

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 5 mg ivabradine (gelijk aan 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).

### Hulpstof met bekend effect

63,91 mg lactosemonohydraat.

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten

Een filmomhulde tablet bevat 7,5 mg ivabradine (gelijk aan 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).

### Hulpstof met bekend effect


61,215 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM


Filmomhulde tablet

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten

Zalmkleurige, langwerpige, filmomhulde tablet met aan beide zijden een breukstreep, met "5" op één kant en  op de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten

Zalmkleurige, driehoekige, filmomhulde tablet met "7,5" op één kant en  op de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris.

Ivabradine is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris bij volwassenen met coronaire hartziekte die een normaal sinusritme hebben en een hartfrequentie  $\geq 70$  spm.

Ivabradine is geïndiceerd voor gebruik:

- bij volwassenen die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor bètablokkers
- of in combinatie met bètablokkers bij patiënten die met een optimale bètablokkerdosis onvoldoende onder controle zijn.

Behandeling van chronisch hartfalen

Ivabradine is geïndiceerd bij chronisch hartfalen NYHA-klasse II tot IV met systolische disfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie  $\geq 75$  spm is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voor de verschillende doseringen zijn filmomhulde tabletten met 5 mg en 7,5 mg ivabradine verkrijgbaar.

*Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris*

Het wordt aanbevolen om de beslissing om de behandeling te starten, dan wel de dosis te titreren, te nemen in aanwezigheid van voorzieningen voor het serieel meten van de hartfrequentie, voor het opnemen van het ECG of voor ambulante 24-uurs monitoring.

De startdosis ivabradine mag niet hoger zijn dan 5 mg tweemaal daags in patiënten jonger dan 75 jaar. Na drie tot vier weken behandeling, als de patiënt nog steeds symptomen vertoont, als de startdosis goed wordt verdragen en als de hartfrequentie in rust boven 60 spm blijft, kan de dosering worden verhoogd naar de volgende hogere dosering bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg gebruiken. De onderhoudsdosering mag niet hoger zijn dan 7,5 mg tweemaal daags.

Als er geen verbetering optreedt in de symptomen van angina binnen 3 maanden na de start van de therapie, moet de behandeling met ivabradine worden gestaakt.

Voorts moet staken van de behandeling worden overwogen als er slechts een beperkte symptomatische respons optreedt en wanneer er geen klinisch relevante afname van de hartfrequentie in rust optreedt binnen 3 maanden.

Als tijdens de behandeling de hartfrequentie daalt tot onder 50 slagen per minuut (spm) in rust of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, dient de dosering naar beneden worden getitreerd inclusief de laagste dosis van 2,5 mg tweemaal daags (een halve 5 mg tablet tweemaal daags). Na de vermindering van de dosis dient de hartfrequentie te worden gemonitord (zie rubriek 4.4). De behandeling dient te worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 spm blijft of de symptomen van bradycardie voortduren ondanks de vermindering van de dosis.

*Behandeling van chronisch hartfalen*

De behandeling dient alleen te worden geïnitieerd bij een patiënt met stabiel hartfalen. Het is raadzaam dat de behandelend arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

De gewoonlijk aanbevolen aanvangsdosis ivabradine is tweemaal daags 5 mg. Na een behandelingsduur van twee weken kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 7,5 mg wanneer de hartfrequentie in rust voortdurend boven de 60 spm is of worden verlaagd tot tweemaal daags 2,5 mg (tweemaal daags een halve tablet van 5 mg) wanneer de hartfrequentie in rust voortdurend onder de 50 spm is of bij symptomen in verband met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie. Wanneer de hartfrequentie tussen de 50 en 60 spm is, dient de dosis van tweemaal daags 5 mg te worden gehandhaafd.

Wanneer tijdens de behandeling de hartfrequentie voortdurend daalt tot onder de 50 slagen per minuut (spm) in rust, of de patiënt symptomen in verband met bradycardie ondervindt, moet de dosis tot de volgende lagere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 7,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen.

Wanneer de hartfrequentie voortdurend stijgt tot boven de 60 slagen per minuut in rust, kan de dosis tot de volgende hogere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen.

Wanneer de hartfrequentie lager blijft dan 50 spm of symptomen van bradycardie aanhouden, moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

### Speciale populatie

*Ouderen*

Bij patiënten van 75 jaar of ouder dient, indien noodzakelijk, voordat men titreert naar hogere doseringen een lagere startdosis te worden overwogen (2,5 mg tweemaal daags, d.w.z. een halve 5 mg tablet tweemaal daags).

*Nierfunctiestoornis*

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie en creatinineklaring boven 15 ml/min (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met creatinineklaring onder 15 ml/min. Ivabradine dient daarom voorzichtig gebruikt te worden bij deze populatie.

### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ivabradine bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Ivabradine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, omdat dit niet is onderzocht in deze populatie en een grote toename van totale blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 4.3 en 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ivabradine voor de behandeling van chronisch hartfalen bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Beschikbare gegevens worden in rubrieken 5.1 en 5.2 beschreven, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Tabletten dienen tweemaal daags oraal te worden ingenomen, d.w.z. één keer 's morgens en één keer 's avonds tijdens de maaltijd (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hartfrequentie in rust lager dan 70 slagen per minuut vóór behandeling
- Cardiogene shock
- Acut myocard infarct
- Ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Sick sinus syndroom
- Sino-atriaal blok
- Instabiel of acut hartfalen
- Pacemakerafhankelijkheid (hartfrequentie uitsluitend bepaald door de pacemaker)
- Instabiele angina pectoris
- 3e graads AV-blok
- Combinatie met sterke cytochroom P450 3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine oraal, josamycine, telitromycine), HIV-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon (zie rubriek 4.5 en 5.2)
- Combinatie met verapamil of diltiazem welke matige CYP3A4-remmers zijn die de hartfrequentie kunnen doen afnemen (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen die zwanger kunnen worden en niet de juiste anticonceptie maatregelen gebruiken (zie rubriek 4.6).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Bijzondere waarschuwingen

#### *Ontbreken van gunstig effect op de klinische resultaten in patiënten met symptomatische stabiele angina pectoris*

Ivabradine is uitsluitend geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris omdat ivabradine geen gunstig effect heeft op cardiovasculaire resultaten (bijv. hartinfarct of cardiovasculair overlijden) (zie rubriek 5.1).

#### *Meting van de hartfrequentie*

Gegeven het feit dat de hartfrequentie aanzienlijk kan fluctueren in de tijd, moet seriële meting van deze frequentie, opname van het ECG of ambulante 24-uurs monitoring worden overwogen teneinde de hartfrequentie in rust vast te stellen voorafgaand aan het starten van de behandeling met ivabradine alsmede in patiënten die reeds behandeld worden met ivabradine maar bij wie dosis-titratie wordt overwogen. Dit is eveneens van toepassing op patiënten met een lage hartfrequentie, in het bijzonder wanneer de hartfrequentie daalt tot beneden 50 spm, of na een vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2).

### *Cardiale aritmieën*

Ivabradine is niet werkzaam bij het behandelen of voorkomen van cardiale aritmieën en raakt zijn werkzaamheid waarschijnlijk kwijt als zich een tachyarritmie voordoet (bijv. ventriculaire of supraventriculaire tachycardie). Ivabradine wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met atriumfibrilleren of andere cardiale aritmieën die de functie van de sinusknop verstoren.

In patiënten die worden behandeld met ivabradine is sprake van een toegenomen risico op atriumfibrilleren (zie rubriek 4.8). Atriumfibrilleren treedt vaker op in patiënten die tegelijkertijd amiodaron of sterke klasse-I anti-aritmica gebruiken. Geadviseerd wordt om patiënten die met ivabradine worden behandeld regelmatig klinisch te controleren op het voorkomen van atriumfibrilleren (langdurig of paroxismaal). Indien klinisch geïndiceerd hoort hier ook ECG-registratie bij (bijv. bij aggraving van angina pectoris, palpities, onregelmatige polsslag).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over klachten en symptomen van atriumfibrilleren en moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen. Wanneer atriumfibrilleren zich voordoet gedurende de behandeling, moet de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het voortzetten van de ivabradine behandeling zorgvuldig worden heroverwogen.

Patiënten met chronisch hartfalen met intraventriculaire geleidingsstoornissen (linkerbundeltakblok, rechterbundeltakblok) en ventriculaire dissynchronie dienen nauwlettend te worden gemonitord.

### *Gebruik bij patiënten met een 2e graads AV-blok*

Ivabradine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een 2e graads AV-blok.

### *Gebruik bij patiënten met een lage hartfrequentie*

Ivabradine dient niet geïnitieerd te worden bij patiënten met een rusthartfrequentie die voor behandeling lager is dan 70 slagen per minuut (zie rubriek 4.3).

Als tijdens de behandeling de rusthartfrequentie voortdurend daalt tot onder 50 spm of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, dient de dosering naar beneden te worden getitreerd of de behandeling te worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 spm blijft of de symptomen van bradycardie voortduren (zie rubriek 4.2).

### *Combinatie met calciumkanaalblockers*

Gelijktijdig gebruik van ivabradine met calciumkanaalblockers die de hartfrequentie verlagen zoals verapamil of diltiazem is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5). Er zijn geen veiligheidsproblemen gemeld met betrekking tot de combinatie van ivabradine met nitraten en dihydropyridine calciumkanaalblockers zoals amlodipine. Extra werkzaamheid van ivabradine in combinatie met dihydropyridine calciumkanaalblockers is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

### *Chronisch hartfalen*

Hartfalen moet stabiel zijn alvorens behandeling met ivabradine te overwegen. In verband met de beperkte hoeveelheid informatie in deze populatie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van ivabradine bij patiënten met hartfalen met NYHA functionele classificatie IV.

### *Beroerte*

Het gebruik van ivabradine wordt niet aanbevolen onmiddellijk na een beroerte omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over deze situaties.

### *Gezichtsfunctie*

Ivabradine beïnvloedt de functie van de retina. Er is geen bewijs dat een langlopende behandeling met ivabradine een toxisch effect heeft op de retina (zie rubriek 5.1). Het staken van de behandeling moet worden overwogen als er een onverwachte verslechtering in de gezichtsfunctie optreedt. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met retinitis pigmentosa.

## Voorzorgen bij gebruik

### *Patiënten met hypotensie*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten met lichte tot matige hypotensie en ivabradine dient daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Ivabradine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg) (zie rubriek 4.3).

### *Atriumfibrilleren - Cardiale aritmieën*

Er zijn geen aanwijzingen van een risico op (excessieve) bradycardie bij terugkeer naar sinusritme als wordt gestart met farmacologische cardioversie bij met ivabradine behandelde patiënten. Echter door het ontbreken van uitgebreide gegevens dient niet urgente DC-cardioversie te worden overwogen 24 uur na de laatste dosis ivabradine.

### *Gebruik bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of die behandeld worden met QT-verlengende geneesmiddelen*

Het gebruik van ivabradine bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5). Als de combinatie noodzakelijk blijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist.

Hartfrequentiereductie, zoals veroorzaakt door ivabradine, kan QT-verlenging verergeren, wat ernstige aritmieën kan veroorzaken, in het bijzonder Torsade de pointes.

### *Patiënten met hypertensie die aanpassingen van bloeddrukbehandeling nodig hebben*

In het SHIFT-onderzoek hebben meer patiënten episodes met verhoogde bloeddruk ondervonden tijdens de behandeling met ivabradine (7,1%) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo (6,1%). Deze episodes deden zich het vaakst voor kort nadat de bloeddrukbehandeling werd aangepast, waren van voorbijgaande aard en waren niet van invloed op het behandelingseffect van ivabradine. Wanneer behandelingsaanpassingen worden aangebracht bij patiënten met chronisch hartfalen die worden behandeld met ivabradine dient de bloeddruk met een geschikte tussenpoos te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

### *Hulpstoffen*

Omdat de tabletten lactose bevatten, dienen patiënten met de zeldzame aangeboren afwijkingen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

#### *Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen*

##### QT-verlengende geneesmiddelen

- Cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen (bijv. kinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodaron).
- Niet cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen (bijv. pimozide, ziprasidone, sertindol, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, intraveneuze erytromycine).

Het gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire en niet cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen met ivabradine dient te worden vermeden omdat QT-verlenging kan worden verergerd door de verlaging van de hartfrequentie. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist (zie rubriek 4.4).

#### *Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen*

Kaliumverlagende diuretica (thiazidediuretica en lisdiuretica): hypokaliëmie kan het risico van aritmie vergroten. Omdat ivabradine bradycardie kan veroorzaken, is de resulterende combinatie van hypokaliëmie en bradycardie een predisponerende factor voor het optreden van ernstige aritmieën, vooral bij patiënten met het lange-QT-syndroom, ongeacht of dit is aangeboren of stofgeïnduceerd.

## Farmacokinetische interacties

### *Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)*

Ivabradine wordt uitsluitend gemetaboliseerd door CYP3A4 en het is een zeer zwakke remmer van dit cytochroom. Het is gebleken dat ivabradine niet van invloed was op het metabolisme en plasmaconcentraties van andere CYP3A4-substraten (lichte, matige en sterke remmers). CYP3A4-remmers en -inductoren neigen tot interactie met ivabradine en beïnvloeden diens metabolisme en farmacokinetiek in een klinisch significante mate. Onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben aangetoond dat CYP3A4-remmers ivabradineplasmaconcentraties verhogen, terwijl inductoren deze verlagen. Verhoogde plasmaconcentraties van ivabradine kunnen geassocieerd worden met het risico op excessieve bradycardie (zie rubriek 4.4).

### *Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik*

Het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine oraal, josamycine, telitromycine), HIV-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De krachtige CYP3A4-remmers ketoconazol (200 mg eenmaal daags) en josamycine (1 g tweemaal daags) verhoogden de gemiddelde plasmablootstelling van ivabradine 7 tot 8-voudig.

Matige CYP3A4-remmers: specifieke interactie onderzoeken bij gezonde proefpersonen en patiënten hebben aangetoond dat de combinatie van ivabradine met de hartfrequentie verlagende middelen diltiazem of verapamil resulteerde in een toename van blootstelling aan ivabradine (2 tot 3-voudige toename in AUC) en een extra verlaging van de hartfrequentie van 5 spm. Gelijktijdig gebruik van ivabradine met deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### *Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen*

Grapefruitsap/pompelemoessap: ivabradineblootstelling werd 2-voudig verhoogd na het gelijktijdige gebruik van grapefruitsap. Daarom moet het nuttigen van grapefruitsap worden vermeden.

### *Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen*

- Matige CYP3A4-remmers: het gelijktijdig gebruik van ivabradine met andere matige CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kan worden overwogen bij een startdosis van 2,5 mg tweemaal daags als de hartfrequentie in rust hoger is dan 70 spm en met monitoring van de hartfrequentie.
- CYP3A4-inductoren: CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, barbituraten, fenytoïne, Hypericum perforatum [sint-janskruid]) kunnen de blootstelling aan en werking van ivabradine verminderen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 opwekkende geneesmiddelen kan een aanpassing vereisen van de dosis ivabradine. De combinatie van ivabradine 10 mg tweemaal daags met sint-janskruid bleek de AUC van ivabradine met de helft te verminderen. De inname van sint-janskruid tijdens de behandeling met ivabradine dient beperkt te worden.

### *Ander gelijktijdig gebruik*

Specifieke onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben geen klinisch significant effect te zien gegeven van de volgende geneesmiddelen op de farmacokinetica en farmacodynamica van ivabradine: protonpompremmers (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA-reductaseremmers (simvastatine), dihydropyridine calciumkanaalblockers (amlodipine, lacidipine), digoxine en warfarine. Bovendien was er geen klinisch significant effect van ivabradine op de farmacokinetica van simvastatine, amlodipine, lacidipine, op de farmacokinetica en farmacodynamica van digoxine, warfarine en op de farmacodynamica van aspirine.

In centrale fase III klinische onderzoeken werden de volgende geneesmiddelen routinematig gecombineerd met ivabradine zonder dat dit problemen opleverde voor de veiligheid: angiotensine-converterend-enzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers, diuretica, anti-aldosteronmiddelen, kort- en langwerkende nitraten, HMG CoA-reductaseremmers, fibraten, protonpompremmers, orale antidiabetica, aspirine en andere anti-bloedplaatjes geneesmiddelen.

### *Pediatrische patiënten*

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de juiste anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Uit deze studies kwam een embryotoxische en teratogene werking naar voren (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom is ivabradine gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding

Dierstudies laten zien dat ivabradine wordt uitgescheiden in melk. Daarom is ivabradine gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die behandeling met ivabradine nodig hebben dienen te stoppen met het geven van borstvoeding en hun kind op een andere manier te voeden.

### Vruchtbaarheid

Onderzoek bij ratten heeft geen invloed getoond op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een specifiek onderzoek om de mogelijke invloed van ivabradine te beoordelen op rijvaardigheid is uitgevoerd met gezonde proefpersonen waarbij geen verandering in de rijvaardigheid werd waargenomen. In postmarketingervaring zijn echter gevallen van verminderde rijvaardigheid ten gevolge van visuele symptomen gerapporteerd. Ivabradine kan waarnemen van lichtverschijnselen veroorzaken van voorbijgaande aard, die hoofdzakelijk bestaan uit fosfenen (zie rubriek 4.8). Indien men gaat rijden of machines bedient in situaties waarbij onverwachte variaties in lichtintensiteit kunnen voorkomen, dient men rekening te houden met deze lichtverschijnselen, met name als 's nachts gereden wordt. Ivabradine heeft geen invloed op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ivabradine is onderzocht in klinische onderzoeken waarin bijna 45.000 deelnemers betrokken waren. De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij ivabradine, lichtverschijnselen (fosfenen) en bradycardie, zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologisch effect van het geneesmiddel.

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Voorkeurterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Eosinofilie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hyperurikemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, in het algemeen tijdens de eerste maand van de behandeling
		Duizeligheid, mogelijk verband houdend met bradycardie
	Soms*	Syncope, mogelijk verband houdend met bradycardie



<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Voorkeurterm</b>
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Lichtverschijnselen (fosfenen)
	Vaak	Wazig zien
	Soms*	Diplopia
		Verstoord gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie
		1e graads AV-blok (ECG verlengd PQ-interval)
		Ventriculaire extrasystolen
		Atriumfibrilleren
	Soms	Palpataties, supraventriculaire extrasystolen
Zeer zelden	2° graads AV-blok, 3° graads AV-blok	
	Sicksinussyndroom	
Bloedvataandoeningen	Vaak	Ongecontroleerde bloeddruk
	Soms*	Hypotensie, mogelijk verband houdend met bradycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspnoe
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
		Obstipatie
		Diarree
		Abdominale pijn*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms*	Angio-oedeem
		Rash
	Zelden*	Erytheem
		Pruritus
		Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms*	Astenie, mogelijk verband houdend met bradycardie
		Vermoeidheid, mogelijk verband houdend met bradycardie
	Zelden*	Malaise, mogelijk verband houdend met bradycardie
Onderzoeken	Soms	Verhoogde creatinine in het bloed
		ECG verlengd QT-interval

\*Frequentie berekend uit klinisch onderzoek naar geconstateerde bijwerkingen van spontane rapportage

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) werden gemeld door 14,5% van de patiënten, beschreven als een voorbijgaande verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld. Ze worden gewoonlijk veroorzaakt door plotselinge variaties in lichtintensiteit. Fosfenen kunnen ook worden beschreven als een halo, beelddecompositie (stroboscopische of caleidoscopische effecten), gekleurde felle lichten of meerdere beelden (retinale nawerking). Fosfenen beginnen in het algemeen in de eerste twee maanden van behandeling waarna zij herhaalde malen kunnen voorkomen. Fosfenen werden in het algemeen gemeld als zijnde van een lichte tot matige intensiteit. Alle fosfenen verdwenen tijdens of na de behandeling, de meerderheid (77,5%) ervan verdween tijdens de behandeling. Minder dan 1% van de patiënten paste zijn dagelijks leefpatroon aan of stopte met de behandeling in verband met fosfenen.

Bradycardie werd gemeld door 3,3% van de patiënten vooral in de eerste 2 tot 3 maanden van het begin van de behandeling. 0,5% van de patiënten had last van een ernstige bradycardie onder of gelijk aan 40 spm.

In de SIGNIFY-studie werd atriumfibrilleren waargenomen in 5,3% van de patiënten die werden behandeld met ivabradine vergeleken met 3,8% in de placebogroep. In een gecombineerde analyse van alle fase II/III dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van ten minste 3 maanden en waarin meer dan 40.000 patiënten waren geïnccludeerd, was de incidentie van atriumfibrilleren 4,86% in de met ivabradine behandelde patiënten vergeleken met 4,08% in de controlegroep, hetgeen overeenkomt met een hazard ratio van 1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Overdosering kan leiden tot ernstige en langdurige bradycardie (zie rubriek 4.8).

#### Behandeling

Ernstige bradycardie dient symptomatisch te worden behandeld in een gespecialiseerde omgeving. In het geval van bradycardie met slechte hemodynamische tolerantie, kan symptomatische behandeling inclusief intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Tijdelijke cardiale elektrische pacing kan indien nodig worden ingesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, overige cardiale preparaten, ATC-code: C01EB17.

#### Werkingsmechanisme

Ivabradine is een puur hartfrequentie verlagend middel, dat werkt via selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker  $I_f$ -stroom, welke de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknop en de hartfrequentie bepaalt. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknop zonder effecten op intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden, evenmin als op myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Ivabradine kan ook interactie aangaan met de retinale stroom  $I_h$  die veel lijkt op cardiale  $I_f$ . Het neemt deel aan de tijdelijke resolutie van het visuele systeem, door vermindering van de retinale respons op felle lichtprikkels. Onder omstandigheden die daartoe aanleiding geven (bijvoorbeeld snelle wisselingen in lichtsterkte), kan een gedeeltelijke inhibitie van  $I_h$  door ivabradine de oorzaak zijn van het af en toe waarnemen van lichtverschijnselen. Waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) wordt beschreven als een voorbijgaande verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld (zie rubriek 4.8).

#### Farmacodynamische effecten

De belangrijkste farmacodynamische eigenschap van ivabradine bij mensen is een specifiek dosisafhankelijke verlaging van de hartfrequentie. Analyse van de verlaging van de hartfrequentie met doseringen tot 20 mg tweemaal daags geven een trend aan naar een plateau-effect dat consistent is met een verminderd risico van ernstige bradycardie onder 40 spm (zie rubriek 4.8).

Bij normaal aanbevolen doses, is de hartfrequentieverlaging ongeveer 10 spm in rust en tijdens inspanning. Dit leidt tot een vermindering van de cardiale belasting en het myocardiaal zuurstofverbruik. Ivabradine heeft geen invloed op intracardiale geleiding, contractiliteit (geen negatief inotroop effect) of ventriculaire repolarisatie:

- in klinische elektrofysiologie onderzoeken had ivabradine geen effect op atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden of gecorrigeerde QT-intervallen;
- bij patiënten met linkerventrikel disfunctie (linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) tussen 30 en 45%), had ivabradine geen nadelige invloed op de LVEF.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De anti-angineuze en anti-ischemische effectiviteit van ivabradine werd onderzocht in vijf dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken (drie vergeleken met placebo, en één vergeleken met atenolol en één met amlodipine). Aan deze onderzoeken namen in totaal 4111 patiënten deel met chronisch stabiele angina pectoris, waarvan er 2617 ivabradine kregen.

Ivabradine 5 mg tweemaal daags was effectief op inspanningstestparameters binnen 3 tot 4 weken behandeling. De effectiviteit werd bevestigd met 7,5 mg tweemaal daags. In het bijzonder werd het extra voordeel boven 5 mg tweemaal daags vastgesteld in een gecontroleerd referentieonderzoek vergeleken met atenolol: met 5 mg tweemaal daags werd na een maand behandeling de totale inspanningsduur op het dalpunt met ongeveer 1 minuut verhoogd en na een geforceerde titratie tot 7,5 mg tweemaal daags werd na een extra periode van 3 maanden een verdere verbetering met bijna 25 seconden behaald. In dit onderzoek werden de anti-angineuze en anti-ischemische voordelen van ivabradine bevestigd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De effectiviteit van 5 en 7,5 mg tweemaal daags was consistent in alle onderzoeken op inspanningstestparameters (totale duur van de inspanning, tijd tot limiterende angina pectoris, tijd tot aanvang van angina pectoris en tijd tot 1 mm ST segmentdepressie) en werd geassocieerd met een vermindering van circa 70% in het aantal angina pectoris aanvallen. De tweemaal daagse dosering van ivabradine was onveranderd effectief gedurende 24 uur.

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek bij 889 patiënten liet ivabradine in aanvulling op atenolol 50 mg eenmaal daags extra werkzaamheid zien op alle inspanningstestparameters op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname).

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek onder 725 patiënten, gaf ivabradine geen extra werkzaamheid te zien bovenop amlodipine (eenmaal daags 10 mg) op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname) terwijl er tijdens de piek sprake was van extra werkzaamheid (3-4 uur na orale inname).

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek onder 1277 patiënten gaf ivabradine een statistisch significante toename van de werkzaamheid in reactie op de behandeling te zien (gedefinieerd als een afname van ten minste 3 angina-aanvallen per week en/of een toename in de tijd tot een 1-mm-ST-segmentdepressie van ten minste 60 sec. tijdens een loopbandtest [ETT]) bovenop amlodipine (eenmaal daags 5 mg) of nifedipine GITS (eenmaal daags 30 mg) op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname van ivabradine) gedurende een behandelingsperiode van 6 weken (OR=1,3; 95% CI [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradine gaf geen toename van de werkzaamheid te zien voor de secundaire eindpunten van ETT-parameters op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel, terwijl er tijdens de piek (3-4 uur na orale inname van ivabradine) sprake was van toename van de werkzaamheid.

De effectiviteit van ivabradine werd volledig gehandhaafd in de 3 of 4 maanden durende behandelingsperioden in de effectiviteitsonderzoeken. Er was geen sprake van farmacologische tolerantie (verlies van effectiviteit) tijdens de behandeling noch van reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. De anti-angineuze en anti-ischemische effectiviteit van ivabradine werd geassocieerd met dosisafhankelijke verlagingen van de hartfrequentie en met een aanzienlijke verlaging van het rate pressure product (hartfrequentie x systolische bloeddruk) in rust en tijdens inspanning. De invloed op de bloeddruk en perifere vaatweerstand was gering en klinisch niet significant.

Er werd een blijvende verlaging van de hartfrequentie aangetroffen bij patiënten die minstens 1 jaar (n = 713) met ivabradine waren behandeld. Er werd geen invloed waargenomen op glucose- of lipidenmetabolisme.

De anti-angineuze en anti-ischemische effectiviteit van ivabradine bleef behouden bij diabetische patiënten (n = 457) met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als in de algemene populatie.

Een groot uitkomstonderzoek, BEAUTIFUL, werd uitgevoerd onder 10917 patiënten met coronaire hartziekte en linkerventrikeldisfunctie (LVEF<40%) bovenop optimale achtergrondtherapie waarbij 86,9% van de patiënten bètablokkers kregen. Het belangrijkste werkzaamheidscriterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of ziekenhuisopname bij hernieuwd optreden van of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek gaf geen verschil te zien in de cijfers van het primaire samengestelde eindpunt in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatieve risico ivabradine: placebo 1,00, p=0,945).

In een post-hoc subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris op het moment van randomisatie (n=1507) werd geen veiligheidssignaal vastgesteld met betrekking tot cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of hartfalen (ivabradine 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

Een groot uitkomstonderzoek, SIGNIFY, werd uitgevoerd onder 19.102 patiënten met coronaire hartziekte en zonder klinisch hartfalen (LVEF > 40%) bovenop optimale achtergrondtherapie. Een behandelingschema dat de goedgekeurde dosering overschreed werd toegepast (startdosis 7,5 mg tweemaal daags (5 mg tweemaal daags bij een leeftijd  $\geq$  75 jaar) gevolgd door titratie tot 10 mg tweemaal daags). Het belangrijkste werkzaamheidscriterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden of een niet-fataal MI. Het onderzoek toonde geen verschil in het percentage van het primair samengestelde eindpunt (PSE) in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatieve risico ivabradine: placebo 1,08, p=0,197). Bradycardie werd gerapporteerd in 17,9% van de patiënten in de ivabradinegroep (2,1% in de placebogroep). Verapamil, diltiazem of sterke CYP 3A4-remmers werden gebruikt door 7,1% van de patiënten tijdens het onderzoek.

Een kleine statistisch significante toename van de PSE werd waargenomen in een, tevoren gedefinieerde, deelgroep van patiënten met angina pectoris in CCS klasse II of hoger bij de start van het onderzoek (n=12.049) (jaarlijks percentage 3,4% versus 2,9%, relatieve risico ivabradine: placebo 1,18, p=0,018), maar niet in de deelgroep van de totale anginapopulatie in CCS klasse  $\geq$  I (n=14.286) (relatieve risico ivabradine: placebo 1,11, p=0,110).

Deze resultaten konden niet geheel worden verklaard door de hoger dan toegestane dosis in dit onderzoek.

Het SHIFT-onderzoek was een groot multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 6505 volwassen patiënten met stabiel chronisch CHF (gedurende  $\geq$  4 weken), NYHA-klasse II tot IV, met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (LVEF  $\leq$  35%) en een hartfrequentie in rust van  $\geq$  70 spm.

Patiënten hebben standaardzorg ontvangen inclusief bètablokkers (89%), ACE-remmers en/of angiotensine-II-antagonisten (91%), diuretica (83%) en anti-aldosteronmiddelen (60%). In de groep met ivabradine werd 67% van de patiënten behandeld met tweemaal daags 7,5 mg. De mediane duur van de follow-up was 22,9 maanden. Behandeling met ivabradine werd in verband gebracht met een gemiddelde daling van de hartfrequentie van 15 spm vanaf een basislijnwaarde van 80 spm. Het verschil in hartfrequentie tussen ivabradine- en placebogroepen was 10,8 spm op 28 dagen, 9,1 spm op 12 maanden en 8,3 spm op 24 maanden.

Het onderzoek heeft een klinisch en statistisch significante relatieve risicovermindering van 18% aangetoond van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (hazard-ratio: 0,82, 95% BI [0,75;0,90] – p<0,0001) duidelijk binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling. De absolute risicoverlaging was 4,2%. De resultaten op het primaire eindpunt worden voornamelijk veroorzaakt door de hartfaleneindpunten, ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (absoluut risico verlaagd met 4,7%) en overlijden als gevolg van hartfalen (absoluut risico verlaagd met 1,1%).

Behandelingseffect op het primaire samengestelde eindpunt, de componenten ervan en secundaire eindpunten

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard-ratio [95% BI]	p-waarde
Primair samengesteld eindpunt	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componenten van de samenstelling:				
- CV overlijden	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Ziekenhuisopname voor verergerend HF	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Andere secundaire eindpunten:				
- Overlijden door ongeacht welke oorzaak	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Overlijden als gevolg van HF	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Ziekenhuisopname om ongeacht welke oorzaak	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Ziekenhuisopname om CV reden	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

De vermindering in het primaire eindpunt werd constant opgemerkt, ongeacht geslacht, NYHA-klasse, etiologie van ischemisch of niet-ischemisch hartfalen en van antecedenten van diabetes of hypertensie.

In de subgroep van patiënten met hartfrequentie  $\geq 75$  spm (n=4150) werd een sterkere verlaging opgemerkt in het primaire samengestelde eindpunt van 24% (hazard-ratio: 0,76, 95% BI [0,68;0,85] – p<0,0001) en voor andere secundaire eindpunten inclusief overlijden door ongeacht welke oorzaak (hazard-ratio: 0,83, 95% BI [0,72;0,96] – p=0,0109) en CV overlijden (hazard-ratio: 0,83, 95% BI [0,71;0,97] – p=0,0166). In deze patiëntensubgroep is het veiligheidsprofiel van ivabradine in lijn met dat voor de algemene populatie.

Er werd een significant effect opgemerkt op het primaire samengestelde eindpunt in de algemene patiëntengroep die bètablokkertherapie kreeg (hazard-ratio: 0,85, 95% BI [0,76;0,94]). In de subgroep van patiënten met hartfrequentie  $\geq 75$  spm en op de aanbevolen targetdosis bètablokkers, werd geen statistisch significante baat op het primaire samengestelde eindpunt (hazard-ratio: 0,97, 95% BI [0,74;1,28]) en andere secundaire eindpunten, inclusief ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (hazard-ratio: 0,79, 95% BI [0,56;1,10]) of overlijden als gevolg van hartfalen (hazard-ratio: 0,69, 95% BI [0,31;1,53]) opgemerkt.

Er was een significante verbetering in NYHA-klasse bij de laatst gerapporteerde waarde, 887 (28%) patiënten die ivabradine hebben gekregen verbeterden versus 776 (24%) patiënten die placebo hebben gekregen (p=0,001).

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 97 deelnemers bleek geen enkele retinale toxiciteit uit de gegevens die werden verzameld tijdens specifieke oftalmologische onderzoeken, gericht op het documenteren van de functie van het visuele systeem van staafjes, kegeltjes en afferente zenuwbanen (bijv. elektroretinografie, statisch en kinetisch gezichtsveldonderzoek, kleurwaarnemingstest en gezichtsscherpteonderzoek) en uitgevoerd bij patiënten die gedurende 3 jaar met ivabradine werden behandeld voor chronische stabiele angina pectoris.

#### Pediatrische patiënten

Er werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd onder 116 pediatrische patiënten (17 in de leeftijd van [6-12[ maanden, 36 in de leeftijd van [1-3[ jaar en 63 in de leeftijd van [3-18[ jaar) met CHF en gedilateerde cardiomyopathie (DCM) bovenop de optimale basisbehandeling. 74 van hen kregen ivabradine (verhouding 2:1). De aanvangsdosis was 0,02 mg/kg b.i.d. voor de deelgroep van [6-12[ maanden, 0,05 mg/kg b.i.d. voor [1-3[ jaar en [3-18[ jaar voor <40 kg, en 2,5 mg b.i.d. voor [3-18[ jaar en  $\geq 40$  kg. De dosis werd aangepast afhankelijk van de therapeutische respons met maximale doses van respectievelijk 0,2 mg/kg b.i.d., 0,3 mg/kg b.i.d. en 15 mg b.i.d. In dit onderzoek werd ivabradine tweemaal daags toegediend als drank of tablet. In een open-label, gerandomiseerd onderzoek in twee perioden met cross-over onder 24 volwassen, gezonde vrijwilligers werd geen farmacokinetisch verschil aangetoond tussen de twee formuleringen.

Een verlaging van 20% in de hartfrequentie, zonder brachycardie, werd bereikt bij 69,9% van de patiënten in de ivabradine-groep, vergeleken met 12,2% in de placebogroep tijdens de titratieperiode van 2 tot 8 weken (odds ratio: E = 17,24, 95% BI [5,91; 50,30]).

De gemiddelde doses ivabradine waarmee een verlaging van 20% in de hartfrequentie kon worden bereikt, waren respectievelijk  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg b.i.d.,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg b.i.d. en  $4,1 \pm 2,2$  mg b.i.d. voor de leeftijdsgroepen [1-3[ jaar, [3-18[ jaar en  $<40$  kg, en [3-18[ jaar en  $\geq 40$  kg.

De gemiddelde LVEF steeg van 31,8% tot 45,3% bij M012 in de ivabradine-groep, vergeleken met 35,4% tot 42,3% in de placebogroep. Er was een verbetering in de NYHA-klasse bij 37,7% van de ivabradine-patiënten vergeleken met 25,0% in de placebogroep. Deze verbeteringen waren niet statistisch significant. Het veiligheidsprofiel over één jaar was vergelijkbaar met hetgeen werd beschreven bij volwassen CHF-patiënten.

De langetermijneffecten van ivabradine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling, alsmede de werkzaamheid over de lange termijn van therapie met ivabradine in de jeugd voor de verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn niet onderzocht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Procoralan in alle subgroepen van pediatrie patiënten met angina pectoris.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Procoralan bij kinderen in de leeftijd van 0 tot minder dan 6 maanden met chronisch hartfalen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Onder fysiologische omstandigheden wordt ivabradine snel afgegeven uit tabletten en is sterk oplosbaar in water ( $>10$  mg/ml). Ivabradine is het S-enantiomeer waarbij geen bioconversie is aangetoond in vivo. Het N-gedemethyleerde derivaat van ivabradine is geïdentificeerd als de belangrijkste actieve metaboliet bij de mens.

### Absorptie en biobeschikbaarheid

Ivabradine wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening waarbij het piek plasmaniveau, indien nuchter, wordt bereikt na ongeveer 1 uur. De absolute biobeschikbaarheid van de filmomhulde tabletten ligt rond 40%, vanwege het first-pass-effect in de darmen en lever.

Voedsel vertraagde de absorptie met ongeveer 1 uur en verhoogde plasmablootstelling met 20 tot 30%. De inname van de tablet tijdens de maaltijd wordt aanbevolen om de variabiliteit tussen individuen aan blootstelling te verminderen (zie rubriek 4.2).

### Distributie

Ivabradine wordt ongeveer 70% aan plasma-eiwit gebonden en de omvang van de distributie in steady state ligt dicht bij 100 l bij patiënten. De maximum plasmaconcentratie na chronische toediening van de aanbevolen dosis van 5 mg tweemaal daags is 22 ng/ml (CV = 29%). De gemiddelde plasmaconcentratie is 10 ng/ml (CV = 38%) in steady state.

### Biotransformatie

Ivabradine wordt alleen uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en de darmen via oxidatie door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). De belangrijkste actieve metaboliet is het N-gedemethyleerd derivaat (S 18982), met een blootstelling ten opzichte van de moederverbinding van circa 40%. Het CYP3A4 wordt ook betrokken bij het metabolisme van deze actieve metaboliet. Ivabradine heeft een lage affiniteit voor CYP3A4, en vertoont geen klinisch relevante CYP3A4-inductie of -remming en het is daarom niet waarschijnlijk dat ivabradine het CYP3A4-substraatmetabolisme of plasmaconcentraties wijzigt. Omgekeerd kunnen krachtige remmers en inductoren een aanzienlijke invloed hebben op de plasmaconcentraties van ivabradine (zie rubriek 4.5).

### Eliminatie

Ivabradine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met een plasmahalfwaardetijd van 2 uur (70-75% van de AUC) en heeft een effectieve halfwaardetijd van 11 uur. De totale klaring is circa 400 ml/min en de renale

klaring is circa 70 ml/min. Excretie van metabolieten vindt in een soortgelijke mate plaats via feces en urine. Ongeveer 4% van een orale dosis wordt onveranderd in urine uitgescheiden.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De kinetika van ivabradine is lineair in een oraal dosisbereik van 0,5 – 24 mg.

#### Speciale populaties

- Ouderen: er zijn geen farmacokinetische verschillen (AUC en C<sub>max</sub>) waargenomen tussen bejaarde (≥ 65 jaar) of hoogbejaarde patiënten (≥ 75 jaar) en de algemene populatie (zie rubriek 4.2).
- Nierfunctiestoornis: de invloed van een nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 15 tot 60 ml/min) op de farmacokinetica van ivabradine is minimaal, vanwege de lage bijdrage van de nierklaring (circa 20%) ten opzichte van de totale eliminatie van zowel ivabradine als zijn belangrijkste metaboliet S 18982 (zie rubriek 4.2).
- Leverstoornis: bij patiënten met een lichte leverstoornis (Child Pugh score tot 7) waren de ongebonden AUC van ivabradine en de belangrijkste actieve metaboliet ongeveer 20% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matige leveraandoening. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverstoornis (zie rubriek 4.2 en 4.3).
- Pediatrische patiënten: het farmacokinetische profiel van ivabradine bij pediatrische patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met de farmacokinetiek die beschreven is voor volwassenen, wanneer een titratieschema op basis van leeftijd en gewicht wordt toegepast.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Analyse van het PK/PD verband heeft laten zien dat de hartfrequentie bijna lineair afneemt met de verhoging van ivabradine- en S 18982-plasmaconcentraties voor doses tot 15-20 mg tweemaal daags. Bij hogere doses is de vermindering van de hartfrequentie niet langer proportioneel voor ivabradineplasmaconcentraties en neigt ertoe een plateau te bereiken. Hoge blootstelling aan ivabradine, wat kan voorkomen als ivabradine wordt gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan resulteren in een overmatige verlaging van de hartfrequentie ofschoon dit risico wordt verminderd met gematigde CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5). Het PK/PD verband van ivabradine bij pediatrische patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met het PK/PD verband dat beschreven is voor volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Toxiciteitsonderzoeken met betrekking tot de voortplanting hebben geen effect aangetoond van ivabradine op de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjesratten. Als drachtige dieren tijdens organogenese werden behandeld met blootstellingen die dicht tegen therapeutische doseringen aanzaten, was er een hogere incidentie van foetussen met hartafwijkingen bij ratten en een klein aantal foetussen met ectrodactylie bij konijnen.

Bij honden die één jaar lang ivabradine hadden gekregen (doses van 2, 7 of 24 mg/kg/dag), werden reversibele veranderingen in retinale functie waargenomen, maar niet in verband gebracht met eventuele schade aan oogstructuren. Deze gegevens zijn consistent met het farmacologische effect van ivabradine gerelateerd aan de interactie ervan met hyperpolarisatie-geactiveerde I<sub>h</sub> stromen in de retina, die uitgebreide homologie delen met de I<sub>f</sub>-stroom van de cardiale pacemaker.

Andere herhalingsdoses op de lange termijn en carcinogeniciteitsonderzoeken brachten geen klinisch relevante veranderingen aan het licht.

#### Environmental Risk Assessment (ERA)

De milieurisicobeoordeling van ivabradine is uitgevoerd volgens Europese richtlijnen voor ERA. De resultaten van deze evaluaties onderschrijven het ontbreken van milieurisico van ivabradine en ivabradine vormt geen bedreiging voor het milieu.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern*

Lactose monohydraat  
Magnesiumstearaat (E 470 B)  
Maïszetmeel  
Maltodextrine  
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E 551)

#### *Filmomhulsel*

Hypromellose (E 464)  
Titaandioxide (E 171)  
Macrogol 6000  
Glycerol (E 422)  
Magnesiumstearaat (E 470 B)  
IJzeroxide geel (E 172)  
IJzeroxide rood (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/PVC blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doosjes.

#### Verpakkingsgrootten

Kalenderverpakkingen bevatten 14, 28, 56, 84, 98, 100 of 112 filmomhulde tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrijk



**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/05/316/008-014

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/10/2005  
Datum van laatste verlenging: 31/08/2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### · **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### · **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten  
ivabradine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een filmomhulde tablet bevat 5 mg ivabradine (gelijk aan 5,39 mg ivabradine als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
[28 filmomhulde tabletten]  
[56 filmomhulde tabletten]  
[84 filmomhulde tabletten]  
[98 filmomhulde tabletten]  
[100 filmomhulde tabletten]  
[112 filmomhulde tabletten]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROCORALAN 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten  
ivabradine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

LOT

**5. OVERIGE**

**Afkortingen voor de dagen van de week**

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZA  
ZO



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten  
ivabradine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een filmomhulde tablet bevat 7,5 mg ivabradine (gelijk aan 8,085 mg ivabradine als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
[28 filmomhulde tabletten]  
[56 filmomhulde tabletten]  
[84 filmomhulde tabletten]  
[98 filmomhulde tabletten]  
[100 filmomhulde tabletten]  
[112 filmomhulde tabletten]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-  
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

PROCORALAN 7.5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten  
ivabradine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

LOT

**5. OVERIGE**

**Afkortingen voor de dagen van de week**

MA  
DI  
WO  
DO  
VR  
ZA  
ZO

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten** ivabradine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Procoralan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Procoralan en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Procoralan (ivabradine) is een geneesmiddel voor het hart dat wordt gebruikt voor de behandeling van:

- Symptomatische stabiele angina pectoris (die pijn op de borst veroorzaakt) bij volwassen patiënten met een hartslag gelijk aan of hoger dan 70 slagen per minuut. Het wordt gebruikt bij volwassen patiënten die hartmedicijnen genaamd bètablokkers niet verdragen of niet kunnen innemen. Het wordt ook gebruikt in combinatie met bètablokkers bij volwassen patiënten bij wie de toestand niet geheel onder controle is met een bètablokker. Chronisch hartfalen bij volwassen patiënten bij wie de hartslag boven of gelijk aan 75 slagen per minuut is. Het wordt gebruikt in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer bètablokkers zijn gecontra-indiceerd of niet worden getolereerd.

#### **Over stabiele angina pectoris:**

Stabiele angina pectoris is een hartaandoening die zich voordoet als het hart onvoldoende zuurstof krijgt toegevoerd. Het doet zich gewoonlijk voor tussen de 40 en 50 jaar. De meest voorkomende indicatie van angina pectoris is pijn op de borst of een gevoel van benauwdheid. Angina pectoris zal eerder voorkomen als het hart sneller klopt in situaties zoals bij lichamelijke inspanning, bij emoties, blootstelling aan de kou of na het eten. Deze verhoging van de hartfrequentie kan de pijn op de borst veroorzaken bij mensen die aan angina pectoris lijden.

#### **Over chronisch hartfalen:**

Chronisch hartfalen is een hartziekte die optreedt wanneer uw hart niet voldoende bloed naar de rest van uw lichaam kan pompen. De vaakst optredende symptomen van hartfalen zijn ademloosheid, vermoeidheid en gezwollen enkels.

#### **Hoe werkt Procoralan?**

Procoralan werkt hoofdzakelijk door de hartfrequentie een paar slagen per minuut te verlagen. Dit verlaagt de behoefte van het hart aan zuurstof vooral in situaties waarin de kans op een angina pectoris aanval groter is. Op deze wijze helpt Procoralan mee het aantal angina pectoris aanvallen te beheersen en terug te dringen. Bovendien, daar een verhoogde hartslag een nadelige invloed heeft op het functioneren van het hart en de levensprognose bij patiënten met chronisch hartfalen, helpt de specifieke hartslagverlagende werking van ivabradine het functioneren van het hart en de levensprognose bij deze patiënten te verbeteren.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- Uw hartfrequentie in rust vóór behandeling is te laag (minder dan 70 slagen per minuut);
- U lijdt aan cardiogene shock (een hartaandoening die in het ziekenhuis wordt behandeld);
- U hebt last van een hartritmestoornis;
- U hebt een hartaanval;
- U lijdt aan zeer lage bloeddruk;
- U lijdt aan onstabiele angina pectoris (een ernstige vorm waarbij pijn op de borst zeer vaak optreedt bij en zonder inspanning);
- U lijdt aan hartfalen dat kort geleden is verergerd;
- Uw hartslag wordt uitsluitend afgedwongen door uw pacemaker;
- U lijdt aan ernstige leverproblemen;
- U gebruikt reeds geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (zoals josamycine, claritromycine, telitromycine, of erytromycine oraal toegediend) of geneesmiddelen om HIV-infecties te behandelen (zoals nelfinavir, ritonavir) of nefazodon (geneesmiddel tegen depressie) of diltiazem, verapamil (gebruikt bij hoge bloeddruk of angina pectoris). U bent een vrouw die kinderen kan krijgen en u gebruikt geen betrouwbare anticonceptie;
- U bent zwanger of probeert zwanger te worden;
- U geeft borstvoeding.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u lijdt aan een hartritmestoornissen (zoals onregelmatige hartslag, hartkloppingen, toenemende pijn in de borst) of aanhoudend atriumfibrilleren (een soort onregelmatige hartslag), of een afwijking in het elektrocardiogram (ECG) het zogenaamde ‘lange-QT-syndroom’;
- als u klachten hebt zoals vermoeidheid, duizeligheid of kortademigheid (dit zou kunnen betekenen dat uw hart te veel vertraagt);
- als u lijdt aan symptomen van atriumfibrilleren (ongebruikelijk hoge polsslag bij rust (hoger dan 110 slagen per minuut) of een onregelmatige polsslag, zonder duidelijke reden, waardoor het moeilijk is deze te meten);
- als u onlangs een beroerte heeft gehad (cerebraal accident);
- als u last hebt van lichte tot matige lage bloeddruk;
- als u lijdt aan ongecontroleerde bloeddruk, met name na een verandering in uw behandeling voor hoge bloeddruk;
- als u lijdt aan ernstig hartfalen of hartfalen met afwijkend ECG, een zogenaamd ‘bundeltakblok’;
- als u lijdt aan een chronische retinale aandoening van het oog;
- als u lijdt aan matige leverproblemen;
- als u lijdt aan ernstige nierproblemen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, moet u dit meteen bespreken met uw arts vóór of tijdens het innemen van Procoralan.

### Kinderen

Procoralan is niet geschikt om te worden gebruikt door kinderen en adolescenten jonger dan 18.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Procoralan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zorg dat uw arts op de hoogte wordt gesteld als u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt omdat dan de dosis Procoralan moet worden aangepast of controle nodig kan zijn:

- fluconazol (een anti-schimmel geneesmiddel);

- rifampicine (een antibioticum);
- barbituraten (voor slaapproblemen of epilepsie);
- fenytoïne (voor epilepsie);
- Hypericum perforatum of sint-janskruid (kruidenbehandeling tegen depressie);
- QT-verlengende geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen of andere aandoeningen:
  - kinidine, disopyramide, ibutilide, sotalol, amiodaron (voor de behandeling van hartritmestoornissen);
  - bepridil (voor de behandeling van angina pectoris);
  - bepaalde soorten geneesmiddelen voor de behandeling van angst, schizofrenie of andere psychoses (zoals pimozide, ziprasidone, sertindol);
  - anti-malariageneesmiddelen (zoals mefloquine of halofantrine);
  - intraveneuze erytromycine (een antibioticum);
  - pentamidine (een antiparasitair middel);
  - cisapride (tegen de reflux van maaginhoud in de slokdarm);
- bepaalde soorten diuretica die een verlaging van de kaliumspiegel in bloed kunnen veroorzaken, zoals furosemide, hydrochloorthiazide, indapamide (gebruikt voor de behandeling van oedeem, hoge bloeddruk).

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Vermijd grapefruitsap/pompelmoessap tijdens de behandeling met Procoralan.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Neem Procoralan niet in als u zwanger bent of zwanger wilt worden (zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?").

Als u zwanger bent en Procoralan hebt ingenomen, moet u dit met uw arts bespreken.

Neem Procoralan niet in als u zwanger kunt worden tenzij u betrouwbare anticonceptie maatregelen gebruikt (zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?").

U mag Procoralan niet innemen als u borstvoeding geeft (zie "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?").

Praat met uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven omdat borstvoeding gestopt moet worden als u Procoralan inneemt.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Procoralan kan tijdelijk lichtverschijnselen veroorzaken (een voorbijgaande helderheid in het gezichtsveld, zie "Mogelijke bijwerkingen"). Als u hier last van heeft, moet u voorzichtig zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines op tijdstippen dat er een plotse verandering in de lichtintensiteit kan optreden, vooral als u 's nachts rijdt.

### **Procoralan bevat lactose**

Als uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, moet u contact opnemen met uw arts voor u dit geneesmiddel gaat innemen.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Procoralan moet tijdens de maaltijd worden ingenomen.

### Wanneer u wordt behandeld voor stabiele angina pectoris

De startdosis mag niet hoger zijn dan één tablet Procoralan 5 mg tweemaal daags. Als u nog steeds symptomen van angina pectoris heeft en wanneer u de dosering van 5 mg tweemaal daags goed heeft verdragen, kan de dosis worden verhoogd. De onderhoudsdosering mag niet hoger zijn dan tweemaal daags 7,5 mg. Uw arts zal de voor u juiste dosis voorschrijven. De gebruikelijke dosering is één tablet 's morgens en één tablet 's avonds. In sommige gevallen (bijvoorbeeld als u op leeftijd bent) kan uw arts u de halve dosis voorschrijven, d.w.z. een halve tablet Procoralan 5 mg (dit komt overeen met 2,5 mg ivabradine) 's morgens en een halve 5 mg tablet 's avonds.

#### Wanneer u wordt behandeld voor chronisch hartfalen

De normaal aanbevolen aanvangsdosis is één tablet Procoralan 5 mg tweemaal daags wat indien nodig kan worden opgevoerd tot één tablet Procoralan 7,5 mg tweemaal daags. Uw arts bepaalt de juiste dosering voor u. De gebruikelijke dosering is één tablet 's morgens en één tablet 's avonds. In sommige gevallen (bijvoorbeeld als u op leeftijd bent), kan uw arts u de halve dosis voorschrijven d.w.z. een halve tablet Procoralan 5 mg (dit komt overeen met 2,5 mg ivabradine) 's morgens en een halve 5 mg tablet 's avonds.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Door een grote dosis Procoralan kunt u zich buiten adem of moe voelen omdat uw hart te veel vertraagt. Als dit gebeurt, onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u vergeten bent een dosis Procoralan in te nemen, moet u de volgende dosis op het normale tijdstip innemen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

De kalender die op de blisterverpakking staat waar de tabletten in zitten dient als geheugensteuntje, zodat u weet wanneer u het laatst een Procoralan tablet hebt ingenomen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Aangezien de behandeling van angina pectoris of chronisch hartfalen meestal levenslang is, dient u uw arts te raadplegen voordat u stopt met dit geneesmiddel.

Als u vindt dat de werking van Procoralan te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van mogelijke bijwerkingen die hieronder zijn opgesomd is bepaald aan de hand van de volgende afspraak:

zeer vaak: kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen

vaak: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen

soms: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen

zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen

zeer zelden: kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen

niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

De meest voorkomende bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn dosisafhankelijk en gerelateerd aan de werkingswijze:

*Zeer vaak:*

Lichtverschijnselen (korte ogenblikken van verhoogde lichtsterkte, zeer vaak veroorzaakt door plotse veranderingen in de lichtintensiteit). Deze kunnen ook worden beschreven als een halo, gekleurde flitsen, beelddecompositie of meerdere beelden. Zij treden in het algemeen op binnen de eerste twee maanden van de behandeling waarna ze zich herhaalde malen kunnen voordoen en verdwijnen tijdens of na de behandeling.

*Vaak:*

Verandering in de hartfunctie (de symptomen zijn een vertraging van de hartslag). Zij komen voornamelijk voor in de eerste 2 tot 3 maanden na aanvang van de behandeling.

Er is ook melding gemaakt van andere bijwerkingen:

*Vaak:*

Onregelmatige snelle samentrekking van het hart, abnormale gewaarwording van de hartslag, ongecontroleerde bloeddruk, hoofdpijn, duizeligheid en wazig zien (troebel zien).



*Soms:*

Hartkloppingen en extra hartslagen, misselijkheid, obstipatie, diarree, buikpijn, gevoel van draaierigheid (vertigo), problemen met ademen (dyspnoe), spierspasmen, veranderingen in laboratoriumwaarden: hoge bloedspiegels urinezuur, te hoog aantal eosinofielen (een soort witte bloedlichaampjes) en een verhoging van de creatinine in het bloed (een afbraakproduct van de spier), huiduitslag, angio-oedeem (zoals opgezwollen gezicht, tong of keel, moeilijkheden met ademen of slikken), te lage bloeddruk, flauwvallen, vermoeid gevoel, gevoel van zwakte, abnormaal ECG hartfilmpje, dubbel zien, verminderd gezichtsvermogen.

*Zelden:*

Urticaria, jeuk, rood worden van de huid, zich onwel voelen.

*Zeer zelden:*

Onregelmatige hartslagen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.


Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.


## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ivabradine (als hydrochloride)  
Procoralan 5 mg: een filmomhulde tablet bevat 5 mg ivabradine (gelijk aan 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).  
Procoralan 7,5 mg: een filmomhulde tablet bevat 7,5 mg ivabradine (gelijk aan 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).
- De andere stoffen in dit middel zijn: lactose monohydraat, magnesiumstearaat (E 470 B), maïszetmeel, maltodextrine, colloïdale watervrije silica (E 551), en in het tabletomhulsel: hypromellose (E 464), titaandioxide (E 171), macrogol 6000, glycerol (E 422), magnesiumstearaat (E 470 B), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172).

### **Hoe ziet Procoralan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Procoralan 5 mg tabletten zijn zalmkleurige, langwerpige, filmomhulde tabletten met aan beide zijden een breukstreep, met “5” op één kant en  op de andere.

Procoralan 7,5 mg tabletten zijn zalmkleurige, driehoekige, filmomhulde tabletten met “7.5” op één kant en  op de andere.

De tabletten zijn verkrijgbaar in kalenderverpakkingen (Aluminium/PVC blisterverpakkingen) van 14, 28, 56, 84, 98, 100 of 112 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy - Frankrijk

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

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A.  
ul. Annapol 6B – 03-236 Warschau – Polen

en

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

#### **Bijlage IV**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over het eindverslag van het niet-interventionele opgelegde veiligheidsonderzoek na toelating (PASS) voor het/de hierboven genoemde geneesmiddel(en), heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De resultaten van dit onderzoek naar geneesmiddelgebruik (DUS) lieten een toename in de naleving van de richtlijnen in de samenvatting van de productkenmerken zien in de periode na de risicobeperkende maatregelen in vergelijking met de periode daarvoor. Deze toename in naleving werd gemeten voor alle vier onderzochte criteria. Met het oog op de beschikbare gegevens over het PASS-eindverslag, concludeert het PRAC daarom dat er wijzigingen in de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen geboden zijn.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van het onderzoek naar het/de hierboven genoemde geneesmiddel(en) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel/de geneesmiddelen ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van het/de hierboven genoemde geneesmiddel(en) te wijzigen.