

**VEDLEGG 1**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 5 mg ivabradin (tilsvarende 5,390 mg ivabradin som hydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt: 63,91 mg laktosemonohydrat.

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte

En filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg ivabradin (tilsvarende 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).


Hjelpestoff med kjent effekt: 61,215 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM


Tablett, filmdrasjert.

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte

Lakserød, avlang, filmdrasjert tablett med delestrek på begge sider, preget med "5" på en side og  på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte

Lakserød, trekantet, filmdrasjert tablett preget med "7.5" på en side og  på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin er indisert til symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronarsykdom og normal sinusrytme og puls  $\geq 70$  slag/minutt. Ivabradin er indisert:

- hos voksne som har en kontraindikasjon eller intoleranse overfor betablokkere
- eller i kombinasjon med betablokkere hos pasienter som ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med optimal dose betablokkere.

Behandling av kronisk hjertesvikt

Ivabradin er indisert i kronisk hjertesvikt NYHA-klasse II til IV med systolisk dysfunksjon, hos pasienter i sinusrytme og som har en puls på  $\geq 75$  slag/minutt, i kombinasjon med standardbehandling inkludert behandling med betablokkere, eller når behandling med betablokkere er kontraindisert eller ikke tålt (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For de forskjellige dosene er filmdrasjerte tabletter med 5 mg og 7,5 mg ivabradin tilgjengelige.

### Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Det anbefales at beslutning om å starte eller titrere behandling finner sted med tilgjengelige seriemålinger av puls, EKG eller ambulatorisk 24-timersmonitorering.

Startdosen av ivabradin skal ikke overskride 5 mg to ganger daglig hos pasienter under 75 år. Dersom pasienten fortsatt har symptomer, startdosen toleres godt og hvilepulsene fortsatt er over 60 slag/minutt etter tre til fire ukers behandling, kan dosen økes til neste høyere dose hos pasienter som får 2,5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig. Vedlikeholdsdosen skal ikke overskride 7,5 mg to ganger daglig.

Dersom det ikke er noen bedring i anginasymptomer innen 3 måneder etter behandlingsstart, skal behandling med ivabradin seponeres.

I tillegg skal seponering av behandlingen vurderes dersom det kun er begrenset symptomatisk respons og dersom det ikke er noen klinisk relevant reduksjon i hvilepulsene innen tre måneder.

Hvis hvilepulsene faller under 50 slag/minutt eller pasienten får bradykardi-relaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon, må dosen nedtitreres, inkludert den laveste dosen 2,5 mg to ganger daglig (en halv 5 mg tablett to ganger daglig). Etter dosereduksjon skal pulsen overvåkes (se pkt. 4.4). Behandlingen må seponeres hvis pulsen fortsatt er under 50 slag/minutt eller bradykardisymptomer vedvarer til tross for dosereduksjon.

### Behandling av kronisk hjertesvikt

Behandlingen må bare initieres hos pasienter med stabil hjertesvikt. Det anbefales at behandlingslegen har erfaring med administrasjon av kronisk hjertesvikt.

Vanlig anbefalt startdose ivabradin er 5 mg to ganger daglig. Etter to ukers behandling kan dosen økes til 7,5 mg to ganger daglig hvis hvilepulsene vedvarende holder seg over 60 slag/minutt, eller reduseres til 2,5 mg to ganger daglig (en halv 5 mg tablett to ganger daglig) hvis hvilepulsene vedvarende holder seg under 50 slag/minutt, eller i tilfeller med bradykardi-relaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon. Hvis pulsen er mellom 50 og 60 slag/minutt, bør dosen på 5 mg to ganger daglig opprettholdes.

Hvis hvilepulsene under behandlingen vedvarende faller under 50 slag i minuttet, eller hvis pasienten får bradykardi-relaterte symptomer, må dosen titreres ned til neste lavere dose hos pasienter som får 7,5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig. Hvis hvilepulsene vedvarende øker til over 60 slag i minuttet, kan dosen titreres opp til neste høyere dose hos pasienter som får 2,5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig.

Behandlingen må seponeres hvis puls under 50 slag/minutt eller bradykardisymptomer vedvarer (se pkt. 4.4).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

For pasienter over 75 år, bør en lavere startdose vurderes (2,5 mg to ganger daglig, dvs. en halv 5 mg tablett to ganger daglig) før eventuell opptitrering ved behov.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og kreatininclearance over 15 ml/minutt (se pkt. 5.2).

Det foreligger ikke data fra pasienter med kreatininclearance under 15 ml/minutt, og ivabradin bør derfor brukes med forsiktighet hos denne populasjonen.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det bør utvises forsiktighet ved bruk av ivabradin hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Ivabradin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon da det ikke er undersøkt hos denne populasjonen og det forventes stor økning i systemisk eksponering (se pkt. 4.3 og 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av ivabradin ved behandling av kronisk hjertesvikt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### Administrasjonsmåte

Tablettene må tas oralt to ganger daglig, dvs. en gang om morgenen og en gang om kvelden sammen med mat (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hvilepuls under 70 slag/minutt før behandling
- Kardiogent sjokk
- Akutt hjerteinfarkt
- Alvorlig hypotensjon (<90/50 mmHg)
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Syk-sinus-syndrom
- SA-blokk
- Ustabil eller akutt hjertesvikt
- Pacemaker-avhengighet (puls styres utelukkende av pacemakeren)
- Ustabil angina
- AV-blokk av 3. grad
- Kombinasjon med potente cytokrom P450 3A4-hemmere som azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), HIV-proteasehemmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon (se pkt. 4.5 og 5.2)
- Kombinasjon med verapamil eller diltiazem som er moderate CYP3A4-hemmere med pulsreduserende egenskaper (se pkt. 4.5)
- Graviditet, amming og kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.6)

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Advarsler

*Manglende effekt på klinisk utfall hos pasienter med symptomatisk kronisk stabil angina pectoris*  
Ivabradin er indisert kun til symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris, fordi ivabradin ikke har noen effekt på kardiovaskulære utfall (f.eks. hjerteinfarkt og kardiovaskulær død) (se pkt. 5.1).

#### *Pulsmåling*

Da pulsen kan variere betydelig over tid, bør seriemålinger av puls, EKG eller ambulatorisk 24-timersmonitorering vurderes ved bestemmelse av hvilepuls før oppstart av ivabradinbehandling, og når titrering vurderes hos pasienter som står på behandling med ivabradin. Dette gjelder også pasienter med lav puls, spesielt dersom pulsen faller under 50 slag/minutt, og etter dosereduksjon (se pkt. 4.2).

#### *Hjerterytmier*

Ivabradin er ikke effektivt ved behandling eller forebygging av hjerterytmier og mister sannsynligvis sin effekt hvis det oppstår en takarytmi (f.eks. ventrikulær eller supraventrikulær takykardi). Ivabradin anbefales derfor ikke hos pasienter med atrieflimmer eller andre hjerterytmier som påvirker sinusknutefunksjonen.

Hos pasienter som behandles med ivabradin er risikoen for å utvikle atrieflimmer økt (se pkt. 4.8).

Atrieflimmer har vært vanligere hos pasienter som bruker amiodaron eller potente klasse I antiarytmika samtidig. Det anbefales at pasienter som behandles med ivabradin regelmessig kontrolleres klinisk for forekomst av atrieflimmer (vedvarende eller paroksysmal). Dette bør også omfatte EKG-kontroll hvis klinisk indisert (f.eks. ved forverret angina, palpitasjoner, uregelmessig puls).

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på atrieflimmer og rådes til å kontakte legen sin dersom dette oppstår.

Ved utvikling av atrieflimmer under behandling bør balansen mellom nytte og risiko ved fortsatt ivabradinbehandling revurderes nøye.

Pasienter med kronisk hjertesvikt som har intraventrikulære ledningsfeil (venstre greinblokk, høyre greinblokk) og ventrikulær dyssynkroni bør kontrolleres nøye.

### *Bruk hos pasienter med AV-blokk av 2. grad*

Ivabradin anbefales ikke hos pasienter med AV-blokk av 2. grad.

### *Bruk hos pasienter med lav puls*

Ivabradinbehandling må ikke startes hos pasienter med hvilepuls under 70 slag/minutt før behandling (se pkt. 4.3).

Hvis hvilepulsen under behandling faller vedvarende under 50 slag/minutt eller pasienten får bradykardirelaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon, må dosen nedtitreres, eller behandlingen seponeres hvis puls under 50 slag/minutt eller bradykardisymptomer vedvarer (se pkt. 4.2).

### *Kombinasjon med kalsiumantagonister*

Samtidig bruk av ivabradin og pulsreduserende kalsiumantagonister som verapamil eller diltiazem er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5). Det er ikke fremkommet problemer vedrørende sikkerheten ved kombinasjon av ivabradin og nitrater eller dihydropyridin kalsiumantagonister som amlodipin. Det er ikke fastlått noen tilleggseffekt av ivabradin i kombinasjon med dihydropyridin kalsiumantagonister (se pkt. 5.1).

### *Kronisk hjertesvikt*

Hjertesvikt må være stabil før ivabradinbehandling vurderes. Ivabradin skal brukes med forsiktighet hos hjertesviktpasienter med NYHA funksjonell klasse IV da data i denne populasjonen er begrenset.

### *Slag*

Bruk av ivabradin anbefales ikke rett etter et slag, da det ikke foreligger data fra slike situasjoner.

### *Synsfunksjon*

Ivabradin påvirker retinafunksjon. Det er ingen holdepunkter for en toksisk effekt av langtidsbehandling med ivabradin på retina (se pkt. 5.1). Seponering av behandling bør vurderes ved uventet forverring av synsfunksjon. Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med retinitis pigmentosa.

### Forsiktighetsregler

#### *Pasienter med hypotensjon*

Det foreligger begrensede data fra pasienter med lett til moderat hypotensjon, og ivabradin bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Ivabradin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig hypotensjon (blodtrykk <90/50 mmHg) (se pkt. 4.3).

#### *Atrieflimmer - hjertearytmier*

Det er ingen holdepunkter for risiko for (uttalt) bradykardi ved tilbakegang til sinusrytme når farmakologisk hjertekonvertering startes hos pasienter som behandles med ivabradin. I fravær av omfattende data bør imidlertid ikke-akutt elektrokonvertering vurderes 24 timer etter siste dose av ivabradin.

#### *Bruk hos pasienter med medfødt QT-syndrom eller som behandles med QT-forlengende legemidler*

Bruk av ivabradin bør unngås hos pasienter med medfødt QT-syndrom eller som behandles med QT-forlengende legemidler (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjon er nødvendig må hjertefunksjonen overvåkes nøye.

Pulsreduksjon forårsaket av ivabradin kan forverre QT-forlengelsen, som kan føre til alvorlige arytmier, særlig *torsades de pointes*.

#### *Hypertensive pasienter som trenger modifikasjon av blodtrykkbehandling*

I SHIFT-studien opplevde flere pasienter episoder med høyere blodtrykk mens de ble behandlet med ivabradin (7,1 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (6,1 %). Disse episodene skjedde oftest kort tid etter at blodtrykkbehandlingen ble modifisert, var forbigående og virket ikke inn på ivabradinbehandlingens effekt. Når behandlingsmodifikasjoner blir gjort hos pasienter med kronisk

hjertesvikt som behandles med ivabradin, skal blodtrykket kontrolleres ved hensiktsmessig intervall (se pkt. 4.8).

#### *Hjelpestoffer*

Da tablettene inneholder laktose, bør ikke pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Farmakodynamiske interaksjoner

##### *Samtidig bruk ikke anbefalt*

##### QT-forlengende legemidler

- Kardiiovaskulære QT-forlengende legemidler (f.eks. kinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Ikke-kardiiovaskulære QT-forlengende legemidler (f.eks. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenøs erytromycin).

Bruk av kardiiovaskulære og ikke-kardiiovaskulære QT-forlengende legemidler samtidig med ivabradin bør unngås da QT-forlengelse kan forverres av pulsreduksjon. Hvis kombinasjon er nødvendig må hjertefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

##### *Samtidig bruk med forsiktighet*

Kalium-drivende diuretika (tiazid-diuretika og sløyfediugetika): hypokalemi kan øke risikoen for arytmier. Da ivabradin kan forårsake bradykardi, er den resulterende kombinasjonen av hypokalemi og bradykardi en predisponerende faktor for begynnelsen på alvorlige arytmier, spesielt hos pasienter med langt QT-syndrom, enten det er medfødt eller substansindusert.

#### Farmakokinetiske interaksjoner

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

Ivabradin metaboliseres kun av CYP3A4 og er en svært svak hemmer av dette cytokromet. Ivabradin er vist å ikke påvirke metabolisme og plasmakonsentrasjoner av andre CYP3A4-substrater (svake, moderate og kraftige hemmere). CYP3A4-hemmere og -indusere kan interagere med ivabradin og påvirke metabolismen og farmakokinetikken i klinisk signifikant grad. Legemiddelinteraksjonsstudier har vist at CYP3A4-hemmere øker plasmakonsentrasjoner av ivabradin, mens inducere reduserer dem. Økte plasmakonsentrasjoner av ivabradin kan være forbundet med fare for uttalt bradykardi (se pkt. 4.4).

##### *Kontraindikasjoner for samtidig bruk*

Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere som azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin) HIV-proteasehemmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon er kontraindisert (se pkt. 4.3). De potente CYP3A4-hemmerne ketokonazol (200 mg en gang daglig) og josamycin (1 g to ganger daglig) økte ivabradins gjennomsnittlige plasmaeksposering 7 til 8 ganger.

Moderate CYP3A4-hemmere: spesifikke interaksjonsstudier med friske frivillige og pasienter har vist at kombinasjon av ivabradin og de pulsreduserende substansene diltiazem og verapamil ga en økt ivabradineksponering (2 til 3 gangers økning av AUC) og en ytteligere pulsreduksjon på 5 slag/minutt. Samtidig bruk av ivabradin og disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### *Samtidig bruk ikke anbefalt*

Grapefruktjuice: ivabradineksponeringen ble doblet etter samtidig administrasjon av grapefruktjuice. Inntak av grapefruktjuice bør derfor unngås.

##### *Samtidig bruk med forsiktighet*

- Moderate CYP3A4-hemmere: samtidig bruk av ivabradin og andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. flukonazol) kan vurderes med startdose 2,5 mg to ganger daglig og pulsovervåking hvis hvilepuls er over 70 slag/minutt.

- CYP3A4-indusere: CYP3A4-indusere (f.eks. rifampicin, barbiturater, fenytoin, *Hypericum perforatum* [Johannesurt]) kan redusere ivabradineksponering og -aktivitet. Samtidig bruk av CYP3A4-induserende legemidler kan kreve justering av ivabradindosen. Kombinasjon av ivabradin 10 mg to ganger daglig og Johannesurt er vist å halvere ivabradins AUC. Inntak av Johannesurt bør begrenses ved ivabradinbehandling.

#### *Annen samtidig bruk*

Spesifikke legemiddelinteraksjonsstudier har ikke vist klinisk signifikante effekter av følgende legemidler på ivabradins farmakokinetikk og farmakodynamikk: protonpumpehemmere (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG-CoA-reduktasehemmere (simvastatin), dihydropyridin kalsiumantagonister (amlodipin, lacidipin), digoksin og warfarin. Ivabradin hadde heller ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til simvastatin, amlodipin, lacidipin, på farmakokinetikken og farmakodynamikken til digoksin, warfarin eller på farmakodynamikken til aspirin.

I avgjørende kliniske fase III-studier ble følgende legemidler rutinemessig kombinert med ivabradin uten holdepunkter for sikkerhetsproblemer: ACE-hemmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere, diuretika, antialdosteronmidler, kort- og langtidsvirkende nitrater, HMG-CoA-reduktasehemmere, fibrater, protonpumpehemmere, oral antidiabetika, acetylsalisylsyre og andre platehemmende legemidler.

#### *Pediatrisk populasjon*

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke egnet prevensjon under behandling (se pkt. 4.3).

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ivabradin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet. Disse studiene har vist embryotoksiske og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Ivabradin er derfor kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

### Amming

Dyrestudier indikerer at ivabradin utskilles i melk. Ivabradin er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Kvinner som trenger behandling med ivabradin bør slutte å amme, og velge en annen måte å mate barnet sitt.

### Fertilitet

Studier på rotter har ikke vist noen effekt på fertiliteten til hanner og hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er gjennomført en spesifikk studie med friske frivillige for å undersøke ivabradins mulige påvirkning på evnen til å kjøre bil, som ikke ga holdepunkter for endring av evnen til å kjøre bil. Men etter markedsføringen er det rapporterte tilfeller med svekket evne til å kjøre bil på grunn av synssymptomer. Ivabradin kan imidlertid gi forbigående lysfenomener, hovedsakelig fosfener (lysglimt) (se pkt. 4.8). Mulig forekomst av slike lysfenomener bør tas hensyn til ved bilkjøring og bruk av maskiner i situasjoner hvor det kan oppstå brå endringer i lysforhold, spesielt ved bilkjøring om natten.

Ivabradin har ingen påvirkning på evnen til å bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Ivabradin er undersøkt i kliniske studier med nesten 45 000 deltakere.

De vanligste bivirkningene med ivabradin, lysfenomener (fosfener) og bradykardi, er doseavhengige og relatert til legemidlets farmakologiske effekt.

### Bivirkninger listet opp i tabell

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier og er rangert etter følgende frekvens: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklasser   | Frekvens        | Foretrukket term                                  |
|--|-----------------|---|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Mindre vanlige  | Eosinofili  |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | Mindre vanlige  | Hyperurikemi                                      |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Vanlige         | Hodepine, vanligvis den første behandlingsmåned   |
|  |                 | Svimmelhet, muligens relatert til bradykardi      |
|  | Mindre vanlige* | Synkope, muligens relatert til bradykardi         |
| Øyesykdommer   | Svært vanlige   | Lysfenomener (fosfener)                           |
|  | Vanlige         | Tåkesyn   |
|  | Mindre vanlige* | Diplopi   |
|  |                 | Synshemming                                       |
| Sykdommer i øre og labyrint                            | Mindre vanlige  | Vertigo   |
| Hjertesykdommer  | Vanlige         | Bradykardi  |
|  |                 | AV-blokk av 1. grad (EKG, forlenget PQ-intervall) |
|  |                 | Ventrikulære ekstrasystoler                       |
|  |                 | Atrieflimmer                                      |
|  | Mindre vanlige  | Palpitasjoner, supraventrikulære ekstrasystoler   |
|  | Svært sjeldne   | AV-blokk av 2. grad, AV-blokk av 3. grad          |
| Syk-sinus-syndrom                                      |                 |   |
| Karsykdommer   | Vanlige         | Ukontrollert blodtrykk                            |
|  | Mindre vanlige* | Hypotensjon, muligens relatert til bradykardi     |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Mindre vanlige  | Dyspné  |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Mindre vanlige  | Kvalme  |
|  |                 | Forstoppelse                                      |
|  |                 | Diaré   |
|  |                 | Buksmerte*  |
| Hud- og underhudssykdommer                             | Mindre vanlige* | Angioødem   |
|  |                 | Utslett   |
|  |                 | Erytem  |
|  | Sjeldne*        | Pruritus  |
|  |                 | Urticaria   |
|  |                 |   |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett              | Mindre vanlige  | Muskelspasmer                                     |



| Organklassesytem  | Frekvens        | Foretrukket term                          |
|---|-----------------|---|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Mindre vanlige* | Asteni, muligens relatert til bradykardi  |
|   |                 | Fatigue, muligens relatert til bradykardi |
|   | Sjeldne*        | Malaise, muligens relatert til bradykardi |
| Undersøkelser   | Mindre vanlige  | Forhøyet kreatinin i blod                 |
|   |                 | EKG forlenget QT-intervall                |

\*Frekvens kalkulert fra kliniske undersøkelser av bivirkninger oppdaget fra spontane rapporter

#### Beskrivelse av noen utvalgte bivirkninger

Lysfenomener (fosfener) har blitt rapportert hos 14,5 % av pasientene, beskrevet som forbigående økt lysintensitet i et begrenset område av synsfeltet. De utløses vanligvis som følge av brå endringer i lysforhold. Fosfener kan også beskrives som en glorie, bildenedbrytning (stroboskopiske eller kaleidoskopiske effekter), fargede, sterke lys eller flere bilder (retinal vedvarenhet). Fosfener inntreer vanligvis innenfor de to første behandlingsmånedene og kan deretter forekomme flere ganger. Intensiteten av fosfenene ble vanligvis rapportert som lette til moderate. Alle fosfener opphørte under eller etter behandling, men størstedelen opphørte under behandlingen (77,5 %). Færre enn 1 % av pasientene endret sine daglige rutiner eller seponerte behandlingen på grunn av fosfener.

Bradykardi har blitt rapportert hos 3,3 % av pasientene, spesielt de første 2 til 3 månedene etter behandlingsstart. 0,5 % av pasientene fikk alvorlig bradykardi med  $\leq 40$  slag/minutt.

I SIGNIFY-studien ble atrieflimmer observert hos 5,3 % av pasientene som tok ivabradin sammenlignet med 3,8 % i placebogruppen. I en samlet analyse av alle de dobbeltblindede, kontrollerte kliniske fase II/III-studiene med en varighet på minst 3 måneder, med mer enn 40 000 inkluderte pasienter, var forekomsten av atrieflimmer 4,86 % hos pasienter behandlet med ivabradin sammenlignet med 4,08 % i kontrollgruppene, tilsvarende et risikoforhold på 1,26, 95 % KI [1,15-1,39].

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

#### Symptomer

Overdosering kan gi alvorlig og langvarig bradykardi (se pkt. 4.8).

#### Behandling

Alvorlig bradykardi bør behandles symptomatisk i et spesialisert miljø. Ved bradykardi med dårlig hemodynamisk toleranse, kan symptomatisk behandling inkludert intravenøse betastimulerende legemidler som isoprenalin vurderes. Midlertidig elektrostimulering av hjertet kan utføres ved behov.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01EB17

#### Virkningsmekanisme

Ivabradin er et pulsenkende middel, som virker ved selektiv og spesifikk hemming av hjertets pacemakerimpulser,  $I_f$ , som kontrollerer spontan diastolisk depolarisering i sinusnuten og regulerer pulsen. Hjerteeffektene er spesifikke for sinusnuten, uten effekt på intraatriell, atrioventrikulær eller intraventrikulær overledningstid, hjertekontraktilitet eller ventrikulær repolarisering.

Ivabradin kan også interagere med retinaimpulser,  $I_h$ , som er veldig like hjertets  $I_f$ . Det deltar i synets temporale oppløsning, ved å begrense retinal respons på skarpe lysstimuli. Under utløsende forhold (f.eks. raske endringer i lysstyrke), forårsaker ivabradins delvise hemming av  $I_h$  lysfenomenene som pasienter av og til kan få. Lysfenomener (fosfener) er beskrevet som forbigående økt lysintensitet i et begrenset område av synsfeltet (se pkt. 4.8).

#### Farmakodynamiske effekter

Ivabradins viktigste farmakodynamiske egenskap hos mennesker er en spesifikk doseavhengig pulsreduksjon. Analyser av pulsreduksjon med doser inntil 20 mg to ganger daglig indikerer en plataeffekt, forenlig med redusert risiko for alvorlig bradykardi under 40 slag/minutt (se pkt. 4.8). Ved vanlige anbefalte doser er pulsreduksjonen ca. 10 slag/minutt ved hvile og belastning. Dette medfører en reduksjon i hjertets belastning og oksygenforbruk. Ivabradin påvirker ikke overledning i hjertet, kontraktilitet (ingen negativ inotrop effekt) eller ventrikulær repolarisering:

- i kliniske elektrofysiologistudier hadde ivabradin ingen effekt på atrioventrikulær eller intraventrikulær overledningstid eller korrigerede QT-intervaller;
- hos pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) mellom 30 og 45 %), hadde ivabradin ingen negativ effekt på LVEF.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Ivabradins effekt på angina og iskemi ble undersøkt i fem dobbeltblinde, randomiserte studier (tre mot placebo, en mot atenolol og en mot amlodipin). Disse studiene inkluderte totalt 4111 pasienter med kronisk stabil angina pectoris, hvorav 2617 fikk ivabradin.

Ivabradin 5 mg to ganger daglig er vist å ha effekt på belastningsparametre innen 3 til 4 ukers behandling. Effekt ble bekreftet med 7,5 mg to ganger daglig. Tilleggseffekten i forhold til 5 mg to ganger daglig ble fastslått i en kontrollert studie med atenolol: total treningsvarighet ved laveste legemiddelkonsentrasjon (trough-verdi) økte med ca. 1 minutt etter en måneds behandling med 5 mg to ganger daglig, og ble ytterligere forbedret med nesten 25 sekunder etter en ny 3 måneders periode med forsert titrering til 7,5 mg to ganger daglig. Studien bekreftet ivabradins gunstige effekt på angina og iskemi hos pasienter over 65 år. Effekten av 5 og 7,5 mg to ganger daglig var konsistent mellom studiene for belastningsparametre (total belastningsvarighet, tid til begrensende angina, tid til angina og tid til 1 mm ST-segmentundertrykkelse), og var forbundet med en reduksjon på ca. 70 % i antall anginaanfallet. To ganger daglig doseringsregime med ivabradin ga jevn effekt over 24 timer.

I en randomisert placebokontrollert studie med 889 pasienter viste ivabradin, gitt i tillegg til atenolol 50 mg én gang daglig, tilleggseffekt på alle ETT-parametre ved laveste nivå av legemiddelaktivitet (12 timer etter oralt inntak).

I en randomisert placebokontrollert studie med 725 pasienter viste ikke ivabradin tilleggseffekt til amlodipin 10 mg én gang daglig ved laveste nivå av legemiddelaktivitet (12 timer etter oralt inntak), men en tilleggseffekt ble vist ved maksimal aktivitet (3-4 timer etter oralt inntak).

I en randomisert placebokontrollert studie med 1277 pasienter viste ivabradin, gitt i tillegg til amlodipin 5 mg én gang daglig eller nifedipin GITS 30 mg én gang daglig, en statistisk signifikant tilleggseffekt på behandlingsrespons (definert som en reduksjon på minst 3 i antall anginaanfallet per uke og/eller en økning i tid til 1 mm ST-segmentundertrykkelse på minst 60 sekunder ved tredemølle-ETT) ved laveste nivå av legemiddelaktivitet (12 timer etter oralt inntak av ivabradin) over en 6 ukers behandlingsperiode (OR=1,3, 95 % CI [1,0-1,7], p=0,012). Ivabradin viste ingen tilleggseffekt på sekundære endepunkter for ETT-parametre ved laveste nivå av legemiddelaktivitet, men en tilleggseffekt ble vist ved maksimal aktivitet (3-4 timer etter oralt ivabradininntak).

Ivabradins effekt vedvarte i effektstudienes 3- eller 4 måneders behandlingsperioder. Det var ingen holdepunkter for utvikling av farmakologisk toleranse (tap av effekt) under behandling eller for "rebound"-fenomen etter brå seponering. Ivabradins effekt på angina og iskemi var forbundet med doseavhengig pulsreduksjon og med signifikant reduksjon i puls-trykkproduktet (puls x systolisk

blodtrykk) ved hvile og belastning. Effektene på blodtrykk og perifer karmotstand var små og ikke klinisk signifikante.

Det ble vist vedvarende pulsreduksjon hos pasienter behandlet med ivabradin i minst ett år (n = 713). Det ble ikke observert påvirkning av glukose eller lipidmetabolisme.

Ivabradin hadde også effekt på angina og iskemi hos diabetespasienter (n = 457), med en tilsvarende sikkerhetsprofil som hos befolkningen generelt.

En stor endepunktstudie, BEAUTIFUL, ble gjennomført med 10 917 pasienter med koronarsykdom og venstre ventrikkeldysfunksjon (LVEF < 40 %) samt optimal underliggende behandling hvor 86,9 % av pasientene fikk betablokkere. Det primære effektkriteriet var sammensatt av kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse for akutt hjerteinfarkt eller sykehusinnleggelse for ny eller forverret hjertesvikt. Studien viste ingen forskjell i forekomst av det primære sammensatte endepunktet mellom ivabradin-gruppen og placebo-gruppen (relativ risiko ivabradin:placebo 1,00, p=0,945).

I en post-hoc undergruppe av pasienter med symptomatisk angina ved randomisering (n=1507), ble det ikke påvist noe sikkerhetssignal med hensyn til kardiovaskulær død, sykehusinnleggelse for akutt hjerteinfarkt eller hjertesvikt (ivabradin 12,0 % mot placebo 15,5 %, p=0,05).

En stor endepunktstudie, SIGNIFY, ble gjennomført med 19 102 pasienter med koronarsykdom uten klinisk hjertesvikt (LVEF > 40 %) samt optimal underliggende behandling. Det ble brukt et behandlingsopplegg med høyere dosering enn den godkjente (startdose 7,5 mg to ganger daglig (5 mg to ganger daglig ved alder  $\geq$  75 år) og titrering opp til 10 mg to ganger daglig). Det primære effektkriteriet var sammensatt av kardiovaskulær død eller ikke-fatalt hjerteinfarkt. Studien viste ingen forskjell i forekomst av det primære sammensatte endepunktet mellom ivabradin-gruppen og placebo-gruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi ble rapportert av 17,9 % av pasientene i ivabradin-gruppen (2,1 % i placebo-gruppen). Verapamil, diltiazem eller sterke CYP 3A4-hemmere ble brukt av 7,1 % av pasientene mens de var med i studien.

En liten, statistisk signifikant økning i det primære sammensatte endepunktet ble observert i en forhåndsdefinert undergruppe av anginapasienter i CCS-klasse II eller høyere ved baseline (n=12 049) (årlig forekomst 3,4 % kontra 2,9 %, relativ risiko ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), men ikke i undergruppen som omfattet samlet anginapopulasjon i CCS-klasse  $\geq$  I (n=14 286) (relativ risiko ivabradin/placebo 1,11, p=0,110).

Bruk av høyere dose i studien enn den godkjente forklarte ikke fullt ut disse funnene.

SHIFT-studien var en stor flersenter, internasjonal, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert endepunktstudie gjennomført med 6505 voksne pasienter med stabil kronisk hjertesvikt (i  $\geq$  4 uker), NYHA klasse II til IV, med redusert venstre ventrikkelejeksjonsfraksjon (LVEF  $\leq$  35 %) og hvilepuls på  $\geq$  70 slag/minutt.

Pasientene fikk standardpleie inkludert betablokkere (89 %), ACE-hemmere og/eller angiotensin II antagonist (91 %), diuretika (83 %) og antialdosteronmidler (60 %). I ivabradin-gruppen ble 67 % av pasientene behandlet med 7,5 mg to ganger daglig. Oppfølgingen varte gjennomsnittlig 22,9 måneder. Behandling med ivabradin var forbundet med en gjennomsnittlig pulsreduksjon på 15 slag/minutt fra en baseline-verdi på 80 slag/minutt. Pulsdifferansen mellom ivabradin- og placebo-gruppene var 10,8 slag/minutt etter 28 dager, 9,1 slag/minutt etter 12 måneder og 8,3 slag/minutt etter 24 måneder.

Studien viste en klinisk og statistisk signifikant relativ risikoreduksjon på 18 % i tallene for det primære sammensatte endepunktet med hensyn til kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt (fareforhold: 0,82, 95 % KI [0,75;0,90] – p<0,0001) som viste seg innen 3 måneder etter behandlingsstart. Absolutt risikoreduksjon var 4,2 %. Resultatene på det primære endepunktet drives hovedsakelig av endepunktene for hjertesvikt, sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt (absolutt risiko redusert med 4,7 %) og død pga. hjertesvikt (absolutt risiko redusert med 1,1 %).

Behandlingseffekt på det primære sammensatte endepunktet, dets komponenter og sekundære endepunkter

|  | Ivabradin<br>(N=3241)<br>n (%) | Placebo<br>(N=3264)<br>n (%) | Fareforhold<br>[95 % KI] | p-verdi |
|--|--------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------|
| Primært sammensatt endepunkt                   | 793 (24,47)                    | 937 (28,71)                  | 0,82 [0,75; 0,90]        | <0,0001 |
| Sammensetningens komponenter:                  |                                |                              |                          |         |
| - Kardiovaskulær død                           | 449 (13,85)                    | 491 (15,04)                  | 0,91 [0,80; 1,03]        | 0,128   |
| - Sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt | 514 (15,86)                    | 672 (20,59)                  | 0,74 [0,66; 0,83]        | <0,0001 |
| Andre sekundære endepunkter:                   |                                |                              |                          |         |
| - Alle dødsårsaker                             | 503 (15,52)                    | 552 (16,91)                  | 0,90 [0,80; 1,02]        | 0,092   |
| - Død pga. hjertesvikt                         | 113 (3,49)                     | 151 (4,63)                   | 0,74 [0,58; 0,94]        | 0,014   |
| - Sykehusinnleggelse av enhver årsak           | 1231 (37,98)                   | 1356 (41,54)                 | 0,89 [0,82; 0,96]        | 0,003   |
| - Sykehusinnleggelse av kardiovaskulær årsak   | 977 (30,15)                    | 1122 (34,38)                 | 0,85 [0,78; 0,92]        | 0,0002  |

Reduksjonen i det primære endepunktet ble sett som konsekvent, uansett kjønn, NYHA-klasse, iskemisk eller ikke-iskemisk hjertesviktetiologi og med diabetes eller hypertensjon i anamnesen.

I undergruppen av pasienter med puls  $\geq 75$  slag/minutt (n=4150), ble det observert en større reduksjon i det primære sammensatte endepunktet på 24 %, (fareforhold: 0,76, 95 % KI [0,68;0,85] – p<0,0001) og for andre sekundære endepunkter, inkludert alle dødsårsaker (fareforhold: 0,83, 95 % KI [0,72;0,96] – p=0,0109) og kardiovaskulær død (fareforhold: 0,83, 95 % KI [0,71;0,97] – p=0,0166). I denne undergruppen med pasienter er ivabradins sikkerhetsprofil på linje med den til den totale populasjonen.

Det ble observert en signifikant effekt på det primære sammensatte endepunktet i den totale pasientgruppen som fikk behandling med betablokkere (fareforhold: 0,85, 95 % KI [0,76;0,94]). I undergruppen av pasienter med puls  $\geq 75$  slag/minutt på den anbefalte dosen med betablokkere, ble det ikke observert noen statistisk signifikant fordel på det primære sammensatte endepunktet (fareforhold: 0,97, 95 % KI [0,74;1,28]) og andre sekundære endepunkter, inkludert sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt (fareforhold: 0,79, 95 % KI [0,56;1,10]) eller død pga. hjertesvikt (fareforhold: 0,69, 95 % KI [0,31;1,53]).

Det var en betydelig forbedring av NYHA-klasse i den siste registrerte verdi, 887 (28 %) av pasientene på ivabradin ble bedre kontra 776 (24 %) av pasientene på placebo (p=0,001).

I en randomisert placebokontrollert studie med 97 pasienter som fikk ivabradin i 3 år for kronisk stabil angina pectoris, viste data ved spesifikke oftamologiske undersøkelser, som hadde til hensikt å dokumentere stav- og tappcellenes funksjon og optiske nervebaner til hjernen (dvs. elektroretinogram, statiske og kinetiske synsfelt, fargesyn, synsskarphet), ingen retinal toksisitet.

#### Pediatrik populasjon

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 116 pediatriske pasienter (17 i alderen [6-12[ måneder, 36 i alderen [1-3[ år og 63 i alderen [3-18[ år) med kronisk hjertesvikt og dilatert kardiomyopati (DCM) samt optimal underliggende behandling. 74 fikk ivabradin (forhold 2:1).

Startdosen var 0,02 mg/kg to ganger daglig i aldersgruppen [6-12[måneder, 0,05 mg/kg to ganger daglig for [1-3[ år og [3-18[ år og <40 kg, og 2,5 mg to ganger daglig for [3-18[ år og  $\geq 40$  kg. Dosen ble tilpasset avhengig av terapeutisk respons med maksimaldoser på henholdsvis 0,2 mg/kg to ganger daglig, 0,3 mg/kg to ganger daglig og 15 mg to ganger daglig. I denne studien ble ivabradin gitt som en oral flytende formulering eller tablett to ganger daglig. Fravær av farmakokinetisk forskjell mellom de to formuleringene ble vist i en åpen, randomisert, krysset studie med to perioder hos 24 voksne, friske forsøkspersoner.

En 20 % pulsreduksjon uten bradykardi, ble oppnådd hos 69,9 % av pasientene i ivabradin gruppen kontra 12,2 % i placebogruppen i løpet av titreringsperioden på 2 til 8 uker (oddsforhold: E = 17,24, 95 % KI [5,91; 50,30]).

Gjennomsnittlig ivabradindose som gjorde det mulig å oppnå en 20 % pulsreduksjon var henholdsvis  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg to ganger daglig,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg to ganger daglig og  $4,1 \pm 2,2$  mg to ganger daglig i aldersgruppene [1-3[ år, [3-18[ år og <40 kg og [3-18[ år og  $\geq 40$  kg.

Gjennomsnittlig LVEF økte fra 31,8 % til 45,3 % ved M012 i ivabradin gruppen kontra 35,4 % til 42,3 % i placebogruppen. Det var en forbedring av NYHA-klasse hos 37,7 % av ivabradin pasientene kontra 25,0 % i placebogruppen. Disse forbedringene var ikke statistisk signifikante.

Sikkerhetsprofilen gjennom et år var tilsvarende den beskrevet hos voksne pasienter med kronisk hjertesvikt.

Langtidseffekter av ivabradin på vekst, puberteten og generell utvikling samt langtidseffekt av ivabradinbehandling i barndommen med hensyn til reduksjon av kardiovaskulær morbiditet og mortalitet har ikke blitt undersøkt.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Procoralan i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av angina pectoris.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Procoralan hos barn i alderen 0 til under 6 måneder ved behandling av kronisk hjertesvikt.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Under fysiologiske forhold frisettes ivabradin raskt fra tabletter og er lettløselig i vann ( $>10$  mg/ml). Ivabradin er en S-enantiomer uten påvist omdannelse in vivo. Det N-desmetylerte derivatet av ivabradin er identifisert som den viktigste aktive metabolitten hos mennesker.

### Absorpsjon og biotilgjengelighet

Ivabradin absorberes raskt og nesten fullstendig etter oral administrasjon med maksimalt plasmanivå etter ca. 1 time under fastende forhold. Absolutt biotilgjengelighet fra de filmdrasjerte tablettene er ca. 40 %, på grunn av "first pass"-effekt i tarm og lever.

Føde forsinket absorpsjonen med ca. 1 time og økte plasmaeksponeringen med 20 til 30 %. Det anbefales å innta tablettene under et måltid for å redusere intraindividuell variasjon i eksponering (se pkt. 4.2).

### Distribusjon

Ivabradin er ca. 70 % plasmaproteinbundet, og distribusjonsvolumet ved "steady state" er nesten 100 l hos pasienter. Maksimal plasmakonsentrasjon er 22 ng/ml (CV = 29 %) etter kronisk administrasjon i anbefalt dose på 5 mg to ganger daglig. Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon er 10 ng/ml (CV = 38 %) ved "steady state".

### Biotransformasjon

Ivabradin metaboliseres i stor grad i lever og tarm ved oksidering via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Den viktigste aktive metabolitten er det N-desmetylerte derivatet (S 18982) med en eksponering på ca. 40 % av modersubstansens. Metabolismen av den aktive metabolitten omfatter også CYP3A4.

Ivabradin har lav affinitet til CYP3A4, viser ingen klinisk signifikant CYP3A4-induksjon eller -hemming, og påvirker derfor sannsynligvis ikke CYP3A4-substratmetabolisme eller -plasmakonsentrasjoner. Potente hemmere og indukere kan derimot påvirke plasmakonsentrasjoner av ivabradin betydelig (se pkt. 4.5).

### Eliminasjon

Ivabradin elimineres med en hovedhalveringstid på 2 timer (70-75 % av AUC) i plasma og en effektiv halveringstid på 11 timer. Totalclearance er ca. 400 ml/min, og nyreclearance er ca. 70 ml/min. Utskillelse av metabolitter foregår i samme grad via fæces og urin. Ca. 4 % av en oral dose utskilles uforandret i urin.

### Linearitet/ikke-linearitet

Ivabradins kinetikk er lineær i et oralt doseområde på 0,5-24 mg.

### Spesielle populasjoner

- Eldre: det er ikke observert farmakokinetiske forskjeller (AUC og  $C_{max}$ ) mellom eldre ( $\geq 65$  år) eller gamle pasienter ( $\geq 75$  år) og befolkningen generelt (se pkt. 4.2).
- Nedsatt nyrefunksjon: effekten av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/minutt) på ivabradins farmakokinetikk er minimal, da nyreclearance i liten grad (ca. 20 %) bidrar til eliminering av både ivabradin og dets hovedmetabolitt S 18982 (se pkt. 4.2).
- Nedsatt leverfunksjon: hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad inntil 7) var ubundet AUC for ivabradin og den viktigste aktive metabolitten ca. 20 % høyere enn hos personer med normal leverfunksjon. Data er ikke tilstrekkelige til å trekke konklusjoner hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).
- Pediatrisk populasjon: Ivabradins farmakokinetiske profil hos pediatriske pasienter med kronisk hjertesvikt i alderen 6 måneder til under 18 år er tilsvarende farmakokinetikken beskrevet hos voksne ved bruk av et titreringsskjema basert på alder og vekt.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

FK/FD-forholdsanalyser har vist pulsen faller nesten lineært med økende plasmakonsentrasjoner av ivabradin og S 18982 for doser inntil 15-20 mg to ganger daglig. Ved høyere doser er pulsfallet ikke lenger proporsjonalt med ivabradins plasmakonsentrasjon og synes å nå et platå. Høy eksponering for ivabradin som kan forekomme når ivabradin gis i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere, kan gi et kraftig pulsfall, men risikoen reduseres med moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5). FK/FD-forholdet for ivabradin hos pediatriske pasienter med kronisk hjertesvikt i alderen 6 måneder til under 18 år er tilsvarende FK/FD-forholdet beskrevet hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet. Studier av reproduksjonstoksisitet viste ingen effekt av ivabradin på fertilitet hos hann- og hunnrotter. Når drektige dyr ble behandlet i organogenesen med eksponering nær humane terapeutiske doser, var det høyere forekomst av fostre med hjertesvikt hos rotter og et fåtall fostre med ektrodaktyli hos kaniner. Hos hunder som hadde fått ivabradin (doser på 2, 7 eller 24 mg/kg/døgn) i ett år, ble det observert reversible endringer i retinafunksjon, men disse var ikke forbundet med skader i øyestrukturer. Dataene er forenlige med ivabradins farmakologiske effekt knyttet til interaksjon med hyperpolariseringsaktiverte retinaimpulser,  $I_h$ , som har uttalt likhet med hjertets pacemakerimpulser,  $I_f$ . Andre langtidsstudier av gjentatt dosering og karsinogenitet viste ingen klinisk relevante endringer.

### Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Evaluerings av miljørisiko av ivabradin er foretatt i henhold til europeiske retningslinjer for ERA. Resultatene fra disse bedømmelsene støtter fravær av miljørisiko av ivabradin og ivabradin representerer ingen fare for miljøet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### *Kjerne*

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E 470 B)

Maisstivelse

Maltodekstrin  
Silika, kolloidal vannfri (E 551)

#### *Filmdrasjering*

Hypromellose (E 464)  
Titandioksid (E 171)  
Makrogol 6000  
Glyserol (E 422)  
Magnesiumstearat (E 470 B)  
Gult jernoksid (E 172)  
Rødt jernoksid (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/PVC blisterpakning i pappesker.

#### Pakningsstørrelser

Kalenderpakninger inneholdende 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmdrasjerte tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 31. august 2010

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte  
ivabradin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En filmdrasjert tablett inneholder 5 mg ivabradin (tilsvarende 5,39 mg ivabradin som hydroklorid)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter, filmdrasjerte  
[28 tabletter, filmdrasjerte]  
[56 tabletter, filmdrasjerte]  
[84 tabletter, filmdrasjerte]  
[98 tabletter, filmdrasjerte]  
[100 tabletter, filmdrasjerte]  
[112 tabletter, filmdrasjerte]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PROCORALAN 5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte  
ivabradin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**5. ANNET**

**Forkortelser for ukens dager**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
ivabradin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg ivabradin (tilsvarende 8,085 mg ivabradin som hydroklorid)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter, filmdrasjerte  
[28 tabletter, filmdrasjerte]  
[56 tabletter, filmdrasjerte]  
[84 tabletter, filmdrasjerte]  
[98 tabletter, filmdrasjerte]  
[100 tabletter, filmdrasjerte]  
[112 tabletter, filmdrasjerte]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/05/316/008

[EU/1/05/316/009]

[EU/1/05/316/010]

[EU/1/05/316/011]

[EU/1/05/316/012]

[EU/1/05/316/013]

[EU/1/05/316/014]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

PROCORALAN 7,5 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte  
ivabradin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Les Laboratoires Servier

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT

**5. ANNET**

**Forkortelser for ukens dager**

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten**

### **Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte ivabradin**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Procoralan er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Procoralan
3. Hvordan du bruker Procoralan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Procoralan
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Procoralan er og hva det brukes mot**

Procoralan (ivabradin) er en hjertemedisin som brukes til å behandle:

- Symptomgivende stabil angina pectoris (som gir brystmerter) hos voksne pasienter med puls på 70 slag i minuttet eller over. Det brukes til voksne pasienter som ikke tåler eller ikke kan bruke hjertemedisiner som kalles betablokkere. Det brukes også i kombinasjon med betablokkere hos voksne pasienter med en tilstand som ikke kan behandles godt nok med en betablokker.
- Kronisk hjertesvikt hos voksne pasienter som har puls på 75 slag i minuttet eller over. Det brukes i kombinasjon med standardbehandling, inkludert behandling med betablokkere, eller når betablokkere er kontraindisert eller ikke tåles.

#### Stabil angina pectoris (vanligvis kalt angina):

Stabil angina er en hjertesykdom som oppstår når hjertet ikke får nok oksygen. Den kommer vanligvis i 40-50 års alder. Det vanligste symptomet på angina er brystmerter eller ubehag. Det er mer sannsynlig at angina oppstår når hjertet slår raskere i situasjoner med anstrengelse, sinnsbevegelse, kulde eller etter måltid. Pulsøkningen kan gi brystmerter hos personer som lider av angina.

#### Kronisk hjertesvikt:

Kronisk hjertesvikt er en hjertesykdom som oppstår når hjertet ikke kan pumpe nok blod til resten av kroppen. De vanligste symptomene på hjertesvikt er åndeløshet, utmattelse, tretthet og opphovning av anklene.

#### Hvordan virker Procoralan?

Procoralan virker hovedsakelig ved å redusere pulsen med noen få slag i minuttet. Dette reduserer hjertets oksygenbehov, spesielt i situasjoner hvor det er sannsynlig at et anginaanfall oppstår. På denne måten bidrar Procoralan til å kontrollere og redusere antall anginaanfall.

Høyere puls har dessuten uheldig innvirkning på hjertefunksjonen og vitale prognoser hos pasienter med kronisk hjertesvikt, og ivabradins spesifikke reduksjon av pulsen bidrar til å forbedre hjertefunksjonen og vitale prognoser hos disse pasientene.

## 2. Hva du må vite før du bruker Procoralan

### Bruk ikke Procoralan

- dersom du er allergisk overfor ivabradin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom hvilepuls din før behandling er for lav (under 70 slag i minuttet)
- dersom du har kardiogent sjokk (en hjertetilstand som behandles på sykehus)
- dersom du har hjerterytmeforstyrrelse
- dersom du har et hjerteinfarkt
- dersom du har veldig lavt blodtrykk
- dersom du har ustabil angina (en alvorlig form med svært hyppige brystmerter ved eller uten anstrengelse)
- dersom du har hjertesvikt som nylig har forverret seg
- dersom pulsen din bare styres av pacemakeren
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du bruker legemidler mot soppinfeksjoner (som ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (som josamycin, klaritromycin, telitromycin eller erytromycin gitt via munnen) eller legemidler mot HIV-infeksjoner (som nelfinavir, ritonavir) eller nefazodon (legemiddel til behandling av depresjon) eller diltiazem, verapamil (brukes mot høyt blodtrykk eller angina pectoris)
- dersom du er en kvinne i stand til å få barn og ikke bruker sikker prevensjon
- dersom du er gravid eller forsøker å bli gravid
- dersom du ammer.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Procoralan

- dersom du har hjerterytmeforstyrrelser (f.eks. uregelmessige hjerteslag, hjertebank, økt brystsmerte) eller vedvarende atrieflimmer (en type uregelmessige hjerteslag) eller unormalt elektrokardiogram (EKG) som kalles "langt QT-syndrom"
- dersom du har symptomer som tretthet, svimmelhet eller kortpustethet (som kan bety at hjertet ditt bremser ned for mye)
- dersom du har symptomer på atrieflimmer (uvanlig høy hvilepuls (over 110 slag i minuttet) eller uregelmessig puls, uten noen klar årsak, som gjør den vanskelig å måle)
- dersom du nylig har hatt slag
- dersom du har lett eller moderat lavt blodtrykk
- dersom du har ukontrollert blodtrykk, spesielt etter endring i den antihypertensive behandlingen,
- dersom du har alvorlig hjertesvikt, eller hjertesvikt med unormalt EKG som kalles "greinblokk"
- dersom du har kronisk sykdom på netthinnen i øyet
- dersom du har moderate leverproblemer
- dersom du har alvorlige nyreproblemer.

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg, skal du umiddelbart rådføre deg med legen din før eller når du tar Procoralan.

### Barn

Procoralan skal ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og Procoralan

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Sørg for å informere legen din dersom du bruker noen av følgende legemidler, da dosejustering av Procoralan eller oppfølging er nødvendig:

- flukonazol (et soppmiddel)
- rifampicin (antibiotikum)
- barbiturater (mot søvnvansker eller epilepsi)
- fenytoin (mot epilepsi)
- *Hypericum perforatum* eller Johannesurt (naturmiddel mot depresjon)

- QT-forlengende legemidler til behandling av hjerterytmeforstyrrelser eller andre tilstander, som:
  - kinidin, disopyramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (mot hjerterytmeforstyrrelser)
  - bepridil (mot angina)
  - visse typer legemidler mot angst, schizofreni eller andre psykoser (som pimozid, ziprasidon, sertindol)
  - malariamidler (som meflokin og halofantrin)
  - intravenøs erytromycin (et antibiotikum)
  - pentamidin (antiparasittmiddel)
  - cisaprid (mot sure oppstøt)
- noen typer diuretika, som kan forårsake reduksjon av kaliumnivået i blodet, som furosemid, hydroklorotiazid, indapamid (brukes til å behandle ødem, høyt blodtrykk).

### **Inntak av Procoralan sammen med mat og drikke**

Unngå grapefruktjuice under behandling med Procoralan.

### **Graviditet og amming**

Bruk ikke Procoralan hvis du er gravid eller planlegger graviditet (se “Bruk ikke Procoralan”).

Rådfør deg med legen hvis du er gravid og har brukt Procoralan.

Bruk ikke Procoralan hvis du er i stand til å bli gravid med mindre du bruker pålitelige prevensjonsmetoder (se “Bruk ikke Procoralan”)

Bruk ikke Procoralan hvis du ammer (se “Bruk ikke Procoralan”). Snakk med legen din dersom du ammer eller planlegger å amme da ammingen bør avbrytes hvis du bruker Procoralan.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Procoralan kan gi forbigående lysfenomener i synsfeltet (midlertidige lysglimt i synsfeltet, se “Mulige bivirkninger”). Hvis du får dette, vær forsiktig ved bilkjøring og bruk av maskiner til tider hvor det kan bli brå endringer i lysforhold, spesielt ved kjøring om natten.

### **Procoralan inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Procoralan**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Procoralan bør tas til måltider.

### Dersom du behandles for stabil angina pectoris

Startdosen skal ikke overskride én tablett Procoralan 5 mg to ganger daglig. Dersom du fortsatt har anginasymptomer og har tålt dosen 5 mg to ganger daglig godt, kan dosen økes. Vedlikeholdsdosen skal ikke overskride 7,5 mg to ganger daglig. Legen din vil foreskrive riktig dose for deg. Den anbefalte dosen er én tablett morgen og én tablett kveld. I noen tilfeller (f.eks. hvis du er eldre), kan legen din foreskrive halvparten av dosen, dvs. en halv tablett Procoralan 5 mg (tilsvarende 2,5 mg ivabradin) morgen og en halv 5 mg tablett kveld.

### Dersom du behandles for kronisk hjertesvikt

Vanlig anbefalt startdose er én tablett Procoralan 5 mg to ganger daglig som ved behov økes til én tablett Procoralan 7,5 mg to ganger daglig. Legen din vil bestemme riktig dose for deg. Den anbefalte dosen er en tablett morgen og en tablett kveld. I noen tilfeller (f.eks. hvis du er eldre), kan legen din foreskrive halvparten av dosen, dvs. en halv tablett Procoralan 5 mg (tilsvarende 2,5 mg ivabradin) morgen og en halv 5 mg tablett kveld.

### **Dersom du tar for mye av Procoralan**

En stor dose Procoralan kan medføre at du føler deg andpusten eller trett fordi hjertet ditt bremser ned for mye. Kontakt legen omgående hvis dette skjer.

### **Dersom du har glemt å ta Procoralan**

Ta neste dose til vanlig tid dersom du har glemt å ta en dose Procoralan. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Kalenderen på blisterpakningen med tablettene skal hjelpe deg å huske når du sist tok en tablett Procoralan.

### **Dersom du avbryter behandling med Procoralan**

Da behandling av angina eller kronisk hjertesvikt vanligvis er livsvarig, bør du rådføre deg med legen din før du avbryter behandling med dette legemidlet.

Hvis du mener at virkningen av Procoralan er for kraftig eller for svak, snakk med legen din eller apoteket.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hyppigheten av de mulige bivirkningene er angitt under ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige: kan berøre flere enn 1 av 10 brukere

Vanlige: kan berøre inntil 1 av 10 brukere

Mindre vanlige: kan berøre inntil 1 av 100 brukere

Sjeldne: kan berøre inntil 1 av 1000 brukere

Svært sjeldne: kan berøre inntil 1 av 10 000 brukere

Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

De vanligste bivirkningene av dette legemidlet er doseavhengige og forbundet med virkemåten:

#### *Svært vanlige:*

Lysfenomener i synsfeltet (korte lysglimt, oftest forårsaket av brå endringer i lysforhold). De kan også beskrives som en glorie, fargede lysblink, bildenedbrytning eller flere bilder. Dette forekommer vanligvis i løpet av de to første månedene av behandlingen, deretter kan de forekomme gjentatte ganger, og gi seg i løpet av eller etter behandlingen.

#### *Vanlige:*

Påvirkning av hjertefunksjonen (symptomene er langsommere puls). Dette forekommer spesielt i løpet av de første 2 til 3 månedene etter behandlingsstart.

Andre bivirkninger har også blitt rapportert:

#### *Vanlige:*

Uregelmessige, raske hjertesammentrekninger, unormal hastighet på hjerteslagene, ukontrollert blodtrykk, hodepine, svimmelhet og sløret syn (tåkesyn).

#### *Mindre vanlige:*

Hjertebank og ekstra hjerteslag, kvalme, forstoppelse, diaré, buksmerte, svimmelhet (vertigo), åndenød (dyspné), muskelspasmer, endringer i laboratorieparametre: høye nivåer av urinsyre i blodet, overskudd av eosinofiler (en type hvite blodceller) og forhøyet kreatinin i blodet (nedbrytningsprodukt fra muskler), hudutslett, angioødem (som opphovning i ansikt, tunge eller hals, besvær med å puste og svelge), lavt blodtrykk, besvimelse, føle seg trett, føle seg svak, EKG med unormalt pulsmønster, dobbeltsyn, synshemming.

*Sjeldne:*

Elveblest (urtikaria), kløe, rødfarge i huden, føle seg uvel.

*Svært sjeldne:*

Uregelmessige hjerteslag.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Procoralan**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter “EXP”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.


Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.


## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Procoralan**

- Virkestoff er ivabradin (som hydroklorid).  
Procoralan 5 mg: En filmdrasjert tablett inneholder 5 mg ivabradin (tilsvarende 5,390 mg ivabradin som hydroklorid).  
Procoralan 7,5 mg: En filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg ivabradin (tilsvarende 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer i tablettkjernen er: laktosemonohydrat, magnesiumstearat (E 470 B), maisstivelse, maltodekstrin, kolloidal vannfri silika (E 551), og i tablettdrasjeringen: hypromellose (E 464), titandioksid (E 171), makrogol 6000, glyserol (E 422), magnesiumstearat (E 470 B), gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172).

### **Hvordan Procoralan ser ut og innholdet i pakningen**

Procoralan 5 mg tabletter er lakserøde, avlange, filmdrasjerte tabletter med delestrek på begge sider, preget med “5” på en side og  på den andre siden.

Procoralan 7,5 mg tabletter er lakserøde, trekantede, filmdrasjerte tabletter preget med “7.5” på en side og  på den andre siden.

Tablettene finnes i kalenderpakninger (Aluminium/PVC blisterpakninger) med 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

#### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex- Frankrike



Tilvirker

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
F-45520 Gidy - Frankrike

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

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

og

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**España**

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

**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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 6750 2039

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **Vedlegg IV**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

### **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den endelige studierapporten fra pålagte ikke-intervensjons-PASS for legemidlet/legemidlene nevnt ovenfor, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Resultatene fra denne DUS-studien viste en økning i etterlevelse av preparatomtalens retningslinjer i perioden etter RMM sammenlignet med perioden før RMM. Denne økningen i etterlevelse ble målt for alle de fire kriteriene i løpet av studien. I lys av tilgjengelige data vedrørende den endelige PASS-rapporten, anser derfor PRAC at det er behov for endringer i vilkårene for markedsføringstillatelsen.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene fra studien av legemidlet/legemidlene nevnt ovenfor mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for dette/disse legemidlet/legemidlene nevnt ovenfor er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) for legemidlet/legemidlene nevnt ovenfor.