

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter

Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukken tablet indeholder 5 mg ivabradin (ækvivalent med 5,390 mg ivabradin som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 63,91 mg lactosemonohydrat.

Procoralan 7,5 mg filmovertrukne tabletter

En filmovertrukken tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (ækvivalent med 8,085 mg ivabradin som hydrochlorid).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 61,215 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter

Laksefarvet, aflang, 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 filmovertrukne tabletter

Laksefarvet, trekantet, 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 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

Til at danne de forskellige doser foreligger de filmovertrukne tabletter i styrker på 5 mg og 7,5 mg.

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 ambulat 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/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 hjerteinsufficiens

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

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 i minuttet, eller reduceres til 2,5 mg to gange dagligt (½ tablet a 5 mg to gange dagligt), hvis hvilefrekvensen vedvarende er under 50 slag i minuttet eller ved symptomer som svimmelhed, træthed eller hypotension på grund af bradykardi. Hvis hjerterefrekvensen ligger mellem 50 og 60 slag i minuttet, skal dosis fastholdes på 5 mg to gange dagligt.

Hvis hvilefrekvensen i løbet af behandlingen vedvarende falder til under 50 slag i minuttet, 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 i minuttet, 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 i minuttet, 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 ved behandling af kronisk hjerteinsufficiens hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.

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

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
- Sinuatrialt blok
- Ustabil eller akut hjerteinsufficiens
- 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

Særlige advarsler

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 ambulans 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).

Hjerterytmier

Ivabradin er ikke egnet til behandling eller profylakse af hjerterytmi og vil sandsynligvis være uden effekt i tilfælde af takyrytmi (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 paroksyttisk), 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 ivabradinbehandling 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 hjertefrekvens

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

Hvis hjertefrekvensen 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 hjertefrekvensen kommer under 50 slag/min, eller hvis symptomerne på bradykardi persisterer (se pkt. 4.2).

Kombination med calciumantagonister

Samtidig anvendelse af ivabradin og hjertefrekvenssænkende 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.

Forsigtighedsregler ved anvendelsen

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 hjertefunktionen monitoreres omhyggeligt.

Nedsat hjertefrekvens, 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

I SHIFT-studiet sås episoder med forhøjet blodtryk hos flere ivabradinbehandlede patienter (7,1 %) sammenlignet med placebobehandlede (6,1 %). Disse episoder optrådte hyppigst umiddelbart efter ændringer i blodtryksbehandlingen, var forbigående og påvirkede ikke behandlingseffekten af ivabradin. Når der foretages ændringer i behandlingen hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens, der er i behandling med ivabradin, skal blodtrykket kontrolleres med passende intervaller (se pkt. 4.8).

Hjælpstoffer

Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) 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 hjertefrekvensen. Hvis kombination bliver nødvendig, skal hjertefunktionen monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse med forsigtighed

Ikke-kaliumbesparende diuretika (thiazid-diuretika og loop-diuretika): Hypokaliæmi kan øge risikoen for arytmier. 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

CYP3A4 (Cytokrom P450 3A4)

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. Lægemiddelinteraktionsstudier 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

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 plasmaeksponering for ivabradin 7-8 gange.

Moderate CYP3A4-hæmmere: specifikke interaktionsstudier hos raske frivillige og patienter har vist, at kombinationen af ivabradin med de hjertefrekvenssænkende stoffer diltiazem eller verapamil medførte en øgning af eksponeringen overfor ivabradin (to til tre gange øgning af AUC) samt en yderligere reduktion af hjertefrekvensen på 5 slag/min. Samtidig anvendelse af ivabradin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse anbefales ikke

Grapefrugtjuice: 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 hjertefrekvensen, hvis hjertefrekvensen i hvile er over 70 slag/min.).
- CYP3A4-induktorer: CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, barbiturater, phenytoin, *Hypericum perforatum* [perikon]) kan nedsætte eksponeringen overfor 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 lægemiddelinteraktionsstudier 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 trombocytffunktionshæmmende 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

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.

Ivabradin påvirker ikke evnen til at betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Ivabradin er blevet undersøgt i kliniske studier omfattende næsten 45.000 deltagere. De almindeligste bivirkninger ved ivabradin – lysfænomener (fosfener, fotopsier) og bradykardi - 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
	Ikke almindelig*	Synkope, kan være forbundet med bradykardi
Øjne	Meget almindelig	Lysfænomen (fosfener, fotopsier)
	Almindelig	Uskarpt syn
	Ikke almindelig*	Diplopi Nedsat syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Almindelig	Bradykardi
		AV-blok af 1. grad (forlænget PQ-interval i ekg)
		Ventrikulære ekstrasystoler
		Atrieflimren
	Ikke almindelig	Palpitationer, supraventrikulære ekstrasystoler
Meget sjældnen	AV-blok af 2. grad, AV-blok af 3. grad Syg sinus-syndrom	

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Ukontrolleret blodtryk
	Ikke almindelig*	Hypotension, kan være forbundet med bradykardi
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Kvalme
		Obstipation
		Diarré
		Mavesmerter*
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig*	Angioødem
		Udslæt
	Sjælden*	Erytem
		Pruritus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Muskelspasmer
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
Undersøgelser	Ikke almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet
		Forlænget QT-interval i ekg

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

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/minut.

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-dobbeltblindede 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].

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale 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 plateau-effekt, 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 korrigerede QT-intervaller.
- Hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel (venstre ventrikulære udryvingsfraktion (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 én 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 hjertefrekvensen og et signifikant fald i rate pressure product (hjertefrekvens 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 hjertefrekvensen. 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 ivabradingruppen og placebogruppen (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 hjerteinsufficiens (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 ivabradingruppen sammenlignet med placebogruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi blev rapporteret hos 17,9 % af patienterne i ivabradingruppen (2,1 % i placebogruppen). 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 hjerteinsufficiens ($i \geq 4$ uger), NYHA-klasse II-IV, med nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF ≤ 35 %) og hvilepuls ≥ 70 slag i minuttet.

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 hjertefrekvensen på 15 slag i minuttet fra en *baseline*værdi på 80 slag i minuttet. Forskellen i hjertefrekvens mellem ivabradin- og placeboarmen var 10,8 slag i minuttet efter 28 dage, 9,1 slag i minuttet efter 12 måneder og 8,3 slag i minuttet 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 i minuttet (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 i minuttet, 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 toksicitet. 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 hjerteinsufficiens 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 ≥ 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 hjertefrekvens 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 hjertefrekvens, 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 ≥ 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 hjerteinsufficiens.

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 hjerteinsufficiens.

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 hjerteinsufficiens 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 hjerteinsufficiens svarer til det PK/PD-forhold, der er beskrevet hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. 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 homologi med den kardiale pacemaker I_f jonkanalstrøm.

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

Miljøriskovurdering

Miljøriskovurderingen (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 Hjælpstoffer

Kerne

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat (E470 B)

Majsstivelse

Maltodextrin

Silica, kolloid vandfri (E551)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

Glycerol (E422)

Magnesiumstearat (E470 B)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

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: 31. august 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Procoralan 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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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 den europæiske webportal for lægemidler.

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. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter
ivabradin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (svarende til 5,39 mg ivabradin som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

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/1/05/316/001
[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. FREMSTILLERENS 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

Forkortelser for ugedage

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

En filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (svarende til 8,085 mg ivabradin som hydrochlorid)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

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. FREMSTILLERENS 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

Forkortelser for ugedage

MAN

TIR

ONS

TOR

FRE

LØR

SØN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Procoralan 5 mg filmovertrukne tabletter Procoralan 7,5 mg filmovertrukne 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 her. Se punkt 4.

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. Den viser sig normalt mellem 40- og 50-års alderen. De mest almindelige symptomer på hjertekrampe er smerter eller ubehag i brystet. Hjertekrampe optræder hyppigere i situationer, hvor hjertet slår hurtigere fx under arbejde, ved sindsbevægelser, udsættelse for kulde eller efter spisning. Denne øgning af hjertefrekvensen kan forårsage smerter i brystet hos personer, som lider af hjertekrampe.

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

Procoralan virker hovedsageligt ved at nedsætte hjertefrekvensen med nogle få slag pr. minut. Det nedsætter hjertets behov for ilt, specielt i situationer, hvor der er større risiko for, at et anfald af hjertekrampe kan opstå. På den måde hjælper Procoralan med at kontrollere og nedsætte antallet af anfald af hjertekrampe.

Eftersom hurtig puls påvirker hjertefunktion og forventet levetid negativt hos patienter med kronisk hjertesvigt, er ivabradins evne til at nedsætte pulsen med til at forbedre hjertefunktionen og levetiden hos disse patienter.

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 hjerterefrekvens 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
- hvis De får et hjerteanfald
- hvis De lider af meget lavt blodtryk
- hvis De lider af ustabil hjertekrampe (en alvorlig form med hyppige bryst smerter, der opstår både under hvile og anstrengelse)
- hvis De lider af hjertesvigt, og Deres tilstand for nylig er forværret
- hvis Deres hjerterytmee 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

Procoralan er ikke beregnet til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Procoralan

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

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 f.eks.:
 - 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

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.

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.

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

Hvis Deres læge har fortalt Dem, at der er nogle sukkerarter, De ikke tåler, skal De kontakte lægen, før De tager denne medicin.

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.

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 ældre) 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 (f.eks. til ældre patienter) 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 mange 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 apoteket, 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 al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne nedenfor er opdelt efter hyppighed som følger:

Meget almindelig: kan påvirke flere end 1 ud af 10 mennesker

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker

Ikke almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 100 mennesker

Sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 1.000 mennesker

Meget sjælden: kan påvirke op til 1 ud af 10.000 mennesker

Ikke kendt: kan ikke bedømmes ud fra forhåndenværende data

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

Meget almindelig:

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:

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:

Uregelmæssig hurtig sammentrækning af hjertet, unormal fornemmelse af hjerteslag, ukontrolleret blodtryk, hovedpine, svimmelhed og uskarpt syn (uklart syn).

Ikke almindelig:

Hjertebanken og ekstra hjerteslag, kvalme, forstoppelse, diarré, mavesmerter, fornemmelse af at verden drejer rundt (vertigo), åndedrætsbesvær (kortåndethed), muskelspasmer, forandringer i blodprøver: 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:

Nældefeber, kløe, rødme af huden, utilpashed.

Meget sjælden:

Uregelmæssig puls.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. 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 pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, 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: En filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (hvilket svarer til 5,390 mg ivabradin som hydrochlorid).
Procoralan 7,5 mg: En filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (hvilket svarer til 8,085 mg ivabradin som hydrochlorid).
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E 470 B), majsstivelse, maltodextrin, kolloid vandfri silica (E 551) og i tabletovertrækket: hypromellose (E 464),

titandioxid (E 171), macrogol 6000, glycerol (E 422), magnesiumstearat (E 470 B), gul jernoxid (E 172) og 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 og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelse

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

Fremstilleren

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

og

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

Magyarország

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

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Denne indlægsseddel blev senest ændret

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

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om den ikke-interventionelle, pålagte endelige PASS-studierapport vedrørende det lægemiddel/de lægemidler, der er nævnt ovenfor, er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Resultaterne af dette DUS-studie viste en stigning i adhærens til SmPC vejledningerne i post-RMM-perioden sammenlignet med præ-RMM-perioden. Denne stigning i adhærens blev målt for alle fire kriterier under studiet. På baggrund af de tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport vurderede PRAC derfor, at ændringerne af betingelserne for markedsføringstilladelsen var berettigede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af studiet for det lægemiddel/de lægemidler, der er nævnt ovenfor, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP mener, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne for det lægemiddel/de lægemidler, der er nævnt ovenfor, bør ændres.