

VEDLEGG 1
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Procoralan 5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING


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

Hjelpestoff med kjent effekt: 63,91 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

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.

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 ≥ 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 ≥ 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 hvilepuls innen tre måneder.

Hvis hvilepuls faller under 50 slag/minutt eller pasienten får bradykardirelaterte 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 hvilepuls 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 hvilepuls vedvarende holder seg under 50 slag/minutt, eller i tilfeller med bradykardirelaterte 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 hvilepuls under behandlingen vedvarende faller under 50 slag i minuttet, eller hvis pasienten får bradykardirelaterte 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 hvilepuls 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 mennesker

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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Pasienter med 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).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ivabradin hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

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).

Hjertearytmier

Ivabradin er ikke effektivt ved behandling eller forebygging av hjertearytmier og mister sannsynligvis sin effekt hvis det oppstår en takyarytmi (f.eks. ventrikulær eller supraventrikulær takykardi). Ivabradin anbefales derfor ikke hos pasienter med atrieflimmer eller andre hjertearytmier 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 bradykardi-relaterte 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 (se pkt. 5.1). Hittil er det ingen holdepunkter for en toksisk effekt av ivabradin på retina, men effektene på retinafunksjon ved langtidsbehandling med ivabradin i mer enn ett år er ikke kjent. 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 sløfyediuretika): 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 indukere 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 plasmaeksponering 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), dihydroxyridin 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.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på 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
	Sjeldne*	Erytem
		Pruritus
		Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper

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 ≤ 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 Annex 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 pulssenkende middel, som virker ved selektiv og spesifikk hemming av hjertets pacemakerimpulser, I_f , som kontrollerer spontan diastolisk depolarisering i sinusknuten og regulerer

pulsen. Hjerteeffektene er spesifikke for sinusknuten, 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 ved laveste nivå av legemiddelaktivitet (12 timer etter oralt inntak), men en tilleggseffekt ble vist ved maksimal aktivitet (3-4 timer etter oralt inntak).

Ivabradins effekt vedvarte i effektstudiernes 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 og placebo (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 ≥ 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 og placebo (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi ble rapportert av 17,9 % av pasientene i ivabradin og 2,1 % i placebo (2,1 % i placebo). 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 anginapatienter 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 ≥ 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 ≥ 4 uker), NYHA klasse II til IV, med redusert venstre ventrikkelejeksjonsfraksjon (LVEF ≤ 35 %) og hvilepuls på ≥ 70 slag/minutt.

Pasientene fikk standardpleie inkludert betablokkere (89 %), ACE-hemmere og/eller angiotensin II antagonister (91 %), diuretika (83 %) og antialdosteronmidler (60 %). I ivabradin og placebo 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 (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Fareforhold [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

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Fareforhold [95 % KI]	p-verdi
- 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 ≥ 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 ≥ 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).

Pediatrisk populasjon

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 pediatrike populasjonen ved behandling av angina pectoris.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Procoralan i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hjertesvikt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Under fysiologiske forhold frisettes ivabradin raskt fra tabletter og er lettloeselig 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 mennesker: det er ikke observert farmakokinetiske forskjeller (AUC og C_{max}) mellom eldre (≥ 65 år) eller gamle pasienter (≥ 75 år) og befolkningen generelt (se pkt. 4.2).
- Nedsatt nyrefunksjon: effekten av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/min) 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).

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).

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 reproduksjonstoksitet 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 hjerteskanaler 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 retinainpulser, I_h , som har uttalt likhet med hjertets pacemakerimpulser, I_f . Andre langtidsstudier av gjentatt dosering og karsinogenitet viste ingen klinisk relevante endringer.

Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Evaluering 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

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/316/001-007/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25/10/2005

Dato for siste fornyelse: 25/10/2010

10. OPPDATERINGSDATO

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Procoralan 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING


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.

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 ≥ 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 ≥ 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 hvilepuls innen tre måneder.

Hvis hvilepuls faller under 50 slag/minutt eller pasienten får bradykardirelaterte 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 hvilepuls 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 hvilepuls vedvarende holder seg under 50 slag/minutt, eller i tilfeller med bradykardirelaterte 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 hvilepuls under behandlingen vedvarende faller under 50 slag i minuttet, eller hvis pasienten får bradykardirelaterte 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 hvilepuls 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 mennesker

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.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

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

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

Pasienter med 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 hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

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, itraconazol), 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).

Hjertearytmier

Ivabradin er ikke effektivt ved behandling eller forebygging av hjertearytmier og mister sannsynligvis sin effekt hvis det oppstår en takyarytmi (f.eks. ventrikulær eller supraventrikulær takykardi). Ivabradin anbefales derfor ikke hos pasienter med atrieflimmer eller andre hjertearytmier 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 intraventikulære 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 (se pkt. 5.1). Hittil er det ingen holdepunkter for en toksisk effekt av ivabradin på retina, men effektene på retinafunksjon ved langtidsbehandling med ivabradin i mer enn ett år er ikke kjent. 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 arvelig 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

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

Bruk av kardiovaskulære og ikke-kardiovaskulære 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 sløpfediuretika): 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 indukere 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, itraconazol), 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 plasmaeksponering 7 til 8 ganger.

Moderate CYP3A4-hemmere: spesifikke interaksjonsstudier med friske frivillige og pasienter har vist at kombinasjon av ivabradin og de pulsreducerende substansene diltiazem og verapamil ga en økt ivabradineksponering (2 til 3 gangers økning av AUC) og en tydeligere 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.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på 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
	Mindre vanlige	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
	Sjeldne*	Erytem
		Pruritus Urticaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelkramper
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 ≤ 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 fareforhold 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 Annex 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 pulssenkende middel, som virker ved selektiv og spesifikk hemming av hjertets pacemakerimpulser, I_f , som kontrollerer spontan diastolisk depolarisering i sinusknuten og regulerer pulsen. Hjerteeffektene er spesifikke for sinusknuten, 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 korrigerte 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 anginaanfall. 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 ved laveste nivå av legemiddelaktivitet (12 timer etter oralt inntak), men en tilleggseffekt ble vist ved maksimal aktivitet (3-4 timer etter oralt inntak).

Ivabradins effekt vedvarte i effektstudiernes 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 endepunktsstudie, 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 ivabradingruppen og placebogruppen (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 ≥ 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 placebogruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi ble rapportert av 17,9 % av pasientene i ivabradin-gruppen (2,1 % i placebogruppen). 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 ≥ 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 ≥ 4 uker), NYHA klasse II til IV, med redusert venstre ventrikkeljeleksjonsfraksjon (LVEF ≤ 35 %) og hvilepuls på ≥ 70 slag/minutt.

Pasientene fikk standardpleie inkludert betablokkere (89 %), ACE-hemmere og/eller angiotensin II antagonister (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 placebogruppene 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 (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Fareforhold [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 ≥ 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 ≥ 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 ($p=0,001$).

Pediatrik populasjon

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 pediatrike populasjonen ved behandling av angina pectoris.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Procoralan i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kronisk hjertesvikt (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Under fysiologiske forhold frisettes ivabradin raskt fra tablett og er lettloeselig i vann (>10 mg/ml). Ivabradin er en S-enantiomer uten påvist omdannelse in vivo. Det N-desmetylerede 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 tablett 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-desmetylerede 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 mennesker: det er ikke observert farmakokinetiske forskjeller (AUC og C_{max}) mellom eldre (≥ 65 år) eller gamle pasienter (≥ 75 år) og befolkningen generelt (se pkt. 4.2).
- Nedsatt nyrefunksjon: effekten av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/min) 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).

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).

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 reproduksjonstoksicitet 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 hjerteskanaler 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 hyperpolariseringsaktiverende retinainpulser, 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

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/316/008-014/NO

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25/10/2005

Dato for siste fornyelse: 25/10/2010

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)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (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 risikohåndteringssystemet 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.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
En studie av legemiddelbruk gjennomført i flere EØS-land med sikte på å beskrive egenskaper hos ivabradinbrukere, samt beskrive mønstre av ivabradinbruk, og oppfølging av risikominimeringstiltakene.	Juni 2018

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.
Se pakningsvedlegg for andre hjelpestoffer.

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

Utløpsdato

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/NO
[EU/1/05/316/002/NO]
[EU/1/05/316/003/NO]
[EU/1/05/316/004/NO]
[EU/1/05/316/005/NO]
[EU/1/05/316/006/NO]
[EU/1/05/316/007/NO]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PROCORALAN 5 mg

**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

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

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.
Se pakningsvedlegg for andre hjelpestoffer.

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

Utløpsdato

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/1/05/316/008/NO
[EU/1/05/316/009/NO]
[EU/1/05/316/010/NO]
[EU/1/05/316/011/NO]
[EU/1/05/316/012/NO]
[EU/1/05/316/013/NO]
[EU/1/05/316/014/NO]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

PROCORALAN 7,5 mg

**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

MAN
TIR
ONS
TOR
FRE
LØR
SØN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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:

- Symptombgivende 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 ankene.

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 antrengelse)
- 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.

Hypptigheten 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, buksmerter, svimmelhet (vertigo), åndenød (dyspné), muskelkramper, 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:

Urticaria, 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 "Utløpsdato" og "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

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

Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 6638110

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

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh/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)1 753 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/>.