

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Procoralan 5 mg filmuhúðaðar töflur

Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Procoralan 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg ivabradín (samsvarandi 5,390 mg af ivabradíni sem hýdróklóríð).

Hjálparefni með þekkta verkun: 63,91 mg mjólkursykureinhýdrat.

Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7,5 mg ivabradín (samsvarandi 8,085 mg af ivabradíni sem hýdróklóríð).


Hjálparefni með þekkta verkun: 61,215 mg mjólkursykureinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM


Filmuhúðuð tafla.

Procoralan 5 mg filmuhúðaðar töflur

Laxableik, ílöng, filmuhúðuð tafla með deiliskoru á báðum hliðum, ígráfin „5“ á annarri hliðinni og  á hinn hliðinni.

Töflunni má skipta í jafna skammta.

Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur

Laxableik, þríhyrnd, filmuhúðuð tafla, ígráfin „7.5“ á annarri hliðinni og  á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar

Ivabradín er ætlað til meðferðar við einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar vegna kransæðasjúkdóms hjá fullorðnum með eðlilegan sínustakt og hjartsláttartíðni ≥ 70 slög/mín.

Ábendingar ivabradín meðferðar eru:

- fyrir fullorðna sem þola ekki beta blokka eða mega ekki nota beta blokka.
- eða samhliða meðferð ásamt beta blokkum hjá sjúklingum þar sem ákjósanlegur skammtur beta blokka hefur ekki fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum.

Meðferð við langvinnri hjartabilun

Ivabradín er ætlað til meðferðar við langvinnri hjartabilun með NYHA flokkun II til IV ásamt slagbilstruflun, hjá sjúklingum með sínus takt og hjartsláttartíðni ≥ 75 slög/mín. í samsetningu með staðalmeðferð, þ.m.t. beta blokkar, eða þegar meðferð með beta blokkum á ekki við eða þolist ekki (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrir hina mismunandi skammta eru fáanlegar filmuhúðaðar töflur sem innihalda 5 mg eða 7,5 mg af ivabradini.

Meðferð á hjartaöng vegna langvinnsskransæðasjúkdóms sem er í jafnvægi. Hvorki ætti að hefja né breyta meðferð nema fyrir liggja endurteknar mælingar á hjartsláttarhraða, hjartarafrit eða sólarhrings hjartasíritun.

Upphafsskammtur af ivabradini ætti ekki að vera stærri en 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum yngri en 75 ára. Eftir þriggja til fjögurra vikna meðferð má auka skammtinn í næstu skammtastærð hjá sjúklingum sem fá 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring ef sjúklingurinn hefur enn einkenni, upphafsskammtur þolist vel og hjartsláttartíðni í hvíld helst hærri en 60 slög/mín. Viðhaldsskammtur ætti ekki að vera stærri en 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef einkenni hjartaangar batna ekki innan 3 mánaða eftir að meðferð er hafin á að hætta meðferð með ivabradini.

Auk þess á að íhuga að hætta meðferð ef aðeins næst takmarkaður bati á einkennum og hjartsláttartíðni í hvíld minnkar ekki klínískt mikilvægt innan þriggja mánaða.

Ef hjartsláttartíðni í hvíld verður lægri en 50 slög á mínútu meðan á meðferð stendur eða ef sjúklingurinn finnur fyrir einkennum sem tengjast hægslætti, t.d. sundli, þreytu eða lágþrýstingi, á að minnka skammtinn, þ.m.t. í minnsta skammtinn 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring (hálf 5 mg tafla tvisvar sinnum á sólarhring). Fylgjast á með hjartsláttartíðni eftir að skammturinn er minnkaður (sjá kafla 4.4). Hætta skal meðferð ef hjartsláttartíðnin helst minni en 50 slög/mín. eða ef einkenni um hægslátt hverfa ekki þrátt fyrir skammtaminnkun.

Meðferð við langvinnri hjartabilun

Eingöngu má hefja meðferð hjá sjúklingum með hjartabilun í jafnvægi. Ráðlagt er að lækningin sem stjórnar meðferðinni hafi reynslu af meðhöndlun langvinnrar hjartabilunar. Venjulegur upphafsskammtur ivabradins er 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Eftir tveggja vikna meðferð, má hækka skammtinn í 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring ef hjartsláttartíðni í hvíld helst yfir 60 slögum/mín. eða minnka skammt í 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring (hálf 5 mg tafla tvisvar sinnum á sólarhring) ef hjartsláttartíðni í hvíld er viðvarandi undir 50 slögum á mínútu eða ef vart verður við einkenni sem tengjast hægslætti eins og sundl, þreytu eða lágþrýsting. Ef hjartsláttartíðni er milli 50 og 60 slög á mínútu, skal viðhalda 5 mg skammti tvisvar sinnum á sólarhring.

Ef hjartsláttartíðni minnkar meðan sjúklingur er á meðferð og er viðvarandi undir 50 slögum á mínútu í hvíld eða ef sjúklingur finnur fyrir einkennum sem tengjast hægslætti, þarf að aðlaga skammtinn niður í næsta lægri skammt hjá sjúklingum sem fá 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Ef hjartsláttartíðni eykst hjá sjúklingum sem fá 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring og er viðvarandi yfir 60 slögum á mínútu í hvíld, má aðlaga skammtinn upp í næstu efri skammtamörk.

Hætta skal meðferð ef hjartsláttarhraðinn er áfram undir 50 slögum á mínútu eða ef einkenni hægsláttar eru viðvarandi. (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hjá sjúklingum 75 ára og eldri, skal hafa í huga að nota minni upphafsskammt (2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring, þ.e. hálf 5 mg tafla tvisvar sinnum á sólarhring) áður en skammtur er aukinn, sé þess þörf.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og úthreinsun kreatínins yfir 15 ml/mín. (sjá kafla 5.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar sjúklinga með úthreinsun kreatínins undir 15 ml/mín. Gæta skal varúðar við notkun ivabradins hjá þessum sjúklingahópi.

Skert lifr starfsemi

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi. Gæta skal varúðar þegar ivabradin er notað handa sjúklingum með í meðallagi skerta lifr starfsemi. Ekki má nota ivabradin handa sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi því notkun þess hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi og gert er ráð fyrir mikið aukinni almennri útsetningu (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ivabradins við meðferð langvinnrar hjartabilunar hjá börnum yngri en 18 ára. Þær upplýsingar sem liggja fyrir er að finna í köflum 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja skammtastærðir.

Lyfjagjöf

Töflurnar á að taka inn tvisvar sinnum á sólarhring, þ.e. einu sinni á morgnana og einu sinni á kvöldin með máltíð (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ef hjartsláttartíðni í hvíld er minni en 70 slög/mín. áður en meðferð hefst
- Hjartalost
- Brátt hjartadrep
- Alvarlegur lágþrýstingur (< 90/50 mmHg)
- Alvarlega skert lifr starfsemi
- Sjúkur sínus (sick sinus syndrome)
- Gúls- og gáttarrof
- Hvikul eða bráð hjartabilun
- Sjúklingar sem eru háðir gangráði (hjartsláttartíðni ákvarðast eingöngu af gangráði)
- Hvikul hjartaöng
- AV-leiðslurof af 3. gráðu
- Samhliða notkun með öflugum sýtókróm P450 3A4 hemlum, t.d. sveppalyf af flokki azola (ketoconazol, itraconazol), sýklalyf af flokki makrólíða (claritromycin, erytromycin til inntöku, josamycin, telitromycin), HIV proteasahemlar (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon (sjá kafla 4.5 og 5.2)
- Samhliða notkun verapamils eða diltiazems, sem eru miðlungi öflugir CYP3A4-hemlar sem geta dregið úr hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.5)
- Meðganga, brjóstgjöf og konur á barneignaaldri sem nota ekki viðeigandi getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sérstök varnaðarorð

Skortur á klínískum ávinningi hjá sjúklingum með langvarandi áreynsluhjartaöng með einkennum
Ivabradin er eingöngu ætlað til meðferðar við einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar þar sem ivabradin hefur engin jákvæð áhrif á afleiðingar kransæðasjúkdóms (t.d. hjartadrep eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms) (sjá kafla 5.1).

Mæling hjartsláttartíðni

Þar sem hjartsláttartíðni getur verið mjög breytileg með tímanum á að íhuga endurteknar mælingar á hjartsláttartíðni, með hjartarafriti eða með sólarhrings hjartalínuriti, þegar hjartsláttartíðni í hvíld er ákvörðuð áður en meðferð með ivabradini er hafin og þegar íhugað er að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fá ivabradin. Þetta á einnig við sjúklinga með lága hjartsláttartíðni, einkum ef hjartsláttartíðni fellur undir 50 slög/mín. eða eftir að skammtar eru minnkaðir (sjá kafla 4.2).

Hjartsláttartruflanir

Ivabradin er ekki virkt til meðferðar við eða fyrirbyggjandi gegn hjartsláttartruflunum og tapar líklega verkun sinni við hraðsláttarglöp (t.d. slegla- og ofansleglahraðsláttur). Því er ekki mælt með notkun ivabradins handa sjúklingum með gáttatif eða aðrar hjartsláttartruflanir sem hafa áhrif á sínusvirkni. Hætta á að gáttatif komi fram er aukin hjá sjúklingum sem fá ivabradin (sjá kafla 4.8). Gáttatif hefur verið algengara hjá sjúklingum sem nota samtímis amiodarón eða öflug lyf gegn hjartsláttartruflunum í flokki I. Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti með sjúklingum sem nota ivabradin, með tilliti til gáttatífs (viðvarandi eða tilfallandi) og ef við á skal einnig taka hjartalínurit (t.d. við versnandi hjartaöng, hjartsláttarónot, óreglulegan púls).

Upplýsa á sjúklinga um einkenni gáttatífs og ráðleggja þeim að hafa samband við lækinn ef þau koma fram.

Ef gáttatif kemur fram meðan á meðferð stendur á að íhuga vandlega ávinning og áhættu við áframhaldandi meðferð með ivabradini.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með langvarandi hjartabilun sem hafa leiðnitruflanir í slegli (greinarof vinstra megin, greinarof hægra megin) eða ósamstíga samdrátt í slegli.

Notkun handa sjúklingum með AV-leiðslurof af 2. gráðu

Ekki er mælt með notkun ivabradins handa sjúklingum með AV-leiðslurof af 2. gráðu.

Notkun handa sjúklingum með lága hjartsláttartíðni

Ekki má hefja notkun ivabradins hjá sjúklingum ef hjartsláttartíðni þeirra í hvíld, fyrir meðferð, er lægri en 70 slög á mínútu (sjá kafla 4.3).

Ef hjartsláttartíðni er viðvarandi lægri en 50 slög/mín. í hvíld meðan á meðferð stendur eða ef sjúklingurinn finnur fyrir einkennum sem tengjast hægslætti, t.d. sundli, þreytu eða lágþrýstingi, á að minnka skammtinn eða hætta meðferð, ef hjartsláttartíðnin helst lægri en 50 slög/mín. eða ef einkenni hægsláttar hverfa ekki (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun með kalsíumgangangalokum

Ekki má nota ivabradin samhliða kalsíumgangalokum sem hægja á hjartslætti, t.d. verapamil og diltiazem (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki hafa komið fram neinar efasemdir um öryggi við samhliða notkun ivabradins með nítrötum og kalsíumgangalokum af flokki tvíhýdrópýridína, t.d. amlodipin. Ekki hefur verið sýnt fram á viðbótarverkun ivabradins við samhliða notkun með kalsíumgangalokum af flokki tvíhýdrópýridína (sjá kafla 5.1).

Langvinn hjartabilun

Hjartabilun verður að vera í jafnvægi áður en meðferð með ivabradini er íhuguð. Nota skal ivabradin með varúð hjá hjartabilunarsjúklingum í NYHA flokki IV vegna takmarkaðra upplýsinga um þennan hóp.

Heilablóðfall

Ekki er mælt með notkun ivabradins strax í kjölfar heilablóðfalls vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir varðandi þessar aðstæður.

Sjón

Ivabradin hefur áhrif á starfsemi sjónu. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um eitruverkanir langtíma meðferðar ivabradins á sjónu (sjá kafla 5.1). Íhuga skal að hætta meðferð komi fram óvænt sjónskerðing. Gæta skal varúðar hvað varðar sjúklinga með sjónufreknur (retinitis pigmentosa).

Varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með lágþrýsting

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með vægan til í meðallagi slæman lágþrýsting og því skal nota ivabradin með varúð handa þessum sjúklingum. Ekki má nota ivabradin handa sjúklingum með alvarlegan lágþrýsting (blóðþrýstingur < 90/50 mmHg) (sjá kafla 4.3).

Gáttatif - hjartsláttartruflanir

Engar vísbendingar eru um hættu á (óhóflegum) hægslætti við endurheimt sínustakts þegar hafin er hjartastilling með lyfjum (pharmacological cardioversion) hjá sjúklingum í meðferð með ivabradini. Vegna þess að ekki liggja fyrir ítarlegar upplýsingar skal þó fhuga hjartastillingu með rafmagni (non-urgent DC-cardioversion) 24 klst. eftir að ivabradin var síðast tekið inn.

Notkun hjá sjúklingum með meðfætt QT heilkenni og hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem lengja QT bil

Forðast á notkun ivabradins hjá sjúklingum með meðfætt QT heilkenni og hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem lengja QT bil (sjá kafla 4.5). Ef samhliða notkun er talin nauðsynleg þarf að viðhafa náíð eftirlit með hjarta.

Hægsláttur af völdum ivabradins getur aukið QT lengingu, sem getur leitt til alvarlegra hjartsláttartruflana, einkum *Torsade de pointes*.

Þegar blóðþrýstingslyfjameðferð er breytt hjá sjúklingum með háþrýsting.

Í SHIFT rannsókninni fengu fleiri sjúklingar hækkaðan blóðþrýsting um skeið meðan þeir voru á meðferð með ivabradini (7,1%) en sjúklingar sem höfðu fengið lyfleysu (6,1%). Þessi tímabil komu oftast fram skömmu eftir breytingar á blóðþrýstingsmeðferð, þau voru skammvinn og höfðu ekki áhrif á verkun ivabradin meðferðar. Þegar breytingar eru gerðar á meðferð hjá hjartabilunarsjúklingum sem fá meðferð með ivabradini, skal fylgjast með blóðþrýstingi með hæfilegu millibili. (sjá kafla 4.8).

Hjálparefni

Vegna þess að töflurnar innihalda mjólkursykur eiga sjúklingar með sjaldgæfu arfgengu kvillana galaktósuþöpol, Lapp lactasaskort eða glúkósu-galaktósu vanfrásog ekki að nota þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir vegna lyfhrifa

Samhliða notkun sem ekki er mælt með

Lyf sem lengja QT bil

- Hjarta- og æðalyf sem lengja QT bil (t.d. kinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Lyf sem lengja QT og eru ekki hjarta- og æðalyf (t.d. pimozid, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, erytromycin gefið í bláæð).

Forðast skal samhliða notkun ivabradins og hjarta- og æðalyfja sem lengja QT bil sem og lyfja sem ekki eru hjarta- og æðalyf en lengja QT bil, vegna þess að lenging QT bils getur versnað vegna lægri hjartsláttartíðni. Ef samhliða notkun er talin nauðsynleg þarf að viðhafa náíð eftirlit með hjarta (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun með varúð

Þvagræsilyf sem auka útskilnað kalíums (tíasið þvagræsilyf og hávirkniþvagræsilyf): kalíumskortur getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum. Þar sem ivabradin getur valdið hægslætti, getur sambland af kalíumskorti og hægslætti af völdum lyfjanna aukið hættu á að alvarlegar hjartsláttartruflanir verði sérstaklega hjá sjúklingum með langt QT bil, hvort sem það er meðfætt eða af völdum lyfja.

Lyfjahvarfamilliverkanir

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradin umbrotnar einungis fyrir tilstilli CYP3A4 og það er mjög veikur hemill þessa cytochroms. Sýnt var fram á að ivabradin hefur ekki áhrif á umbrot og plasmáþétti annarra hvarfefna CYP3A4 (vægir, í meðallagi öflugir og öflugir hemlar). CYP3A4 hemlar og örvar eru líklegir til að milliverka

við ivabradin og hafa klínískt marktæk áhrif á umbrot og lyfjahvörf þess. Rannsóknir á milliverkunum við lyf hafa staðfest að CYP3A4 hemlar auka þéttni ivabradins í plasma en örvar lækka hana. Aukin plasmabéttni ivabradins getur verið tengd hættu á óhóflegum hægsletti (sjá kafla 4.4).

Samhliða notkun sem er frábending

Ekki má nota öflugra CYP3A4 hemla eins og sveppalyf af flokki azola (ketoconazol, itraconazol) sýklalyf af flokki makrólíða (claritromycin, erytromycin til inntöku, josamycin, telitromycin), HIV proteasahemla (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon samhliða ivabradini (sjá kafla 4.3). Öflugra CYP3A4 hemlarnir ketoconazol (200 mg einu sinni á sólarhring) og josamycin (1 g tvisvar sinnum á sólarhring) juku meðaltalsútsetningu plasma 7 til 8-falt.

Í meðallagi öflugir CYP3A4 hemlar: Sértekur rannsóknir á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum hafa sýnt fram á að samhliða notkun ivabradins og lyfjanna diltiazems eða verapamils sem hægja á hjartslætti, leiddi til aukinnar útsetningar fyrir ivabradini (2 til 3-föld stækkun á AUC) og viðbótar lækkunar á hjartsláttartíðni sem nam 5 slögum/mín. Ekki má nota ivabradin samhliða þessum lyfjum (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun sem ekki er mælt með

Greipaldinsafi: Útsetning fyrir ivabradini jókst 2-falt í kjölfar samhliða notkunar greipaldinsafa. Því á að forðast neyslu greipaldinsafa.

Samhliða notkun þegar gæta á varúðar

- Í meðallagi öflugir CYP3A4 hemlar: Íhuga má samhliða notkun ivabradins og annarra í meðallagi öflugra CYP3A4 hemla (t.d. fluconazol) ef gefinn er upphafsskammturinn 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring og hjartsláttur í hvíld er yfir 70 slögum á mínútu, auk þess sem fylgst er með hjartslætti.
- CYP3A4 örvar: CYP3A4 örvar (t.d. rifampicin, barbituröt, fenytoin, *Hypericum perforatum* (jónsmessurunni, jóhannesarjurt [St. John's Wort])) geta dregið úr útsetningu fyrir ivabradini og virkni þess. Við samhliða notkun lyfja sem örva CYP3A4 getur þurft að breyta skammti ivabradins. Sýnt hefur verið fram á að samhliða notkun 10 mg af ivabradini tvisvar sinnum á sólarhring og jónsmessurunna minnkar AUC fyrir ivabradin um helming. Takmarka á notkun jónsmessurunna meðan á meðferð með ivabradini stendur.

Samhliða notkun annarra lyfja

Sértekur rannsóknir á milliverkunum við lyf hafa ekki sýnt fram á klínískt marktæk áhrif eftirtalinna lyfja á lyfjahvörf eða lyfhreif ivabradins: Prótónupumpuhemlar (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA reductasahemlar (simvastatin), kalsíumgangalokar af flokki tvíhýdrópýridína (amlodipin, lacidipin), digoxin og warfarin. Að auki hafði ivabradin engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf simvastatins, amlodipins og lacidipins, lyfjahvörf og lyfhreif digoxins og warfarins og á lyfhreif acetylsalicylsýru.

Í klínísku III. stigs lykilrannsóknunum voru eftirtalin lyf notuð reglulega ásamt ivabradini án nokkurra vísbendinga um áhrif hvað varðar öryggi: ACE-hemlar (angiotensin converting enzyme inhibitors), angiotensin II blokkar, beta blokkar, þvagræsilyf, aldosterón-hemlar, stutt- og langverkandi nítröt, HMG CoA reductasahemlar, fíbröt, prótónupumpuhemlar, sykursýkislyf til inntöku, acetylsalicylsýra og önnur lyf sem hafa áhrif á blóðflögur.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaaldri

Konur á barneignaaldri ættu að nota viðeigandi getnaðarvarnir (sjá kafla 4.3) meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ivabradins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun. Þessar rannsóknir hafa sýnt fram á eitúrahrif á fóstur og vanskapandi

áhrif (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Því má ekki nota ivabradin á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir benda til að ivabradin skiljist út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota ivabradin (sjá kafla 4.3).

Konur sem þurfa á ivabradin meðferð að halda ættu að hætta brjóstgjöf og gefa barni sínu að borða á annan hátt.

Frjósemi

Rannsóknir á rottum hafa ekki sýnt fram á áhrif á frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sértæk rannsókn þar sem metin voru hugsanleg áhrif ivabradins á hæfni til aksturs var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sýnt var fram á að lyfið hefur ekki slík áhrif. Eftir markaðssetningu hafa þó verið tilkynnt tilfelli, þar sem sjúklingar áttu í erfiðleikum með akstur vegna sjóntruflana. Ivabradin getur hins vegar valdið tímabundnum ljósfyrirbærum sem aðallega eru ljóssýnir (phosphenes) (sjá kafla 4.8). Taka á tillit til að mögulega geta slík ljósfyrirbæri komið fram við akstur og notkun véla við aðstæður þegar skyndilegar breytingar verða á ljósstyrk, einkum við næturakstur. Ivabradin hefur engin áhrif á hæfni til notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Ivabradin hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum sem um 45.000 þátttakendur tóku þátt í. Algengustu aukaverkanir ivabradins, ljósfyrirbæri (ljóssýnir) og hægsláttur eru skammtaháðar og tengjast lyfjafraðilegum áhrifum lyfsins.

Tafla yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá eftirtöldum aukaverkunum sem flokkaðar eru í eftirfarandi tíðniflokka: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Rauðkyrningager
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Blóðþvagsýruhækkun
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur, yfirleitt á fyrsta mánuði meðferðar
		Sundl, líklega tengt hægslætti
Augu	Sjaldgæfar*	Yfirlið, líklega tengt hægslætti
	Mjög algengar	Ljósfyrirbæri (ljóssýnir)
	Algengar	Þokusjón
	Sjaldgæfar*	Tvísýni
		Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	Algengar	Hægsláttur
		AV-leiðslurof af 1. gráðu (lengt PQ bil á hjartalínuriti (ECG))
		Aukaslög frá sleglum
		Gáttatif
	Sjaldgæfar	Hjartsláttarónot, ofansleglaaukaslög
	Koma örsjaldan fyrir	AV-leiðslurof af 2. gráðu, AV-leiðslurof af 3. gráðu,

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
		Sjúkur sínus
Æðar	Algengar	Ófullnægjandi blóðþrýstingsstjórn
	Sjaldgæfar*	Lágþrýstingur, líklega tengt hægsletti
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Mæði
Meltingarfæri	Sjaldgæfar	Ógleði
		Hægðatregða
		Niðurgangur
		Kviðverkur*
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar*	Ofsabjúgur
		Útbrot
	Mjög sjaldgæfar*	Roðapöt
		Kláði
		Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvakrampi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar*	Þróttleysi, líklega tengt hægsletti
		Preyta, líklega tengt hægsletti
	Mjög sjaldgæfar*	Lasleiki, líklega tengt hægsletti
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Aukið kreatínín í blóði
		Lengt QT bil á hjartalínuriti (ECG)

*Tíðni reiknuð út frá tilkynningum um aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Lýsingar á völdum aukaverkunum

Ljósyrirbæri (ljóssýnir) voru tilkynnt af 14,5% sjúklinga sem lýstu fyrirbærinu sem tímabundnum breytingum á ljósstyrk á takmörkuðu svæði sjónsviðsins. Það eru yfirleitt skyndilegar breytingar á ljósstyrk sem valda sjóntruflunum. Einnig er hægt að lýsa ljóssýnum sem ljósbjarma, myndniðurbroti (stroboscopic eða kaleidoscopic áhrif), lituðum skærum ljósum eða margfaldri mynd (sjónu þrávirkni). Ljóssýnir koma yfirleitt fram á fyrstu tveimur mánuðum meðferðarinnar og geta síðan komið endurtekið fram. Yfirleitt voru ljóssýnir sem greint var frá vægar til í meðallagi slæmar. Allar ljóssýnir hurfu meðan á meðferð stóð eða eftir að henni lauk og meirihlutinn (77,5%) lagaðist meðan á meðferð stóð. Innan við 1% sjúklinga breyttu daglegum venjum eða hættu meðferð vegna ljóssýna.

Greint var frá hægsletti hjá 3,3% sjúklinga, sérstaklega innan fyrstu 2 til 3 mánaðanna frá því meðferð hófst. 0,5% sjúklinga fengu alvarlegan hægslett, ≤ 40 slög/mín.

Í SIGNIFY rannsókninni kom gáttatíf fram hjá 5,3% sjúklinga sem tóku ivabradín samaborið við 3,8% hjá þeim sem voru í lyfleysuhópnum. Í samantektargreiningu á gögnum úr öllum II. og III. stigs tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum, sem stóðu í a.m.k. 3 mánuði og fleiri en 40.000 sjúklingar tóku þátt í, var tíðni gáttatífs 4,86% hjá sjúklingum sem fengu ivabradín, borið saman við 4,08% hjá samanburðarhópnum, sem samsvarar áhættuhlutfallinu 1,26, 95% öryggismörk [1,15-1,39].

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Ofskömmun getur leitt til alvarlegs og langvarandi hægsláttar (sjá kafla 4.8).

Meðhöndlun

Veita á meðferð við alvarlegum hægslætti í samræmi við einkenni og í sérhæfðu umhverfi. Hafa má í huga að ef hægsláttur kemur fram með lágu útfalli hjartans getur meðferð við einkennum m.a. falið í sér notkun betaörvandi lyfs t.d. isoprenalins í bláæð. Ef þess gerist þörf má hefja tímabundna notkun hjartagangráðs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hjarta-og æðasjúkdómalyf, önnur hjartasjúkdómalyf, ATC flokkur: C01EB17.

Verkunarháttur

Ivabradin er sértækt (pure) hjartsláttarlækkandi efni, sem verkar með sértækri og sérhæfðri hömlun rafstraumsins I_f í gangráði hjartans, sem stjórnar sjálfsvirkri þanbilsafskautun í sínushnútnum og stillir hjartsláttartíðnina. Áhrifin á hjartað eru sértæk á sínushnútninn án áhrifa á leiðnitíma innan gátta, milli gátta og slegla eða innan slegla, á samdráttargetu hjartavöðvans eða endurskautun slegla.

Ivabradin getur einnig milliverkað við sjónurafstrauminn I_h sem líkist mjög I_f hjartans. Sjónurafstraumurinn tekur þátt í aðgreiningu sjónkerfisins í gagnauga (temporal resolution), með því að minnka svörun sjónunnar við bjartri ljósörvun. Hlutaömlun I_h af völdum ivabradins liggur að baki ljósfyrirbæris sem sjúklingar geta stöku sinnum orðið varir við, við aðstæður sem framkalla þessi viðbrögð (t.d. skyndileg breyting á birtu). Ljósfyrirbæri (ljóssýnir) er lýst sem tímabundið aukinni birtu á takmörkuðu svæði sjónsviðsins (sjá kafla 4.8).

Lyfhrif

Helstu lyfhrif ivabradins í mönnum eru sértæk, skammtaháð lækkun á hjartsláttartíðni. Greining á lækkun hjartsláttartíðni með skömmum allt að 20 mg tvisvar sinnum á sólarhring bendir til þess að áhrifin nái jafnvægi og aukist ekki frekar (plateau effect) sem er í samræmi við minnkaða áhættu á alvarlegum hægslætti undir 40 slögum/mín. (sjá kafla 4.8).

Við venjulega ráðlagða skammta lækkar hjartsláttartíðnin um um það bil 10 slög/mín. í hvíld og við álag. Þetta dregur úr vinnuálagi hjartans og súrefnisnotkun hjartavöðvans.

Ivabradin hefur ekki áhrif á leiðni innan hjartans, samdráttargetu (engin neikvæð inotropic áhrif) eða endurskautun slegla:

- Í klínískri raflífeðlisfræðilegri rannsókn hafði ivabradin hvorki áhrif á leiðnitíma milli gátta og slegla eða innan slegla né leiðrétt QT bil.
- Hjá sjúklingum með skerta starfsemi vinstri slegils (útfallsbrot vinstri slegils (left ventricular ejection fraction (LVEF) á milli 30 og 45%) hafði ivabradin engin skaðleg áhrif á LVEF.

Verkun og öryggi

Verkun ivabradins gegn hjartaöng og blóðþurrð var rannsökuð í fimm tvíblindum slembuðum rannsóknum (í þremur rannsóknum var samanburður við lyfleysu og í hvorri hinna var samanburður við atenolol eða amlodipin). Þessar rannsóknir tóku til alls 4.111 sjúklinga með langvinna, áreynsluhjartaöng og þar af fengu 2.617 ivabradin.

Sýnt var fram á verkun 5 mg af ivabradini tvisvar sinnum á sólarhring hvað varðar áreynsluþol á innan við 3 til 4 vikna meðferð. Verkun var staðfest með 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sérstaklega var

viðbótar ávinningur með skammti yfir 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring staðfestur í samanburðarrannsókn með atenololi: heildar lengd álags við lággildi jókst um það bil 1 mínútu eftir eins mánaðar meðferð með 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring og jókst enn frekar um næstum 25 sekúndur eftir viðbótar 3 mánaða tímabil þar sem skammtur var hækkaður (forced titration) í 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Í þessari rannsókn var ávinningur ivabradins gegn hjartaöng og blóðþurrð staðfestur fyrir sjúklinga 65 ára og eldri. Verkun 5 og 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring hélst í öllum rannsóknunum hvað varðar mæligildi álags (heildartími álags, tími fram að takmarkandi hjartaöng (limited angina), tími þar til hjartaöng kemur fram og tími að 1 mm ST lækun) og tengdist 70% lækun á tíðni hjartaangarkasta. Skömmtun ivabradins tvisvar sinnum á sólarhring gaf einsleita verkun á 24 klst.

Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 889 sjúklingar, var gefið ivabradin til viðbótar við 50 mg af atenólóli einu sinni á dag og sýndi aukna verkun á alla ETT þætti þegar virkni lyfsins var í lágmarki (12 klukkustundum eftir inntöku).

Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 725 sjúklingar, hafði ivabradin enga viðbótar verkun þegar það var notað til viðbótar við 10 mg af amlodipini einu sinni á dag þegar virkni lyfsins var í lágmarki (12 klst. eftir inntöku), en sýnt var fram á viðbótar verkun þegar virkni lyfsins var í hámarki (3-4 klst. eftir inntöku).

Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem í tóku þátt 1277 sjúklingar, sýndi ivabradin tölfraðilega marktækt aukna verkun varðandi svörun við meðferð (skilgreind sem fækkun hjartaangarkasta um a.m.k. 3 á viku og/eða lengingu tíma að 1 mm ST lækun um a.m.k. 60 sekúndur meðan á þrekprófi á göngu- og hlaupabretti stóð) þegar lyfið var gefið til viðbótar við 5 mg af amlodipini einu sinni á dag eða 30 mg af nifedipini GITS einu sinni á dag þegar virkni lyfsins var í lágmarki (12 klukkustundum eftir inntöku ivabradins) á 6 vikna meðferðartímabili (OR = 1,3; 95% öryggismörk [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradin sýndi ekki aukna verkun samkvæmt viðbótarmælibreytum varðandi ETT þætti þegar virkni lyfsins var í lágmarki, en sýndi aukna verkun þegar virkni lyfsins var í hámarki (3-4 klukkustundum eftir inntöku ivabradins).

Verkun ivabradins hélst að fullu út 3. og 4. mánuð meðferðartímabils í rannsóknum á verkun. Engar vísbendingar um lyfjafræðilegt þol (tap á verkun) komu fram meðan á meðferð stóð né hækkaði hjartsláttartíðnin meira en í upphafi (rebound phenomena) í kjölfar þess að meðferð var skyndilega hætt. Áhrif ivabradins gegn hjartaöng og blóðþurrð tengdust skammtaháðri lækun á hjartsláttartíðni og marktækt dró úr „rate pressure product“ (hjartsláttartíðni x þanbil blóðþrýstings) í hvíld og meðan á álagi stóð. Áhrif á blóðþrýsting og viðnám í útlægum æðum voru óveruleg og skiptu ekki klínísku máli.

Sýnt var fram á viðvarandi hægari hjartslátt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivabradini í að minnsta kosti eitt ár (n = 713). Hvorki sáust áhrif á umbrot glúkósu né blóðfitu.

Verkun ivabradins gegn hjartaöng og blóðþurrð hélst hjá sjúklingum með sykursýki (n = 457) þar sem mat á öryggi var svipað samanborið við heildarþýðið.

Í stórra rannsókn, BEAUTIFUL, tóku þátt 10.917 sjúklingar með kransæðasjúkdóm og truflun á starfsemi í vinstri slegli (LVEF<40%), 86,9% þeirra voru á bakgrunnsmeðferð með beta blokka. Aðal mælikvarðinn á verkun samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkráhuðsinnlagn vegna bráða hjartadreps eða sjúkráhuðsinnlagn vegna nýtilkominnar eða versnandi hjartabilunar. Rannsóknin sýndi engan mun á tíðni hvað varðar aðal niðurstöðu í ivabradin hópnum í samanburði við lyfleysuhópinn (hlutfallsleg áhætta ivabradin:lyfleysa 1,00, p=0,945).

Undirhópur sjúklinga var athugaður eftir rannsóknarlok og höfðu þeir hjartaöng með einkennum í upphafi rannsóknar (n=1507). Engin viðvörunarmerki komu fram hvað varðar dauðsföll vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkráhuðsinnlagn vegna bráða hjartadreps eða sjúkráhuðsinnlagn vegna hjartabilunar (ivabradin 12,0% samanborið við lyfleysu 15,5%, p=0,05).

Í stórra rannsókn, SIGNIFY, tóku þátt 19.102 sjúklingar með kransæðasjúkdóm en án klínískrar hjartabilunar (LVEF >40%), sem fengu lyfið til viðbótar bestu bakgrunnsmeðferð. Notuð var

meðferðaráætlun með stærri skömmtum en samþykktir eru (upphafsskammtur 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring (5 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum ≥ 75 ára) og skammtaaukningu í allt að 10 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Samsettur aðalendapunktur fyrir virkni var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms og tilvik hjartadreps sem ekki leiddi til dauða. Rannsóknin sýndi engan mun á tíðni samsetts aðalendapunkts í hópnum sem fékk ivabradin í samanburði við hópinn sem fékk lyfleysu (hlutfallsleg áhætta ivabradin/lyfleysa 1,08; $p=0,197$). Tilkynnt var um hæglátt hjá 17,9% sjúklinga í hópnum sem fékk ivabradin (2,1% í hópnum sem fékk lyfleysu). 7,1% sjúklinganna fengu verapamíl, diltíazem eða öfluga CYP3A4-hemla meðan á rannsókninni stóð.

Lítill en tölfræðilega marktæk aukning á tíðni á samsettum aðalendapunkti sást í fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga með hjartaöng í CCS-flokki II eða hærri við upphaf rannsóknarinnar ($n=12.049$) (árleg tíðni 3,4% borið saman við 2,9%, hlutfallsleg áhætta ivabradin/lyfleysa 1,18; $p=0,018$), en ekki í undirhópi allra sjúklinga með hjartaöng í CCS-flokki $\geq I$ ($n=14.286$) (hlutfallsleg áhætta ivabradin/lyfleysa 1,11; $p=0,110$).

Þessar niðurstöður voru ekki að fullu útskýrðar með því að notaðir voru stærri skammtar en samþykktir eru.

SHIFT rannsóknin var stór fjölsetra, alþjóðleg, slembiröðuð, tvíblind, niðurstöðurannsókn (outcome trial) með samanburði við lyfleysu sem var gerð á 6.505 fullorðnum sjúklingum með langvarandi hjartabilun í jafnvægi (hafði staðið ≥ 4 vikur), NYHA flokkun II til IV, með minnkað útfallsbrot vinstra slegils (LVEF $\leq 35\%$) og hjartsláttartíðni í hvíld ≥ 70 slög á mínútu.

Sjúklingar fengu staðalmeðferð að meðtöldum beta blokkum (89 %), ACE hemlum og/eða angíótensín II blokkum (91 %), þvagræsilyfjum (83 %), og aldosterón hemlum (60 %). Í hópnum sem fékk ivabradin, voru 67% sjúklinganna meðhöndlaðir með 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Miðgildi eftirfylgnitíma var 22,9 mánuðir. Meðferð með ivabradini tengdist meðallækkun á hjartsláttartíðni um 15 slög á mínútu frá gildi fyrir upphaf meðferðar, sem var 80 slög á mínútu. Munur á hjartsláttartíðni milli hópsins sem fékk ivabradin og hópsins sem fékk lyfleysu var 10,8 slög á mínútu á degi 28, 9,1 slög á mínútu í mánuði 12 og 8,3 slög á mínútu í mánuði 24.

Í rannsókninni kom fram klínísk og tölfræðilega marktæk lækkun um 18 % í hlutfallslegri áhættu á samsettum aðalendapunkti rannsóknarinnar sem var dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóma og sjúkrahússinnlög vegna versnunar hjartabilunar (áhættuhlutfall 0,82, 95% öryggismörk [0,75;0,90] – $p<0,0001$) sem fram kom innan 3 mánaða frá upphafi meðferðar. Heildarlækkun áhættu var 4,2%. Niðurstaða aðalendapunkts rannsóknarinnar er einkum fengin fram af þeim þáttum er snerta hjartabilun, sjúkrahússinnlög vegna versnandi hjartabilunar (heildaráhætta minnkaði um 4,7 %) og vegna dauða af völdum hjartabilunar (heildaráhætta minnkaði um 1,1 %).

Áhrif meðferðar á samsettan aðalendapunkt rannsóknarinnar, hina ýmsu þætti og aukaendapunkta.

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Lyfleysa (N=3264) n (%)	Áhættuhlutfall [95% öryggisbil]	p-gildi
Samsettur aðalendapunktur rannsóknar	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Hlutar hans:				
- Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Sjúkrahússinnlög vegna versnandi hjartabilunar	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Aðrir aukaendapunktar rannsóknar:				
- Dauðsfall af öllum orsökum	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Dauðsfall vegna hjartabilunar	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Sjúkrahússinnlög af öllum orsökum	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Sjúkrahússinnlög vegna hjarta- og æðasjúkdóma	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Lækkun í tíðni aðalendapunkts rannsóknarinnar kom ávallt fram óháð kyni, NYHA flokki, hvort hjartabilun var vegna blóðþurrðar eða annarra orsaka eða hvort undirliggjandi var saga um sykursýki eða háþrýsting.

Hjá undirhópi sjúklinga með hjartsláttartíðni ≥ 75 slög á mínútu ($n=4.150$), var meiri lækkun sýnileg á aðal samsettum endapunkti sem var 24 % (áhættuhlutfall: 0,76, 95% öryggisbil [0,68;0,85] – $p<0,0001$) og fyrir aðra aukaendapunkta rannsóknarinnar, þar á meðal dauðsföll af öllum orsökum (áhættuhlutfall: 0,83, 95% öryggisbil [0,72;0,96] – $p=0,0109$) og dauðsföll af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall: 0,83, 95% öryggisbil [0,71;0,97] – $p=0,0166$). Hjá þessum undirhópi sjúklinga, voru upplýsingar um öryggi ivabradins svipaðar og hjá öllu þýðinu.

Marktæk áhrif sáust á aðal samsettum endapunkti rannsóknarinnar í heildarhópnum sem fékk meðferð með beta blokkum (áhættuhlutfall: 0,85; 95% öryggisbil [0,76;0,94]). Hjá undirhópi sjúklinga með hjartsláttartíðni ≥ 75 slög á mínútu, sem fékk ráðlagðan skammt af beta blokkum, sást ekki tölfraðilega marktækur ávinningur varðandi aðal samsettan endapunkt (áhættuhlutfall: 0,97; 95% öryggisbil [0,74;1,28]) og aðra aukaendapunkta, þ.m.t. sjúkrahúsinnlögn vegna versnandi hjartabilunar (áhættuhlutfall: 0,79, 95% öryggisbil [0,56;1,10]) eða dauða af völdum hjartabilunar (áhættuhlutfall: 0,69, 95% öryggisbil [0,31;1,53]).

Fram kom marktækur bati varðandi síðasta gildi NYHA flokkunar hjá 887 (28%) sjúklingum á ivabradin meðferð miðað við 776 (24%) sjúklinga sem fengu lyfleysu ($p=0,001$).

Í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem 97 sjúklingar tóku þátt í, sýndu niðurstöður sértækra rannsókna á augum sem beindust að því að lýsa starfsemi staf- og keilufrumna og frálægrar sjónbrautar (ascending visual pathway) (þ.e. sjónurafrit (electroretinogram), kyrrstæð (static) og hreyfanleg (kinetic) sjónsviðspróf, litasjón, sjónskerpa), engin eituráhrif á sjónu hjá sjúklingum sem fengu ivabradin við langvarandi áreynsluhjartaöng í 3 ár.

Börn

Slembiröðuð og tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu var gerð hjá 116 börnum (17 á aldrinum 6-12 mánaða, 36 á aldrinum 1-3 ára og 63 á aldrinum 3-18 ára) með langvinna hjartabilun og hjartavíkkunarkvilla (dilated cardiomyopathy), þar sem lyfin voru gefin til viðbótar við bestu meðferð. 74 sjúklingar fengu ivabradin (hlutfall 2:1).

Upphafsskammtur var 0,02 mg/kg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 6-12 mánaða, 0,05 mg/kg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 1-3 ára og börnum á aldrinum 3-18 ára sem vógu <40 kg og 2,5 mg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 3-18 ára sem vógu ≥ 40 kg. Skammtastærðir voru stilltar með tilliti til lækningalegrar svörunar og voru hámarksskammtar í ofangreindum aldursflokkum 0,2 mg/kg tvisvar á dag, 0,3 mg/kg tvisvar á dag og 15 mg tvisvar á dag, í sömu röð. Í rannsókninni var ivabradin gefið sem vökvi til inntöku eða tafla, tvisvar á dag. Í opinni, slembiraðaðri víxlunarrannsókn, sem skipt var í tvö rannsóknartímabil og 24 heilbrigðir fullorðnir sjálfbodaliðar tóku þátt í, var sýnt fram á að enginn munur var á lyfjahvörfum þessara tveggja lyfjaforma. 20% minnkun á hjartsláttartíðni, án hægláttar, náðist hjá 69,9% sjúklinga í hópnum sem fékk ivabradin en 12,2% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu á skammtastillingartímabilinu, sem stóð í 2 til 8 vikur (líkindahlutfall = 17,24, 95% öryggisbil [5,91; 50,30]).

Meðalskammtar af ivabradini (mg/kg tvisvar á dag) sem gerðu kleift að ná 20% minnkun á hjartsláttartíðni voru $0,13\pm 0,04$ mg/kg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 1-3 ára, $0,10\pm 0,04$ mg/kg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 3-18 ára sem vógu <40 kg og $4,1\pm 2,2$ mg tvisvar á dag hjá börnum á aldrinum 3-18 ára sem vógu ≥ 40 kg.

Meðalgildi LVEF hækkuðu úr 31,8% í 45,3% eftir 12 mánuði í hópnum sem fékk ivabradin, en úr 35,4% í 42,3% í hópnum sem fékk lyfleysu. Bæting varð á NYHA-flokkun hjá 37,7% í hópnum sem fékk ivabradin en 25,0% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þessi bæting var ekki tölfraðilega marktæk. Öryggissnið yfir eitt ár var svipað því sem lýst hefur verið hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna hjartabilun.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á langtímaáhrifum ivabradins á vöxt, kynþroska og almennan þroska eða langtímavirkni meðferðar með ivabradini hjá börnum til að draga úr hjarta- og æðakvillum og dauðsföllum af völdum þeirra.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Procoralan hjá öllum undirhópum barna sem fá meðferð við hjartaöng.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Procoralan hjá börnum á aldrinum frá 0 til innan við 6 mánaða sem fá meðferð við langvinnri hjartabilun.

5.2 Lyfjahlvörf

Við lífeðlisfræðilegar aðstæður losnar ivabradin hratt úr töflum og er mjög vatnsleysanlegt (> 10 mg/ml). Ivabradin er S-handhverfa sem ekki hefur verið sýnt fram á að ummyndist *in vivo*. Borin hafa verið kennsl á N-metýlsvipta afleiðu ivabradins sem helsta virka umbrotsefnið hjá mönnum.

Frásog og aðgengi

Ivabradin frásogast hratt og sem næst að fullu eftir inntöku og nær hámarksþéttni í plasma eftir um 1 klst. við föstu. Heildaraðgengi fyrir filmuhúðuðu töflurnar er um 40%, vegna umbrota í fyrstu umferð um görn og lifur.

Fæða seinkaði frásogi um sem næst 1 klst. og jók útsetningu plasma um 20 til 30%. Mælt er með að taflan sé tekin inn meðan á máltíð stendur til að draga úr breytileika útsetningar hjá hverjum einstaklingi (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Um 70% ivabradins er bundið plasmapróteinum og dreifingarrúmmálið við jafnvægi er nálægt 100 l hjá sjúklingum. Hámarksþéttni í plasma í kjölfar langvarandi notkunar ráðlagða skammtsins 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring er 22 ng/ml (CV = 29%). Plasmþéttni er að meðaltali 10 ng/ml (CV = 38%) við jafnvægi.

Umbrot

Ivabradin umbrotar mikið í lifur og þörmum með oxun sem einungis á sér stað fyrir tilstilli cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4). Helsta virka umbrotsefnið er N-metýlsvipt afleiða (S 18982) og útsetning fyrir því er um 40% af útsetningu fyrir óbreytta efninu. Umbrot virka umbrotsefnisins tengjast einnig CYP3A4. Ivabradin hefur litla sækni í CYP3A4, sýnir enga klínískt marktæka hvötun eða hömlun á CYP3A4 og því er ólíklegt að það breyti umbrotum CYP3A4 hvarfefna eða plasmþéttni þeirra. Öflugir hemlar og hvatar geta hins vegar haft umtalsverð áhrif á plasmþéttni ivabradins (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Aðal helmingunartími brotthvarfs fyrir óbreytt ivabradin er 2 klst. (70-75% af AUC) í plasma og virkur helmingunartími er 11 klst. Heildarúthreinsun er um 400 ml/mín. og úthreinsun um nýru er um 70 ml/mín. Útskilnaður umbrotsefna er í svipuðum mæli í hægðum og þvagi. Um það bil 4% af innteknum skammti skilst út á óbreyttu formi í þvagi.

Línulegir þættir/ólínulegir þættir

Lyfjahlvörf ivabradins eru línuleg á skammtabilinu 0,5-24 mg til inntöku.

Sérstakir sjúklingahópar

- Aldraðir: Engin munur hefur sést á lyfjahlvörfum (AUC og C_{max}) milli aldraðra (≥ 65 ára) eða háaldraðra (≥ 75 ára) og heildarþýðisins (sjá kafla 4.2).
- Skert nýrnastarfsemi: Í ljósi þess hve óveruleg nýrnaúthreinsun (um 20%) er af heildarúthreinsun bæði fyrir ivabradin og aðalumbrotsefnið S 18982 eru áhrif skertrar nýrnastarfsemi (úthreinsun creatinins frá 15 til 60 ml/mín.) á lyfjahlvörf ivabradins hverfandi (sjá kafla 4.2).
- Skert lifrarástarfsemi: Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh gildi allt að 7) var AUC óbundins ivabradins og helsta óvirka umbrotsefnisins um það bil 20% stærra en hjá þeim sem voru með eðlilega lifrarástarfsemi. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að draga ályktanir hvað varðar sjúklinga með í meðallagi skerta lifrarástarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir varðandi sjúklinga með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

- Börn: Lyfjahvörf ivabradins hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til innan við 18 ára með langvinna hjartabilun eru svipuð lyfjahvörfum sem lýst hefur verið hjá fullorðnum þegar skammtar eru stilltir með tilliti til aldurs og líkamsþyngdar.

Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa

Greining á sambandi lyfjahvarfa/lyfhrifa hefur sýnt fram á að hjartsláttartíðni lækkar nær línulega með aukinni plasmabéttni ivabradins og S 18982 fyrir skammta allt að 15-20 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Við stærri skammta lækkar hjartsláttartíðnin ekki lengur í hlutfalli við plasmabéttni ivabradins og virðist ná jafnvægi (plateau). Mikil útsetning fyrir ivabradini getur komið fram þegar ivabradin er notað samhliða öflugum CYP3A4 hemlum og getur leitt til óhóflegar lækkunar á hjartsláttartíðni enda þótt dragi úr hættunni þegar um er að ræða í meðallagi öfluga CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5). Samband lyfjahvarfa/lyfhrifa ivabradins hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til innan við 18 ára með langvinna hjartabilun eru svipuð sambandi lyfjahvarfa/lyfhrifa sem lýst hefur verið hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun sýndu engin áhrif ivabradins á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns rottum. Þegar dýr með fangi fengu meðferð meðan á líffæramyndun stóð, við útsetningu sem var nærri ráðlögðum skömmtum, kom fram hærri tíðni fóstra með hjartagalla hjá rottum og nokkur fóstur með meðfædda algera vöntun fingra eða taa eða að hluta til (ectrodactylia) hjá kanínum.

Hjá hundum sem fengu ivabradin (2, 7 eða 24 mg/kg/dag) í eitt ár sáust afturkræfar breytingar á starfsemi sjónu en þær tengdust ekki neinum augnskemmdum. Þessar upplýsingar eru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif ivabradins sem tengjast milliverkun þess við I_h rafstrauma í sjónunni sem virkjast vegna ofurskautunar, sem að miklu leyti eru sömu tegundar og I_f rafstraumurinn í gangráði hjartans. Í öðrum langtíma rannsóknum á endurteknum skömmtum og rannsóknum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hafa ekki komið fram neinar breytingar sem hafa klíniska þýðingu.

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Mat á áhættu ivabradins fyrir lífríkið hefur verið framkvæmt í samræmi við Evrópskar leiðbeiningar ERA (Environmental Risk Assessment).

Niðurstöður matsins styðja að ivabradin hefur ekki skaðleg áhrif á lífríkið og að lífríkinu stafar ekki ógn af ivabradini.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Mjólkursykureinhýdrat
Magnesíumsterat (E 470 B)
Maíssterkja
Maltdestrín
Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)

Filmuhúð

Hýprómellósa (E 464)
Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól 6000
Glýseról (E 422)

Magnesiumsterat (E 470 B)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC þynnur í pappöskjum.

Pakningastærðir

Dagatalspakningar sem innihalda 14, 28, 56, 84, 98, 100 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Les Laboratories Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Procoralan 5 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/05/316/008-014

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25.10.2005

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31.08.2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli lyfsins.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmerkun áhættu) næst.

•

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Procoralan 5 mg filmhúðaðar töflur
ivabradin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 5 mg ivabradin (jafngildir 5,39 mg sem ivabradinhýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
[28 filmhúðaðar töflur]
[56 filmhúðaðar töflur]
[84 filmhúðaðar töflur]
[98 filmhúðaðar töflur]
[100 filmhúðaðar töflur]
[112 filmhúðaðar töflur]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

PROCORALAN 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Procoralan 5 mg filmhúðaðar töflur
ivabradín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNÆÐ

Skammstafanir vikudaga

MÁN
ÞRI
MIÐ
FIM
FÖS
LAU
SUN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja

1. HEITI LYFS

Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur
ivabradin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7,5 mg ivabradin (jafngildir 8,085 mg ivabradinhýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
[28 filmuhúðaðar töflur]
[56 filmuhúðaðar töflur]
[84 filmuhúðaðar töflur]
[98 filmuhúðaðar töflur]
[100 filmuhúðaðar töflur]
[112 filmuhúðaðar töflur]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frakkland.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

PROCORALAN 7,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Procoralan 7,5 mg filmhúðaðar töflur
ivabradín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Les Laboratoires Servier

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

LOT

5. ANNAD

Skammstafanir vikudaga

MÁN
ÞRI
MIÐ
FIM
FÖS
LAU
SUN

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Procoralan 5 mg filmuhúðaðar töflur Procoralan 7,5 mg filmuhúðaðar töflur ivabradin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Procoralan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Procoralan
3. Hvernig nota á Procoralan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Procoralan
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Procoralan og við hverju það er notað

Procoralan (ivabradin) er hjartalyf sem notað er til meðferðar við:

- Áreynsluhjartaöng með einkennum (sem veldur brjóstverk) hjá fullorðnum sjúklingum með hjartsláttartíðni 70 slög/mín. eða meiri. Lyfið er notað fyrir fullorðna sjúklinga sem þola ekki eða geta ekki tekið hjartalyf sem kallast beta-blokkar. Lyfið er einnig notað samhliða meðferð með beta-blokkum fyrir fullorðna sjúklinga sem fá ekki fulla stjórn á sjúkdómnum með beta-blokkum.
- Langvarandi hjartabilun hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa hjartslátt hærri eða jafnt og 75 slög/mín. Lyfið er notað í samsetningu með staðalmeðferð, þ.m.t. beta-blokkum, eða þegar meðferð með beta blokkum á ekki við eða þolist ekki.

Um áreynsluhjartaöng (angina pectoris)

Áreynsluhjartaöng er hjartasjúkdómur sem kemur fram þegar hjartað fær ekki nægilegt súrefni. Yfirleitt kemur þetta fram á milli 40 og 50 ára aldurs. Algengasta einkenni hjartaangar er brjóstverkur eða óþægindi. Líklegra er að hjartaöng komi fram við aðstæður þegar hjartað slær örar, eins og við líkamlegt álag, geðshræringu, kulda og eftir neyslu fæðu. Þessi aukna hjartsláttartíðni getur haft í för með sér brjóstverk hjá fólki sem er með hjartaöng.

Um langvarandi hjartabilun

Langvarandi hjartabilun er hjartasjúkdómur sem kemur fram þegar hjartað getur ekki dælt nægilegu blóði út til líkamans. Algengustu einkenni hjartabilunar eru mæði, þróttleysi, þreyta og bólgnir öklar.

Hvernig verkar Procoralan?

Helsta verkun Procoralan er að draga úr hjartsláttartíðninni um nokkur slög á mínútu. Það dregur úr þörf hjartans fyrir súrefni sérstaklega við aðstæður þegar líklegt er að hjartaangarkast komi fram. Á þennan hátt hjálpar Procoralan til við að stjórna og draga úr fjölda hjartaangarkasta. Auk þess hjálpar ivabradin við að bæta hjartastarfsemina og lífshorfur sjúklings með sértækri verkun sem hægir á hjartslætti, því að hraður hjartsláttur hefur neikvæð áhrif á starfsemi hjartans og lífshorfur sjúklinga með langvarandi hjartabilun.

2. Áður en byrjað er að nota Procoralan

Ekki má nota Procoralan

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ivabradini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef hjartsláttartíðnin í hvíld, fyrir meðferð, er of hæg (lægri en 70 slög á mínútu);
- ef þú ert með hjartalost (hjartasjúkdómur sem er meðhöndlaður á sjúkrahúsi);
- ef þú ert með hjartsláttartruflanir;
- ef þú ert að fá hjartaáfall;
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting;
- ef þú ert með hvikula hjartaöng (alvarleg mynd sjúkdómsins, þar sem brjóstverkur kemur mjög oft fram og með eða án líkamlegrar áreynslu);
- ef þú ert með hjartabilun sem nýlega hefur versnað;
- ef hjartað slær eingöngu vegna boða frá gangráði;
- ef þú ert með alvarlega lifrarkvilla;
- ef þú notar lyf til meðferðar við sveppasýkingum (t.d. ketoconazol, itraconazol), sýklalyf af flokki makrólíða (t.d. josamycin, claritromycin, telitromycin eða erytromycin sem gefið er með inntöku), lyf til meðferðar við HIV sýkingum (t.d. nelfinavir, ritonavir) eða nefazodon (þunglyndislyf) eða díltiazem, verapamil (notuð við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng);
- ef þú ert kona á barneignaaldri og notar ekki áreiðanlega getnaðarvörn;
- ef þú ert þunguð eða að reyna að verða þunguð;
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Procoralan er notað:

- ef þú ert með hjartsláttartruflanir (eins og óreglulegan hjartslátt, hjartsláttarónot, aukinn brjóstverk) eða langvarandi gáttatif (ákveðin gerð hjartsláttartruflana), eða ef hjartalínurit (ECG) er óeðlilegt, kallast „langt QT heilkenni“,
- ef þú ert með einkenni eins og þreytu, svima eða mæði (þetta getur bent til þess að hjartað slái of hægt),
- ef þú ert með einkenni gáttatífs (óvenjulega há hjartsláttartíðni í hvíld (meiri en 110 slög á mínútu) eða óregluleg, án augljósrar ástæðu, sem gerir erfitt fyrir að mæla hana),
- ef þú hefur nýlega fengið slag (heilablóðfall),
- ef þú ert með vægan til í meðallagi slæman lágþrýsting,
- ef þú ert með blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, einkum eftir breytingu á meðferð við blóðþrýstingi,
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun eða hjartabilun með óeðlilegu hjartalínuriti (ECG) sem kallast „greinrof (bundle branch block)“,
- ef þú ert með langvarandi sjúkdóm í sjónu augans,
- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan lifrarsjúkdóm,
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm.

Ef eitthvað af ofantöldu á við skal ræða við læknum þegar í stað áður en eða meðan Procoralan er notað.

Börn

Procoralan er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Procoralan

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Gætið þess að segja læknum frá því ef eftirfarandi lyf eru notuð, þar sem breyta getur þurft skammti Procoralan eða veita eftirlit:

- fluconazol (sveppalyf)
- rifampicin (sýklalyf)
- barbitúröt (við svefnerfiðleikum eða flogaveiki)
- fenytoin (við flogaveiki)

- *Hypericum perforatum* eða jónsmessurunni/jóhannesarjurt (náttúrulyf við þunglyndi)
- Lyf sem lengja QT bilið og eru annaðhvort notuð við hjartsláttartruflunum eða öðrum sjúkdómum:
 - kinidin, disopyramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (til meðferðar við hjartsláttartruflunum)
 - bepridil (til meðferðar við hjartaöng)
 - ákveðnar tegundir lyfja til meðferðar við kvíða, geðklofa eða öðrum geðsjúkdómum (t.d. pimozid, ziprasidon, sertindol)
 - malaríulyf (t.d. mefloquin eða halofantrin)
 - erytromycin sem gefið er í bláæð (sýklalyf)
 - pentamidin (lyf við sníkjudýrum)
 - cisaprid (við maga-vélindis bakflæði)
- Sum þvagræsilyf sem geta valdið lækkuðum blóðkalíumgildum, svo sem fúrósemíð, hýdróklórtíasíð, indapamíð (notað til að meðhöndla bjúg, háþrýsting).

Notkun Procoralan með mat eða drykk

Forðast skal neyslu greipaldinsafa þann tíma sem meðferð með Procoralan varir.

Meðganga og brjóstagið

Þungaðar konur og konur sem ráðgera þungun mega ekki nota Procoralan (sjá „Ekki má nota Procoralan“).

Ef þú ert þunguð og hefur notað Procoralan skaltu hafa samband við lækinn.

Ekki taka Procoralan ef þú getur orðið þunguð nema þú notir áreiðanlega getnaðarvörn (sjá „Ekki má nota Procoralan“).

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Procoralan (sjá „Ekki má nota Procoralan“). Hafðu samband við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ætlar að hafa barn á brjósti þar sem hætta á brjóstagið ef Procoralan er tekið.

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Procoralan getur valdið tímabundnum ljósfyrirbærum (tímabundnum breytingum á ljósstyrk á svæði sjónsviðsins, sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“). Komi einkennin fram skal gæta varúðar við akstur og notkun véla þegar vænta má skyndilegra breytinga á ljósstyrk, einkum við næturakstur.

Procoralan inniheldur mjólkursykur.

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skaltu hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Procoralan

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Taka á Procoralan inn meðan á máltíð stendur.

Ef þú færð meðferð við áreynsluhjartaöng

Upphafsskammtur á ekki að vera stærri en ein 5 mg tafla af Procoralan tvisvar sinnum á sólarhring. Ef þú ert enn með einkenni hjartaangar og hefur þolað 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring vel, má auka skammtinn. Viðhaldsskammtur á ekki að vera stærri en 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Læknirinn mun ávísa réttum skammti handa þér. Venjulegur skammtur er ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi. Í sumum tilvikum (t.d. hjá öldruðum) gæti lækinn ávísað hálfum skammti, þ.e. hálfri töflu af Procoralan 5 mg (samsvarar 2,5 mg af ivabradini) að morgni og hálfri 5 mg töflu að kvöldi.

Ef þú færð meðferð við langvarandi hjartabilun

Venjulegur upphafsskammtur er 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring, sem auka má í eina 7,5 mg Procoralan töflu tvisvar sinnum á sólarhring ef nauðsyn krefur. Læknirinn mun ákveða þann skammt sem hentar hverjum og einum. Venjulegur skammtur er ein tafla að morgni og ein tafla að kvöldi. Í sumum tilvikum (t.d. hjá öldruðum) kann að vera að læknirinn ákveði að helminga skuli skammtinn, þ.e. hálf 5 mg Procoralan tafla (jafngildir 2,5 mg af ivabradini) að morgni og hálf 5 mg tafla að kvöldi.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Stór skammtur af Procoralan getur valdið mæði eða þreytu vegna þess að hjartað hægir of mikið á sér. Ef þetta kemur fyrir á tafarlaust að hafa samband við lækni.

Ef gleymist að nota Procoralan

Ef gleymist að nota skammt af Procoralan skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Dagatalið sem prentað er á þynnuna sem töflurnar eru í ætti að hjálpa til við að muna hvenær síðasta tafla Procoralan var tekin.

Ef hætt er að nota Procoralan

Meðferð við hjartaöng og langvinnri hjartabilun er yfirleitt ævilöng, því skal ræða við lækinn áður en hætt er að nota lyfið.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Procoralan vera of mikil eða of lítil.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tíðni hugsanlegra aukaverkana sem taldar eru upp hér á eftir er flokkuð á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

Algengar: geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000 notendum

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirlyggjandi gögnum

Algengustu aukaverkanir sem koma fram við notkun lyfsins eru skammtaháðar og tengjast verkunarmáta lyfsins:

Mjög algengar:

Sjöntengt ljósfyrirbæri (skammvinn tímabil aukinnar birtu, yfirleitt vegna skyndilegra breytinga í ljósstyrk). Einnig er hægt að lýsa þeim sem ljósþjarna, lituðu leifturljósi, myndniðurbroti eða margföldum myndum. Þau koma yfirleitt fram á fyrstu tveim mánuðum meðferðar og geta komið fram endurtekið eftir það og hverfa á meðan meðferð stendur eða eftir að meðferð lýkur.

Algengar:

Breyting á hjartastarfsemi (einkennin eru hægari hjartsláttur). Þau koma einkum fram á fyrstu tveim til þrem mánuðum meðferðar.

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir:

Algengar:

Óreglulegur og hraður hjartsláttur, óeðlileg skynjun á hjartslætti, blóðþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á, höfuðverkur, sundl og þokusjón (óskýr sjón).

Sjaldgæfar:

Hjartsláttarótt og aukaslög í hjarta, ógleði, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkur, svimi, öndunarerfiðleikar (mæði), vöðvakrampar, breytingar á rannsóknaniðurstöðum: hækkuð blóðgildi þvagsýru og aukning á rauðkyrningum (tegund hvíttra blóðkorna) og aukning kreatíníns í blóði (niðurbrotsefni vöðva), húðútbrot, ofsabjúgur (t.d. bólga í andliti, tungu eða hálsi, erfiðleikar við öndun og kyngingu), lágur blóðþrýstingur, yfirlið, þreytutilfinning, veikleikatilfinning, óeðlilegt hjartalínurit (ECG), tvísýni, skert sjón.

Mjög sjaldgæfar:

Ofsakláði, kláði, roði í húð, lasleiki.

Koma örsjaldan fyrir:

Óreglulegur hjartsláttur.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Procoralan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.


Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.


6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Procoralan inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ivabradin (sem hýdróklóríð).
Procoralan 5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg ivabradin (jafngildir 5,390 mg af ivabradini sem hýdróklóríð).
Procoralan 7,5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7,5 mg ivabradin (jafngildir 8,085 mg af ivabradini sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni töflukjarnans eru: Mjólkursykureinhýdrat, magnesíumsterat (E 470 B), maíssterkja, maltdestrín, vatnsfrí kísilkvoða (E 551) og í töfluhúðinni: Hýprómellósa (E 464), títantvíoxíð (E 171), macrogol 6000, glýseról (E 422), magnesíumsterat (E 470 B), gult járnnoxíð (E 172), rautt járnnoxíð (E 172).

Útlit Procoralan og pakkningastærðir

Procoralan 5 mg töflur eru laxableikar, flangar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum, ígrafnar „5“ á annarri hliðinni og  á hinn hliðinni.

Procoralan 7,5 mg töflur eru laxableikar, þríhyrningslaga, filmuhúðaðar töflur, ígrafnar „7.5“ á annarri hliðinni og  á hinn hliðinni.

Töflurnar eru fáanlegar í dagatalspakkningum (ál/PVC þynnur) með 14, 28, 56, 84, 98, 100 eða 112 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

Les Laboratories Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex - Frakklandi

Framleiðandi:

Les Laboratories Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy - Frakklandi

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey Road
Arklow - Co. Wicklow - Írlandi

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.
ul. Annapol 6B – 03-236 Warszawa – Póllandi

og

Laboratoiros Servier, S.L.
Avda. de los Madroños, 33
28043 Madrid
Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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 67502039

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu um rannsókn án inngripa á öryggi lyfjanna sem tilgreind eru hér fyrir ofan, sem skylt var að framkvæma eftir að markaðsleyfi voru veitt (post-authorization safety study, PASS), eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Niðurstöður þessarar rannsóknar á notkun lyfjanna (drug utilization study, DUS) sýndu aukna aðhaldni við leiðbeiningar í Samantekt á eiginleikum lyfs á tímabilinu eftir að aðgerðir til lágmörkunar áhættu (risk minimization measures, RMM) voru innleiddar (post-RMM period), borið saman við tímabilið áður en þær voru innleiddar (pre-RMM period). Þessi aukna aðhaldni mældist fyrir öll fjögur viðmiðin sem rannsökuð voru. Í ljósi tiltækra gagna varðandi lokaskýrslu um PASS-rannsóknina telur PRAC því að tilefni sé til að breyta skilmálum markaðsleyfanna.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra ályktana af niðurstöðum rannsóknarinnar á lyfjunum sem tilgreind eru hér fyrir ofan telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af viðkomandi lyfjum sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna skuli breytt.