

Den normalt anbefalede initialdosis er 5 mg ivabradin to gange dagligt. Efter to ugers behandling kan dosis øges til 7,5 mg to gange dagligt, hvis hjertets hvilefrekvens er over 60 slag/min, eller reduceres til 2,5 mg to gange dagligt (½ tablet a 5 mg to gange dagligt), hvis hvilefrekvensen vedvarende er under 50 slag/min eller ved symptomer som svimmelhed, træthed eller hypotension på grund af bradykardi. Hvis hjerterefrekvensen ligger mellem 50 og 60 slag/min, skal dosis fastholdes på 5 mg to gange dagligt.

Hvis hvilefrekvensen i løbet af behandlingen vedvarende falder til under 50 slag/min, eller hvis patienten får symptomer på grund af bradykardi, skal dosis nedtitreres til den nærmeste lavere dosis hos patienter, der får 7,5 mg to gange dagligt eller 5 mg to gange dagligt. Hvis hjerterefrekvensen vedvarende stiger til over 60 slag/min, kan dosis optitreres til den nærmeste højere dosis hos patienter, der får 2,5 mg to gange dagligt eller 5 mg to gange dagligt.

Behandlingen skal seponeres, hvis hjerterefrekvensen forbliver under 50 slag/min, eller hvis der er vedholdende symptomer på grund af bradykardi (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Hos patienter på 75 år og derover, bør det overvejes at starte med en lavere dosis hos disse patienter (2,5 mg to gange daglig, dvs. en halv 5 mg tablet to gange daglig), før dosis om nødvendigt øges.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nyreinsufficiens og kreatininclearance over 15 ml/min (se pkt. 5.2).

Der foreligger ikke data fra patienter med kreatininclearance under 15 ml/min. Ivabradin skal derfor anvendes med forsigtighed hos denne population.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med mild leverinsufficiens. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ivabradin til patienter med moderat leverinsufficiens. Ivabradin er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens, da det ikke er undersøgt hos denne population, og der forudses en stor stigning i systemisk eksponering (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Ivabradins sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data ved behandling af kronisk hjerterinsufficiens er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Der foreligger ingen data ved symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris.

Administration

Tabletterne skal tages per os to gange daglig, dvs. en tablet om morgenen og en om aftenen i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Hjerterefrekvens i hvile under 70 slag/min før behandlingen
- Kardiogent shock
- Akut myokardieinfarkt
- Svær hypotension (< 90/50 mmHg)
- Svær leverinsufficiens
- Syg sinus-syndrom
- Sinoatrialt blok
- Ustabil eller akut hjerterinsufficiens
- Afhængighed af pacemaker (hjerterefrekvensen styres udelukkende af pacemaker)
- Ustabil angina pectoris
- 3. grads AV-blok
- Samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere som fx azol-antimykotika (ketoconazol, itraconazol), makrolidantibiotika (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), hiv-proteasehæmmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon (se pkt. 4.5 og 5.2)
- Samtidig behandling med verapamil eller diltiazem, som er moderate CYP3A4-hæmmere med hjerterefrekvenssænkende egenskaber (se pkt. 4.5)
- Graviditet, amning samt kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Manglende gavnlig virkning på kliniske udfald hos patienter med symptomatisk kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin er kun indiceret som symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris, idet ivabradin ikke har gavnlig virkning på kardiovaskulære udfald, fx myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død (se pkt. 5.1).

Måling af hjerterefrekvens

Eftersom hjerterefrekvensen kan variere betydeligt over tid, bør seriemålinger af hjerterefrekvensen, ekg eller ambulant 24-timers monitorering overvejes ved bestemmelse af hjerterefrekvensen i hvile før initiering af ivabradinbehandlingen samt hos patienter i ivabradinbehandling, når titrering overvejes. Dette gælder også for patienter med lav hjerterefrekvens, især hvis hjerterefrekvensen falder til under 50 slag/min, eller efter dosisreduktion (se pkt. 4.2).

Hjertearytmier

Ivabradin er ikke egnet til behandling eller profylakse af hjerterytmie og vil sandsynligvis være uden effekt i tilfælde af takarytmie (fx ventrikulær eller supraventrikulær takykardi). Ivabradin kan derfor ikke anbefales til patienter med atrieflimren eller andre hjerterytmier, der påvirker sinusknudens funktion.

Risikoen for udvikling af atrieflimren er øget hos patienter i ivabradinbehandling (se pkt. 4.8).

Atrieflimren har været hyppigere hos patienter, der samtidigt tager amiodaron eller potente klasse I-antiarytmika. Det anbefales, at patienter, som behandles med ivabradin, kontrolleres regelmæssigt for atrieflimren (kronisk eller paroxysmisk), inklusive ekg-registrering, hvis klinisk nødvendigt (fx i tilfælde af accelereret angina, palpitationer eller uregelmæssig puls).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på atrieflimren og informeres om at kontakte deres læge, hvis disse tegn opstår.

Hvis der under behandlingen opstår atrieflimren, skal balancen mellem fordele og ulemper ved fortsat ivabradinbehandlingen overvejes nøje.

Patienter med kronisk hjertheinsufficiens og samtidig intraventrikulær ledningsforstyrrelse (venstresidig grenblok, højresidig grenblok) eller ventrikulær dyssynkroni skal monitoreres nøje.

Anvendelse til patienter med 2. grads AV-blok

Ivabradin kan ikke anbefales til patienter med 2. grads AV-blok.

Anvendelse til patienter med lav hjerterefrekvens

Ivabradin må ikke anvendes til patienter, hvis hjerterefrekvens i hvile var under 70 slag/min før behandlingen (se pkt. 4.3).

Hvis hjerterefrekvensen i hvile falder permanent til under 50 slag/min under behandlingen, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi som fx svimmelhed, træthed, eller hypotension, skal dosis nedsættes eller behandlingen stoppes, hvis hjerterefrekvensen kommer under 50 slag/min, eller hvis symptomerne på bradykardi persisterer (se pkt. 4.2).

Kombination med calciumantagonister

Samtidig anvendelse af ivabradin og hjerterefrekvenssænkende calciumantagonister som fx verapamil eller diltiazem er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Der er ikke sat spørgsmålstejn ved sikkerheden af ivabradin i kombination med nitratpræparater og dihydropyridin-calciumantagonister som fx amlodipin. Der er ikke dokumenteret yderligere effekt af ivabradin i kombination med dihydropyridin-calciumantagonister (se pkt. 5.1).

Kronisk hjertheinsufficiens

Før behandling med ivabradin overvejes, skal patientens hjertheinsufficiens være stabil. Ivabradin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hjertheinsufficiens af NYHA-klasse IV, da der kun foreligger begrænsede data for denne population.

Apopleksi

Anvendelse af ivabradin anbefales ikke umiddelbart efter et slagtilfælde, da der ikke foreligger data for disse tilstande.

Synet

Ivabradin påvirker funktionen af retina. Der er ingen evidens for en toksisk virkning på retina ved langvarig behandling med ivabradin (se pkt. 5.1). Det skal overvejes at stoppe behandlingen, hvis der indtræffer uventet forværring af synet. Der skal iagttages forsigtighed hos patienter med retinitis pigmentosa.

Patienter med hypotension

Der foreligger kun begrænsede data fra patienter med let til moderat hypotension, og ivabradin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Ivabradin er kontraindiceret til patienter med svær hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg) (se pkt. 4.3).

Atrieflimren – arytmier

Det er ikke dokumenteret, at der foreligger en risiko for (voldsom) bradykardi ved genoprettelse af sinusrytme efter indledning af farmakologisk kardiovertering hos patienter, der får ivabradin. Da datamængden imidlertid ikke er omfattende, bør ikke-akut DC-kardiovertering overvejes inden for et døgn efter sidste dosis af ivabradin.

Anvendelse hos patienter med kongenit QT-syndrom eller hos patienter, som behandles med lægemidler, der forlænger QT-intervallet

Anvendelse af ivabradin hos patienter med kongenit QT-syndrom eller hos patienter, som behandles med QT-forlængende lægemidler, skal undgås (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen er nødvendig, skal hjerterefunktionen monitoreres omhyggeligt.

Nedsat hjerterefrekvens, forårsaget af ivabradin, kan forværre QT-forlængelse, hvilket kan give anledning til svære arytmier, især *torsades de pointes*.

Hypertensive patienter med behov for ændring af blodtryksbehandlingen

Når der foretages ændringer i behandlingen hos patienter med kronisk hjersteinsufficiens, der er i behandling med ivabradin, skal blodtrykket kontrolleres med passende intervaller (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med areditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

- Kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler (fx quinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid eller amiodaron)
- Non-kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler (fx pimozid, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid og intravenøst erythromycin)

Samtidig anvendelse af kardiovaskulære og non-kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler med ivabradin bør dog undgås, da QT-forlængelsen kan forstærkes ved reduktion af hjerterefrekvensen. Hvis kombination bliver nødvendig, skal hjerterefunktionen monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse med forsigtighed

Ikke-kaliumbesparende diuretika (thiazid-diuretika og loop-diuretika)

Hypokaliæmi kan øge risikoen for arytmi. Da ivabradin kan medføre bradykardi, er den resulterende kombination af hypokaliæmi og bradykardi en prædisponerende faktor til svære arytmier, især hos patienter med langt QT-syndrom, hvad enten det er kongenitalt eller lægemiddel-induceret.

Farmakokinetiske interaktioner

Ivabradin metaboliseres kun af CYP3A4 og er en meget svag hæmmer af dette cytokrom.

Det er påvist, at ivabradin ikke påvirker metabolismen og plasmakoncentrationerne af andre CYP3A4-substrater (svage, moderate og stærke hæmmere). Hæmmere og induktorer af CYP3A4 er tilbøjelige til at interagere med ivabradin og påvirke dets metabolisme og farmakokinetik i klinisk signifikant grad. Interaktionsstudier har vist, at CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationen af ivabradin, mens induktorer nedsætter den. Øget plasmakoncentration af ivabradin kan ledsages af risiko for kraftig bradykardi (se pkt. 4.4).

Kontraindikationer for samtidig anvendelse

Stærke CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere som fx azol-antimykotika (ketoconazol, itraconazol), makrolidantibiotika (clarithromycin, erythromycin *per os*, josamycin, telithromycin), hiv-proteasehæmmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). De stærke CYP3A4-hæmmere ketoconazol (200 mg en gang daglig) og josamycin (1 g to gange daglig) øgede den gennemsnitlige plasmaeksposering for ivabradin 7-8 gange.

Moderate CYP3A4-hæmmere

Specifikke interaktionsstudier hos raske frivillige og patienter har vist, at kombinationen af ivabradin med de hjerterefrekvenssænkende stoffer diltiazem eller verapamil medførte en øgning af eksponeringen overfor ivabradin (to til tre gange øgning af AUC) samt en yderligere reduktion af hjerterefrekvensen på 5 slag/min. Samtidig anvendelse af ivabradin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Eksponeringen for ivabradin blev øget med en faktor 2 ved samtidig indtagelse af grapefrugtjuice. Indtagelse af grapefrugtjuice skal derfor undgås.

Samtidig anvendelse med forsigtighed

Moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af ivabradin og andre moderate CYP3A4-hæmmere (fx fluconazol) kan overvejes med en startdosis på 2,5 mg to gange daglig og kontrol af hjerterefrekvensen, hvis hjerterefrekvensen i hvile er over 70 slag/min.).

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, barbiturater, phenytoin, *Hypericum perforatum* [perikon]) kan nedsætte eksponeringen over for ivabradin og aktiviteten af ivabradin. Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer kan nødvendiggøre dosisjustering af ivabradin. Det er vist, at kombinationen af 10 mg ivabradin to gange daglig med perikon nedsætter ivabradin-AUC til det halve. Indtagelse af perikon skal begrænses under behandling med ivabradin.

Anden samtidig anvendelse

I specielle interaktionsstudier sås ingen klinisk signifikant påvirkning af ivabradins farmakokinetik eller farmakodynamik med følgende lægemidler: Syrepumpehæmmere (omeprazol, lansoprazol), sildefanil, HMG-CoA-reduktasehæmmere (simvastatin), dihydropyridin-calciumantagonister (amlodipin, lacidipin), digoxin og warfarin. Endvidere havde ivabradin ingen klinisk signifikant farmakokinetisk virkning på simvastatin, amlodipin eller lacidipin, ingen farmakokinetisk eller farmakodynamisk virkning på digoxin eller warfarin og ingen farmakodynamisk virkning på acetylsalicylsyre.

I de pivotale kliniske studier i fase III blev følgende lægemidler rutinemæssigt kombineret med ivabradin uden tegn på sikkerhedsmæssige problemer: ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere, diuretika, aldosteronantagonister, kort- og langtidsvirkende nitratpræparater, HMG-CoA-reduktasehæmmere, fibrater, syrepumpehæmmere, orale antidiabetika, acetylsalicylsyre og andre trombocytfunctions hæmmende lægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ivabradin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet. Forsøgene viste embryotoksiske og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Ivabradin er derfor kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Dyrestudier indikerer, at ivabradin udskilles i mælk. Ivabradin er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Kvinder, der har behov for behandling med ivabradin, skal ophøre med at amme og vælge en anden form for ernæring til deres barn.

Fertilitet

I rottestudier sås ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivabradin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at betjene maskiner.

Der er udført et specifikt studie hos raske frivillige for at vurdere ivabradins indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj. Der var ingen tegn på ændringer i evnen til at føre motorkøretøj. Efter markedsføringen er der imidlertid indberettet tilfælde med nedsat køreevne på grund af synsforstyrrelser. Ivabradin kan forårsage forbigående lysfænomener, hovedsageligt omfattende

fosfener (se pkt. 4.8). Den mulige optræden af sådanne lysfænomener skal tages i betragtning ved bilkørsel eller betjening af maskiner i situationer, hvor der kan indtræffe pludselige variationer i lysintensitet, især ved nattekørsel.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De almindeligste bivirkninger ved ivabradin er lysfænomener (fosfener, fotopsier) (14,5%) og bradykardi (3,3%). De er dosisafhængige og relateret til lægemidlets farmakologiske effekt.

Liste over bivirkninger i tabelform

I de kliniske studier er der rapporteret om følgende bivirkninger, som er opstillet efter hyppighed i henhold til denne konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Eosinofili
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Hyperurikæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine, specielt i den første behandlingsmåned
		Svimmelhed, eventuelt i forbindelse med bradykardi
Øjne	Ikke almindelig*	Synkope, kan være forbundet med bradykardi
	Meget almindelig	Lysfænomen (fosfener, fotopsier)
	Almindelig	Uskarpt syn
	Ikke almindelig*	Diplopi
Øre og labyrinth	Ikke almindelig	Nedsat syn
		Vertigo
Hjerte	Almindelig	Bradykardi
		AV-blok af 1. grad (forlænget PQ-interval i ekg)
		Ventrikulære ekstrasystoler
		Atrieflimren
	Ikke almindelig	Palpitationer, supraventrikulære ekstrasystoler, forlænget QT-interval på ekg
	Meget sjælden	AV-blok af 2. grad, AV-blok af 3. grad
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Syg sinus-syndrom
	Ikke almindelig*	Ukontrolleret blodtryk
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Hypotension, kan være forbundet med bradykardi
		Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme
		Obstipation
		Diarré
		Mavesmerter*
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig*	Angioødem
		Udslæt
	Sjælden*	Erytem
		Pruritus
		Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig*	Asteni, kan være forbundet med bradykardi
		Træthed, kan være forbundet med bradykardi
	Sjælden*	Utilpashed, kan være forbundet med bradykardi

* Hyppighed for spontant indberettede bivirkninger beregnet på grundlag af kliniske studier

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lysfænomener (fosfener) rapporteredes af 14,5 % af patienterne, som beskrev dem som et forbigående lysglimt i en begrænset del af synsfeltet. De udløses normalt af pludselige variationer i lysintensiteten. Fosfener kan også beskrives som en ring, billeddekomposition (stroboskopiske eller kaleidoskopiske effekter), farvet, stærkt lys eller multipel billeddannelse (retinal persistens).

Fosfener opstår generelt inden for de første to behandlingsmåneder, hvorefter de kan optræde gentagne gange. Fosfener rapporteredes normalt som lette eller moderate i intensitet. Alle fosfener forsvandt under eller efter behandlingen, de fleste (77,5 %) under behandlingen. Færre end 1 % af patienterne måtte ændre deres daglige rutine eller stoppe behandlingen på grund af fosfener.

Bradykardi rapporteredes af 3,3 % af patienterne, specielt inden for de første to til tre måneders behandling. 0,5 % af patienterne fik svær bradykardi under eller svarende til 40 slag/min.

I SIGNIFY-studiet blev der observeret atrieflimren hos 5,3 % af de patienter, der tog ivabradin sammenlignet med 3,8 % i placebogruppen. I en puljet analyse af alle fase II/III-dobbelblindede kontrollerede kliniske studier med en varighed på mindst 3 måneder, der inkluderede flere end 40.000 patienter, var incidensen af atrieflimren 4,86 % hos ivabradinbehandlede patienter sammenlignet med 4,08 % i kontrolgruppen, svarende til en *hazard ratio* på 1,26, 95 % KI [1,15;1,39].

I SHIFT-studiet sås episoder med forhøjet blodtryk hos flere ivabradinbehandlede patienter (7,1 %) sammenlignet med placebobehandlede (6,1 %). Disse episoder optrådte hyppigst kort tid efter ændringer i blodtryksbehandlingen, var forbigående og påvirkede ikke behandlingseffekten af ivabradin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Overdosering kan medføre svær og forlænget bradykardi (se pkt. 4.8).

Behandling

Svær bradykardi skal behandles symptomatisk i en specialafdeling. Hvis der optræder bradykardi med dårlig hæmodynamisk tolerans, kan symptomatisk behandling, inklusive intravenøs behandling med β -stimulerende lægemidler som fx isoprenalin, overvejes. Midlertidig kardial elektrisk pacing kan om nødvendigt igangsættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre hjertemidler, ATC-kode: C01EB17.

Virkningsmekanisme

Ivabradin er et rent hjertefrekvenssænkende stof, som virker ved selektiv og specifik hæmning af den kardiace pacemaker I_f jonkanalstrøm, som kontrollerer den spontane, diastoliske depolarisering i sinusknuden og regulerer hjertefrekvensen. De kardiace virkninger er specifikke for sinusknuden og uden effekt på hverken de intra-atriale, atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider eller på den myokardiace kontraktilitet eller den ventrikulære repolarisering.

Ivabradin kan interagere med den retinale jonkanalstrøm I_h , som ligner den kardiace I_f meget. Den deltager i den temporale opløsningsevne af det visuelle system ved at forkorte det retinale respons på klare lysstimuli. Ved trigning (fx hurtig ændring i lysstyrken), skyldes de lysfænomener, som lejlighedsvis opleves af patienterne, ivabradins partielle hæmning af I_h . Lysfænomenerne (fosfener) beskrives som et forbigående lysglimt i en begrænset del af synsfeltet (se pkt. 4.8).

Farmakodynamisk virkning

Den vigtigste farmakodynamiske egenskab af ivabradin hos mennesker er en specifik dosisafhængig reduktion af hjertefrekvensen. Analyser af hjertefrekvensreduktionen efter doser op til 20 mg to gange daglig tyder på en tendens til en plateaueffekt, som er konsistent med en nedsat risiko for svær bradykardi under 40 slag/min (se pkt. 4.8).

I de normalt anbefalede doser er reduktionen af hjertefrekvensen ca. 10 slag/min i hvile og under arbejde. Det medfører en reduktion i hjertets pumpearbejde og myokardiets iltforbrug. Ivabradin påvirker ikke den intrakardiace overledning, kontraktiliteten (ingen negativ inotrop effekt) eller den ventrikulære repolarisering:

- I kliniske elektrofysiologiske studier havde ivabradin ingen effekt på de atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider eller de korregerede QT-intervaller.
- Hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel (venstre ventrikulære uddrivningsfraktion (LVEF) mellem 30 og 45 %) havde ivabradin ingen negativ indflydelse på LVEF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af ivabradin på angina pectoris og iskæmi blev undersøgt i fem dobbeltblinde randomiserede studier (tre *versus* placebo og et *versus* hhv. atenolol og amlodipin). Studierne inkluderede 4.111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, hvoraf 2.617 fik ivabradin.

Ivabradin 5 mg to gange daglig viste sig at være effektivt på arbejdstestparametre i løbet af 3 til 4 ugers behandling. Effekten blev bekræftet med 7,5 mg to gange daglig. Specielt blev den yderligere nytte i forhold til 5 mg to gange daglig dokumenteret i et reference-kontrolleret studie *versus* atenolol: den samlede arbejdsvarighed ved *trough*-koncentrationer var øget med ca. 1 minut efter en måneds behandling med 5 mg to gange daglig og yderligere forbedret med næsten 25 sek. efter yderligere 3 måneder med tvungen stigning til 7,5 mg to gange daglig. I dette studie blev ivabradins positive effekt på angina pectoris og iskæmi bekræftet hos patienter på 65 år og derover. Effekten af 5 og 7,5 mg to gange daglig var konsistent i alle studier på arbejdstestparametre (samlet arbejdsvarighed, tid indtil limiterende angina, tid indtil start af angina og tid indtil 1 mm ST-segmentdepression) og var ledsaget af et fald på ca. 70 % i antallet af anginaanfald. Et doseringsregime med to daglige doser ivabradin gav ensartede resultater i 24 timer.

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 889 patienter, blev ivabradin givet sammen med atenolol 50 mg en gang dagligt, og der sås øget effekt på alle parametre i en arbejdstolerancetest ved *trough*-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indgift).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 725 patienter, viste ivabradin, givet som tillæg til 10 mg amlodipin én gang dagligt, ingen yderligere effekt ved *trough*-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indtagelse), hvorimod der observeredes yderligere effekt på tidspunktet med maksimal aktivitet (3-4 timer efter oral indtagelse).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 1.277 patienter, viste ivabradin en statistisk signifikant yderligere virkning på behandlingsrespons (defineret som fald i anfaldshyppighed på mindst 3 færre angina pectoris anfald per uge og/eller en stigning i tiden til 1 mm depression af ST-segmentet på mindst 60 s i en arbejdstolerancetest) sammen med 5 mg amlodipin én gang dagligt eller

nifedipin GITS (retarderet præparat) 30 mg én gang dagligt ved *trough*-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indtagelse af ivabradin) i en 6-ugers behandlingsperiode (OR = 1,3 95 % KI [1,0;1,7]; p=0,012). Ivabradin viste ingen yderligere effekt på sekundære endepunkter på parametre i en arbejdstolerancetest ved *trough*-niveauet for lægemidlets virkning, hvorimod der observeredes yderligere effekt på tidspunktet med maksimal aktivitet (3-4 timer efter oral indtagelse af ivabradin).

I effektstudierne opretholdtes den fulde effekt af ivabradin under hele behandlingsforløbet på 3-4 måneder. Der var ikke tegn på udvikling af farmakologisk tolerans (tab af effekt) under behandlingen og heller ikke på rebound-fænomener efter abrupt afbrydelse af behandlingen. Ivabradins effekt på angina pectoris og iskæmi ledsagedes af et dosisafhængigt fald i hjerterefrekvensen og et signifikant fald i rate pressure product (hjerterefrekvens x systolisk blodtryk) i hvile og under arbejde. Der var kun mindre virkninger på blodtryk og perifer karmodstand uden klinisk signifikans.

Hos patienter, som blev behandlet med ivabradin i mindst et år (n = 713), dokumenteredes et vedvarende fald i hjerterefrekvensen. Der blev ikke set påvirkning af glucose- eller lipidmetabolismen.

Effekten af ivabradin på angina pectoris og iskæmi var bevaret hos diabetespatienter (n = 457) med samme sikkerhedsprofil som for hele populationen.

I et større studie, BEAUTIFUL, der omfattede 10.917 patienter med koronararteriesygdom og dysfunktion af venstre ventrikel (LVEF <40 %), blev ivabradin givet sammen med optimal igangværende behandling, hvor 86,9 % af patienterne fik β -blokkere. Det væsentligste effektmål var sammensat af kardiovaskulær død, indlæggelse pga. AMI eller indlæggelse pga. nyopstået eller tiltagende hjertesvigt. Studiet viste ingen forskel i det primære sammensatte effektmål ved sammenligning af ivabradin-gruppen og placebo-gruppen (relativ risiko for ivabradin:placebo 1,00; p=0,945).

I en post-hoc undergruppe, der omfattede patienter med symptomatisk angina pectoris ved randomiseringen (n=1.507), sås ingen faresignaler for så vidt angår kardiovaskulær død, indlæggelse pga. AMI eller hjertesvigt (ivabradin 12,0 % versus placebo 15,5 %; p=0,05).

Der blev udført et stort *outcome*-studie, SIGNIFY, der omfattede 19.102 patienter med koronararteriesygdom og uden klinisk hjereteinsufficiens (LVEF > 40 %) i optimal igangværende behandling. Der blev anvendt et terapeutisk skema med højere doser end de godkendte (startdosis 7,5 mg to gange dagligt (5 mg to gange dagligt, hvis alderen er ≥ 75 år) og titreret op til 10 mg to gange dagligt). Det væsentligste effektmål var sammensat af kardiovaskulær død og ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Studiet viste ingen forskel for det primære sammensatte effektmål (PCE) i ivabradin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi blev rapporteret hos 17,9 % af patienterne i ivabradin-gruppen (2,1 % i placebo-gruppen). I løbet af studiet fik 7,1 % af patienterne verapamil, diltiazem eller potente CYP 3A4-hæmmere. En lille statistisk signifikant stigning i PCE blev observeret i en præ-specificeret subgruppe af patienter med angina pectoris i CCS-klasse II eller højere ved *baseline* (n=12.049) (årsrate 3,4 % versus 2,9 %, relativ risiko ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), men ikke i subgruppen af den totale anginapopulation i CCS-klasse $\geq I$ (n=14.286) (relativ risiko ivabradin/placebo 1,11, p=0,110). Den højere ikke-godkendte dosis anvendt i dette studie forklarede ikke fuldstændigt disse fund.

SHIFT-studiet var et stort multicenter, internationalt, randomiseret dobbeltblindt placebokontrolleret resultatstudie, der omfattede 6.505 voksne patienter med stabil kronisk hjereteinsufficiens (i ≥ 4 uger), NYHA-klasse II-IV, med nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF ≤ 35 %) og hvilepuls ≥ 70 slag/min.

Patienterne fik standardbehandling, der omfattede betablokkere (89 %), ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-antagonister (91 %), diuretika (83 %) og aldosteronantagonister (60 %). I ivabradin-gruppen blev 67 % af patienterne behandlet med 7,5 mg to gange dagligt. Den mediane opfølgningstid var 22,9 måneder. Ivabradinbehandling medførte en gennemsnitlig reduktion i hjerterefrekvensen på 15 slag/min fra en *baseline*-værdi på 80 slag/min. Forskellen i hjerterefrekvens mellem ivabradin- og placeboarmen var 10,8 slag/min efter 28 dage, 9,1 slag/min efter 12 måneder og 8,3 slag/min efter 24 måneder.

Studiet påviste en klinisk og statistisk signifikant relativ risikoreduktion på 18 % for det primære sammensatte endepunkt, der omfatter kardiovaskulær mortalitet og hospitalsindlæggelse pga. tiltagende hjerteinsufficiens (*hazard ratio*: 0,82; 95 % KI [0,75;0,90]; $p < 0,0001$), som var åbenbar inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Den absolutte risikoreduktion var 4,2 %. Hvad angår det primære endepunkt, skyldes resultatet især komponenterne hjerteinsufficiens i form af indlæggelse på grund af tiltagende hjerteinsufficiens (absolut risikoreduktion 4,7 %) og død på grund af hjerteinsufficiens (absolut risikoreduktion 1,1 %).

Behandlingens påvirkning af det primære sammensatte endepunkt, dets komponenter og de sekundære endepunkter

	Ivabradin (N=3.241) n (%)	Placebo (N=3.264) n (%)	<i>Hazard ratio</i> [95 % KI]	p-værdi
Primære sammensatte endepunkt	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	<0,0001
Komponenterne i det sammensatte endepunkt:				
- Kardiovaskulær død	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80;1,03]	0,128
- Indlæggelse pga. tiltagende hjerteinsufficiens	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66;0,83]	<0,0001
Sekundære endepunkter:				
- Død uanset årsag	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80;1,02]	0,092
- Død pga. hjerteinsufficiens	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Indlæggelse uanset årsag	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Indlæggelse pga. kardiovaskulær sygdom	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78;0,92]	0,0002

Risikoreduktionen for det primære endepunkt forekom konsekvent uanset køn, NYHA-klasse, hjerteinsufficiens med/uden iskæmisk ætiologi og anamnese med diabetes eller hypertension.

I undergruppen med patienter med hjertefrekvens ≥ 75 slag/min ($n=4.150$) sås en større risikoreduktion for det primære sammensatte endepunkt på 24 % (*hazard ratio*: 0,76; 95 % KI [0,68;0,85]; $p < 0,0001$) og for de sekundære endepunkter inklusive død uanset årsag (*hazard ratio*: 0,83; 95 % KI [0,72;0,96]; $p=0,0109$) og kardiovaskulær død (*hazard ratio*: 0,83; 95 % KI [0,71;0,97]; $p=0,0166$). I denne patientundergruppe svarer ivabradins sikkerhedsprofil til profilen i hele populationen.

Der sås en signifikant virkning på det primære sammensatte endepunkt i den totale gruppe af patienter, der fik betablokkerbehandling (*hazard ratio*: 0,85; 95 % KI [0,76;0,94]). I undergruppen med patienter med hjertefrekvens ≥ 75 slag/min, som fik den anbefalede dosis betablokker, sås ingen statistisk signifikant fordel på det primære sammensatte endepunkt (*hazard ratio*: 0,97; 95 % KI [0,74;1,28]) eller på de sekundære endepunkter inklusive indlæggelse for tiltagende hjerteinsufficiens (*hazard ratio*: 0,79; 95 % KI [0,56;1,10]) eller død pga. hjerteinsufficiens (*hazard ratio*: 0,69; 95 % KI [0,31;1,53]).

Der sås en signifikant forbedring i NYHA-klasse ved den sidst registrerede bestemmelse, hvor 887 patienter (28 %), der fik ivabradin, opnåede bedring *versus* 776 patienter (24 %), der fik placebo ($p=0,001$).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie med 97 patienter viste de data, der blev indsamlet i forbindelse med specifikke oftalmologiske undersøgelser, ingen retinal tokscitet. Undersøgelserne havde til formål at dokumentere funktionen af tappe og stave og ascenderende synsbaner (dvs. elektroretinogram, statiske og kinetiske synsfelter, farvesyn, skarpsyn), hos patienter i behandling med ivabradin for kronisk stabil angina pectoris i 3 år.

Pædiatrisk population

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført med 116 pædiatriske patienter (17 i alderen [6-12[måneder, 36 i alderen [1-3[år og 63 i alderen [3-18[år) med kronisk

hjertheinsufficiens og dilateret kardiomyopati (DCM) sammen med optimal igangværende behandling. 74 fik ivabradin (ratio 2:1).

Initialdosis var 0,02 mg/kg to gange dagligt i aldersgruppen [6-12[måneder, 0,05 mg/kg to gange dagligt ved [1-3[år og [3-18[år <40 kg, og 2,5 mg to gange dagligt i aldersgruppen [3-18[år og $\geq$ 40 kg. Dosis blev justeret afhængigt af terapeutisk respons med maksimaldoser på hhv. 0,2 mg/kg to gange dagligt, 0,3 mg/kg to gange dagligt og 15 mg to gange dagligt.

I dette studie blev ivabradin administreret som oral flydende formulering eller tabletter to gange dagligt. Fravær af farmakokinetiske forskelle mellem de to lægemiddelformuleringer blev vist i et åbent randomiseret to-perioders crossover studie hos 24 voksne raske frivillige.

Der blev opnået en reduktion i hjerterefrekvens på 20 % uden bradykardi hos 69,9 % af patienterne i ivabradin-gruppen mod 12,2 % i placebogruppen i titreringsperioden på 2 til 8 uger (Oddsratio: E = 17,24; 95 % KI [5,91;50,30]).

De gennemsnitlige ivabradindoser som muliggør opnåelse af 20 % reduktion i hjerterefrekvens, var hhv. $0,13 \pm 0,04$ mg/kg to gange dagligt; $0,10 \pm 0,04$ mg/kg to gange dagligt og $4,1 \pm 2,2$ mg to gange dagligt i aldersgrupperne [1-3[år, [3-18[år og <40 kg og [3-18[år og $\geq$ 40 kg.

Den gennemsnitlige LVEF steg fra 31,8 % til 45,3 % ved M012 i ivabradin-gruppen mod 35,4 % til 42,3 % i placebogruppen. Der var en forbedring i NYHA-klasse hos 37,7 % af patienterne i ivabradin-gruppen mod 25,0 % i placebogruppen. Disse forbedringer var ikke statistisk signifikante.

Sikkerhedsprofilen over ét år var lig med den, som er beskrevet hos voksne patienter med kronisk hjertheinsufficiens.

Ivabradins langtidsvirkninger på vækst, pubertet og den generelle udvikling såvel som landtidsvirkningen af behandling med ivabradin til reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i barndommen er ikke blevet undersøgt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Procoralan i alle undergrupper af den pædiatriske population med angina pectoris.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Procoralan til børn i alderen 0 til under 6 måneder til behandling af kronisk hjertheinsufficiens.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Under fysiologiske betingelser frigøres ivabradin hurtigt fra tabletterne og er letopløseligt i vand (>10 mg/ml). Ivabradin er S-enantiomeren, og der er ikke påvist bioomdannelse *in vivo*. Det N-demetylerede derivat af ivabradin er identificeret som den aktive hovedmetabolit hos mennesker.

Absorption og biotilgængelighed

Ivabradin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration, og peak-plasmakoncentrationen nås inden for ca. 1 time under fastende betingelser. Den absolutte biotilgængelighed af de filmovertrukne tabletter er ca. 40 % på grund af en førstepassage-effekt i tarm og lever.

Føde forsinkede absorptionen med ca. 1 time og øgede plasmaeksponering med 20-30 %. Det anbefales at indtage tabletterne under et måltid for at nedsætte forskelle i individuel eksponering (se pkt. 4.2).

Fordeling

Ivabradin er ca. 70 % bundet til plasmaproteiner, og fordelingsvolumenet i steady-state er næsten 100 l hos patienter. Den maksimale plasmakoncentration efter kronisk administration i den anbefalede dosis på 5 mg to gange daglig er ca. 22 ng/ml (CV = 29 %). Den gennemsnitlige plasmakoncentration i steady-state er 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformation

Ivabradin undergår en omfattende metabolisering i leveren og tarmen ved oxidation, udelukkende ved hjælp af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Den aktive hovedmetabolit er N-demetylderivatet (S 18982) med en eksponering på ca. 40 % af moderstoffets eksponering. Metabolismen af den aktive metabolit involverer også CYP3A4. Ivabradin har lav affinitet til CYP3A4, viser ingen klinisk relevant induktion eller hæmning af CYP3A4- og vil derfor sandsynligvis ikke modificere

metabolismen af CYP3A4-substrater eller deres plasmakoncentrationer. Omvendt kan stærke hæmmere og induktorer påvirke plasmakoncentrationerne af ivabradin i betydeligt omfang (se pkt. 4.5).

Elimination

Ivabradin udskilles med en hovedhalveringstid på 2 timer (70-75 % af AUC) i plasma og en effektiv eliminationshalveringstid på 11 timer. Total clearance er ca. 400 ml/min, og den renale clearance er ca. 70 ml/min. Udskillelsen af metabolitter og små mængder uomdannede stoffer sker i samme målestof via fæces og urin. Ca. 4 % af en oral dosis udskilles uomdannet med urinen.

Linearitet/non-linearitet

Ivabradins kinetik er lineær over en oral dosisspændvidde på 0,5 – 24 mg.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke observeret farmakokinetiske forskelle (AUC og C_{max}) mellem ældre (≥ 65 år) eller gamle patienter (≥ 75 år) og den samlede population (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Påvirkningen af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance fra 15 til 60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik er minimal, sammenholdt med det lille bidrag af renal clearance (ca. 20 %) til den samlede elimination af både ivabradin og dets hovedmetabolit S 18982 (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh Score op til 7) var AUC for ubundet ivabradin og dets aktive hovedmetabolit ca. 20 % større end hos patienter med normal leverfunktion. Der er ikke tilstrækkelige data til at trække konklusioner hos patienter med moderat leverinsufficiens. Der foreligger ingen data fra patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pædiatrisk population

Ivabradins farmakokinetiske profil hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 18 år med kronisk hjerterinsufficiens svarer til farmakokinetikken, der er beskrevet hos voksne, når et titreringsskema baseret på alder og vægt anvendes.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Analyse af PK/PD-forholdet har vist, at hjertefrekvensen falder næsten lineært med stigende plasmakoncentrationer af ivabradin og S 18982 i doser op til 15-20 mg to gange daglig. Efter højere doser er faldet i hjertefrekvens ikke længere proportionalt med plasmakoncentrationen af ivabradin og tenderer til at nå et plateau. Høj eksponering over for ivabradin, som kan indtræffe, hvis ivabradin gives i kombination med kraftige CYP3A4-hæmmere, kan medføre et meget stort fald i hjertefrekvensen, selvom denne risiko er nedsat med moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5). Ivabradins PK/PD-forhold hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 18 år med kronisk hjerterinsufficiens svarer til det PK/PD-forhold, der er beskrevet hos voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale. Reproduktionstoksikologiske studier viste ingen effekt af ivabradin på fertiliteten hos han- og hunrotter. Når gravide dyr blev behandlet under organogenesen ved eksponeringer tæt på de terapeutiske doser, var der en højere incidens af fostre med kardiale defekter hos rotte og et mindre antal fostre med ektrodaktyli hos kanin.

Hos hund førte ivabradindoser på 2, 7 eller 24 mg/kg/dag i et år til observation af reversible forandringer i retinafunktionen, men var ikke forbundet med skader i okulære strukturer. Disse data er konsistente med den farmakologiske effekt af ivabradin, relateret til dets interaktion med hyperpolarisations-aktiverede I_h jonkanalstrømme i retina, som har omfattende fælles homologer med den kardiale pacemaker I_f jonkanalstrøm.

Andre langtidsstudier med gentagne doser og karcinogenicitetsstudier afslørede ingen klinisk relevante forandringer.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingen (ERA) af ivabradin blev udført i henhold til europæiske retningslinjer for ERA.

Resultaterne af vurderingen bekræfter, at ivabradin ikke er forbundet med miljømæssige risici, og at ivabradin ikke udgør en trussel for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat (E 470 B)

Majsstivelse

Maltodextrin

Silica, kolloid vandfri (E 551)

Filmovertræk

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (6000)

Glycerol (E 422)

Magnesiumstearat (E 470 B)

Gul jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-blister pakket i papkartoner.

Pakningsstørrelser

Kalenderpakninger indeholdende 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/05/316/008-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg filmovertukne tabletter
ivabradin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
84 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter
112 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

PROCORALAN 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter
ivabradin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter
ivabradin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
84 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

PROCORALAN 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter
ivabradin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Procoralan 5 mg filmoovertrukne tabletter Procoralan 7,5 mg filmoovertrukne tabletter ivabradin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Procoralan til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Procoralan
3. Sådan skal De tage Procoralan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Procoralan (ivabradin) er hjertemedicin, som anvendes til behandling af:

- Symptomerne ved stabil angina pectoris (en lidelse, som forårsager smerter i brystet) hos voksne patienter med en puls på mindst 70 slag i minuttet. Det anvendes til voksne patienter, som ikke kan tåle eller ikke kan anvende hjertemedicin af typen betablokkere. Det anvendes også i kombination med betablokkere til voksne patienter, hvis sygdom ikke er fuldstændigt kontrolleret med en betablokker.
- Kronisk hjertesvigt hos voksne patienter med en puls på mindst 75 slag i minuttet. Procoralan bruges sammen med standardbehandling med betablokker, eller når patienten ikke må få eller ikke kan tåle betablokker.

Stabil angina pectoris (også kaldet ”hjertekrampe”):

Stabil hjertekrampe er en hjertesygdom, som opstår, når hjertet ikke får tilstrækkeligt med ilt. De mest almindelige symptomer på hjertekrampe er smerter eller ubehag i brystet.

Kronisk hjertesvigt:

Kronisk hjertesvigt er en hjertesygdom, der opstår, når hjertet ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt til resten af kroppen. De almindeligste symptomer på hjertesvigt er åndenød, træthed, udmattelse og hævede ankler.

Sådan virker Procoralan

Ivabradins specifikke pulsenedsættende virkning hjælper:

- med at kontrollere og mindske antallet af anfald af hjertekrampe ved at nedsætte hjertets behov for ilt,
- med at forbedre hjertefunktionen og prognosen hos patienter med kronisk hjertesvigt.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Procoralan

Tag ikke Procoralan

- hvis De er allergisk over for ivabradin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Procoralan (angivet i punkt 6)
- hvis Deres puls i hvile før behandlingen er for langsom (under 70 slag i minuttet)
- hvis De lider af kardiogen shock (en hjertesygdom, som skal behandles på hospital)
- hvis De lider af forstyrrelser i hjertets rytme (syg sinus-syndrom, sinoatrialt blok, 3. grads AV-blok)
- hvis De får et hjerteanfald
- hvis De lider af meget lavt blodtryk
- hvis De lider af ustabil hjertekrampe (en alvorlig form med hyppige brystmerter, der opstår både under hvile og anstrengelse)
- hvis De lider af hjertesvigt, og Deres tilstand for nylig er forværret
- hvis Deres hjerterytme udelukkende styres af en pacemaker
- hvis De lider af svære leverproblemer
- hvis De allerede tager medicin til behandling af svampeinfektioner (fx ketoconazol, itraconazol), makrolidantibiotika (fx josamycin, clarithromycin, telithromycin eller erythromycin givet oralt) eller medicin til behandling af hiv-infektioner (som fx nelfinavir, ritonavir) eller nefazodon (medicin til behandling af depressioner) eller diltiazem, verapamil (bruges til for højt blodtryk eller angina pectoris)
- hvis De er en kvinde i den fødedygtige alder og ikke anvender sikker prævention
- hvis De er gravid eller forsøger at blive gravid
- hvis De ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Procoralan

- hvis De lider af forstyrrelser i hjertets rytme (uregelmæssig puls, hjertebanken, smerter i brystkassen) eller vedvarende hjerteflimmer (hurtig, meget uregelmæssig puls) eller en abnormitet i elektrokardiogrammet (ekg) kaldet ”lang QT-syndrom”
- hvis De har symptomer som træthed, svimmelhed eller kortåndethed (det kan betyde, at Deres hjerte slår for langsomt)
- hvis De lider af symptomer på artrieflimren (hvilepulsen er usædvanlig høj (over 110 slag i minuttet) eller uregelmæssig uden nogen tydelig grund, hvilket gør det vanskeligt at måle pulsen)
- hvis De for nylig har haft et slagtilfælde (blodprop i hjernen/hjerneblødning)
- hvis De lider af lavt blodtryk i let til moderat grad
- hvis Deres blodtryk ikke er under kontrol – især efter en ændring i Deres blodtryksbehandling
- hvis De lider af alvorligt hjertesvigt eller hjertesvigt med en abnormitet i ekg kaldet ”grenblok”
- hvis De lider af en kronisk nethindesygdom i øjet
- hvis De lider af moderate leverproblemer
- hvis De lider af svære problemer med nyrerne.

Hvis noget af ovenstående gælder for Dem, skal De straks tale med Deres læge om det, før eller mens De tager Procoralan.

Børn

Lægemidlet må ikke gives til børn og unge under 18 år. Der findes ikke tilstrækkelige data hos denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Procoralan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er vigtigt, at De fortæller det til Deres læge, hvis De tager nogle af følgende lægemidler, da det kan blive nødvendigt at justere dosis af Procoralan eller kontrollere Dem nøjere:

- fluconazol (mod svampeinfektioner)
- rifampicin (antibiotikum)

- barbiturater (for søvnforstyrrelser eller epilepsi)
- phenytoin (for epilepsi)
- *Hypericum perforatum* eller perikon (naturmedicin for depression)
- medicin, der forlænger QT-intervallet i ekg til behandling af enten hjerterytmeforstyrrelser eller andre sygdomme, som fx:
 - quinidin, disopyramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (til behandling af forstyrrelser af hjertets rytme)
 - bepridil (til behandling af angina pectoris)
 - visse lægemidler til behandling af angst, skizofreni eller andre alvorlige sindslidelser (fx pimozid, ziprasidon og sertindol)
 - malariamidler (fx mefloquin eller halofantrin)
 - intravenøs erythromycin (et antibiotikum)
 - pentamidin (et lægemiddel mod parasitter)
 - cisaprid (mod mavesyre-reflux fra mavesæk til spiserør)
- nogle typer vanddrivende medicin (diuretika), der kan medføre nedsat kaliumniveau i blodet, såsom furosemid, hydrochlorthiazid, indapamid (anvendt til at behandle ødemer og højt blodtryk).

Brug af Procoralan sammen med mad og drikke

Undgå grapefrugtjuice under behandling med Procoralan.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

De må ikke tage Procoralan, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid (se under "Tag ikke Procoralan").

Tal med Deres læge, hvis De er gravid og har taget Procoralan.

Tag ikke Procoralan, hvis De kan blive gravid, medmindre De anvender sikker prævention (se "Tag ikke Procoralan").

De må ikke tage Procoralan, hvis De ammer (se under "Tag ikke Procoralan"). Tal med lægen, hvis De ammer eller ønsker at amme, da amning skal ophøre, hvis De tager Procoralan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Procoralan kan forårsage forbigående lysfænomener (forbigående lysglimt i synsfeltet, se under "Bivirkninger"). Hvis De får det, skal De udvise forsigtighed, når De kører bil eller betjener maskiner, specielt på tidspunkter, hvor der kan forekomme pludselige ændringer i lysintensiteten, især ved nattekørsel.

Procoralan indeholder lactose

Kontakt lægen, før De tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal De tage Procoralan

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Procoralan skal helst tages under et måltid.

Procoralan 5 mg tablet kan deles i to lige store doser.

Hvis De bliver behandlet for stabil angina pectoris

Startdosis bør ikke være mere end en Procoralan-tablet på 5 mg to gange dagligt. Hvis De stadig har symptomer på angina og hvis De har tålt dosis på 5 mg to gange dagligt godt, kan dosis øges.

Vedligeholdelsesdosis bør ikke være højere end 7,5 mg to gange dagligt. Deres læge vil ordinere den rette dosis til Dem. Den sædvanlige dosis er en tablet om morgenen og en tablet om aftenen. I nogle tilfælde (fx hvis De er 75 år eller derover) kan Deres læge halvere dosis, dvs. en halv Procoralan-tablet på 5 mg (svarende til 2,5 mg ivabradin) om morgenen og en halv tablet på 5 mg om aftenen.

Hvis De bliver behandlet for kronisk hjertesvigt

Den sædvanlige startdosis er en Procoralantablet på 5 mg to gange daglig, og den kan om nødvendigt øges til en Procoralantablet på 7,5 mg to gange daglig. Deres læge fastsætter den rette dosis til Dem. Den sædvanlige dosis er en tablet om morgenen og en tablet om aftenen. I nogle tilfælde (fx hvis De er 75 år eller derover) kan Deres læge halvere dosis, dvs. en halv Procoralantablet på 5 mg (svarende til 2,5 mg ivabradin) om morgenen og en halv tablet på 5 mg om aftenen.

Hvis De har taget for meget Procoralan

En stor dosis Procoralan kan få Dem til at føle Dem kortåndet eller træt, fordi Deres hjerte slår for langsomt. Hvis det sker, skal De straks kontakte Deres læge.

Hvis De har glemt at tage Procoralan

Hvis De glemmer at tage en dosis Procoralan, skal De tage den næste dosis til normal tid. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Kalenderen på blisteren, som indeholder tabletterne, skal hjælpe Dem med at huske, hvornår De sidst tog en Procoralan tablet.

Hvis De holder op med at tage Procoralan

Behandlingen for angina pectoris og kronisk hjertesvigt er sædvanligvis livslang. Tal med Deres læge, før De holder op med at tage denne medicin.

Tal med Deres læge eller apotekspersonalet, hvis De mener, at virkningerne af Procoralan er for kraftige eller for svage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De almindeligste bivirkninger med dette lægemiddel er dosisafhængige og relaterede til dets virkningsmåde:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Lysfænomener (kortvarige lysglimt, der ofte skyldes pludselige forandringer i lysets intensitet). De kan også beskrives som en ring, farvede lysglimt, billedopløsning eller mangfoldige billeder. De forekommer almindeligvis inden for de første to måneder af behandlingen, hvorefter de kan forekomme gentagne gange og forsvinde under eller efter behandlingen.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Forandringer i hjertets funktion (viser sig ved, at pulsen bliver langsommere). De forekommer især inden for de første 2 til 3 måneder efter indledning af behandlingen.

Andre bivirkninger er også blevet rapporteret:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Uregelmæssig hurtig sammentrækning af hjertet (atrieflimren), unormal fornemmelse af hjerteslag (bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, AV-blok af 1. grad (forlænget PQ-interval på ekg)), ukontrolleret blodtryk, hovedpine, svimmelhed og uskarpt syn (uklart syn).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Hjertebanken og ekstra hjerteslag, kvalme, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fornemmelse af at verden drejer rundt (vertigo), åndedrætsbesvær (kortåndethed), muskelspasmer, forhøjet urinsyre i blodet, for mange hvide blodlegemer (af typen eosinofile granulocytter) og forhøjede blodværdier for kreatinin (et nedbrydningsprodukt, som dannes i musklerne), hududslæt, angioødem (viser sig som hævelser i ansigt, tunge eller hals eller besvær med at trække vejret eller synke), lavt blodtryk, besvimelse, træthed, svaghed, abnorm ekg-diagram, dobbeltsyn, nedsat syn.

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
Nældefeber, kløe, rødme af huden, utilpashed.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)
Uregelmæssig puls (AV-blok af 2. grad, AV-blok af 3. grad, syg sinus-syndrom).

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Procoralan indeholder:

- Aktivt stof: ivabradin (som hydrochlorid)
Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (som hydrochlorid).
Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter: Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *tabletterne* : lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E 470 B), majsstivelse, maltodextrin, kolloid vandfri silica (E 551)
 - *filmovertræk*: hypromellose (E 464), titandioxid (E 171), macrogol (6000), glycerol (E 422), magnesiumstearat (E 470 B), gul jernoxid (E 172), rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Procoralan 5 mg tabletter er laksefarvede, aflange filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider, mærket med "5" på den ene side og  på den anden.

Procoralan 7,5 mg tabletter er laksefarvede, trekantede filmovertrukne tabletter, mærket med "7.5" på den ene side og  på den anden.

Tabletterne fås i kalenderpakninger (blisterkort af aluminium/PVC) med 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Les Laboratoires Servier
905 route de Saran
F-45520 Gidy
Frankrig

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annopol 6B -
PL-03-236 Warszawa
Polen

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 6750 2039

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om Procoralan på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.