

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg ivabradin (som hydroklorid).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, bikonvekse hvite tabletter med en dyp delestrek på den ene siden og preget med '5' på den andre siden, med diameter 6,5 mm. Tabletten kan deles i like doser.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit til off-white, rund tabletter med diameter 7,1 mm.

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 i minuttet. 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 voksne pasienter i sinusrytme og som har en puls på ≥ 75 slag i minuttet, 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

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 tolereres godt og hvilepulsene fortsatt er over 60 slag i minuttet etter tre til fire ukers behandling, kan dosen økes til neste høyere dose hos pasienter som får 2,5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig. Vedlikeholdsdosen skal ikke overskride 7,5 mg to ganger daglig.

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

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

Hvis hvilepulsene faller under 50 slag i minuttet 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 i minuttet eller bradykardisymptomer vedvarer til tross for dosereduksjon.

Behandling av kronisk hjertesvikt

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

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

Hvis hvilepulsene 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 hvilepulsene vedvarende øker til over 60 slag i minuttet, kan dosen titreres opp til neste høyere dose hos pasienter som får 2,5 mg to ganger daglig eller 5 mg to ganger daglig.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og kreatininclearance over 15 ml/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.

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 ikke blitt fastslått.

Nåværende tilgjengelige data for behandling av kronisk hjertesvikt er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Det finnes ingen tilgjengelige data for symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris.

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). Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjert tablett kan deles i like doser. Bruk en tablettdele for å dele tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hvilepuls under 70 slag i minuttet 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

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 i minuttet, 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 sinusknotefunksjonen.

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 grenblokk, høyre grenblokk) 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 i minuttet før behandling (se pkt. 4.3).

Hvis hvilepulsen under behandling faller vedvarende under 50 slag i minuttet eller pasienten får bradykardi-relaterte symptomer som svimmelhet, tretthet eller hypotensjon, må dosen nedtitreres, eller behandlingen seponeres hvis puls under 50 slag i minuttet 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 fastslått noen tilleggseffekt av ivabradin i kombinasjon med dihydropyridin kalsiumantagonister (se pkt. 5.1).

Kronisk hjertesvikt

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

Slag

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

Synsfunksjon

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

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 blodtrykksbehandling

Når behandlingsmodifikasjoner blir gjort hos pasienter med kronisk hjertesvikt som behandles med ivabradin, skal blodtrykket kontrolleres ved hensiktsmessig intervall (se pkt. 4.8).

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

Kaliumdrivende diuretika (tiazid-diuretika og sløymediuretika)

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

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. Interaksjonsstudier 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

Potente CYP3A4-hemmere

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 ytterligere pulsreduksjon på 5 slag i minuttet. Samtidig bruk av ivabradin og disse legemidlene er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk ikke anbefalt

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 i minuttet. 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 interaksjonsstudier 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 acetylsalisylsyre.

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført 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

Ivabradin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å 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.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene med ivabradin er lysfenomener (fosfener) (14,5%) og bradykardi (3,5%). De er doseavhengige og relatert til legemidlets farmakologiske effekt.

Bivirkningstabell

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	Bivirkning
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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
	Mindre vanlige	Palpitasjoner Supraventrikulære ekstrasystoler EKG, forlenget PQintervall
	Svært sjeldne	AV-blokk av 2. grad, og 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	Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Forhøyet kreatinin i blod
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige*	Asteni, muligens relatert til bradykardi Fatigue, muligens relatert til bradykardi
	Sjeldne*	Malaise, muligens relatert til bradykardi

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

Beskrivelse av noen utvalgte bivirkninger

Lysfenomener (fosfener)

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 inntreffer 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

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 i minuttet.

Atrieflimmer

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 dobbelblindede, 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 hasard ratio på 1,26, 95 % KI [1,15-1,39].

Høyere blodtrykk

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 blodtrykksbehandlingen ble modifisert, var forbigående og virket ikke inn på ivabradinbehandlingens effekt.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, andre midler for hjerteterapi, ATC-kode: C01E B17

Virkningsmekanisme

Ivabradin er et pulssenkende middel, som virker ved selektiv og spesifikk hemming av hjertets pacemakerimpulser, *If*, 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, *Ih*, som er veldig like hjertets *If*. 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 *Ih* 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 i minuttet (se pkt. 4.8). Ved vanlige anbefalte doser er pulsreduksjonen ca. 10 slag i minuttet 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 ejejsjonsfraksjon (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 belastningsparametere 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 belastningsparametere (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 en gang daglig, tilleggseffekt på alle ETT-parametere ved laveste nivå av aktivitet (12 timer etter oralt inntak).

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

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

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

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

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

En stor 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 endepunktsstudie, 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 ivabradingruppen og placebogruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi ble rapportert av 17,9 % av pasientene i ivabradingruppen (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 anginapasier 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 i minuttet.

Pasientene fikk standardpleie inkludert betablokkere (89 %), ACE-hemmere og/eller angiotensin II antagonister (91 %), diuretika (83 %) og antialdosteronmidler (60 %). I ivabradingruppen 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 i minuttet fra en baseline-verdi på 80 slag i minuttet. Pulsdifferansen mellom ivabradin- og placebogruppene var 10,8 slag i minuttet etter 28 dager, 9,1 slag i minuttet etter 12 måneder og 8,3 slag i minuttet 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 (hasard ratio: 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 (%)	Hasard ratio [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 i minuttet ($n=4150$), ble det observert en større reduksjon i det primære sammensatte endepunktet på 24 %, (hasard ratio: 0,76, 95 % KI [0,68;0,85] – $p<0,0001$) og for andre sekundære endepunkter, inkludert alle dødsårsaker (hasard ratio: 0,83, 95 % KI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) og kardiovaskulær død (hasard ratio: 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 (hasard ratio: 0,85, 95 % KI [0,76;0,94]). I undergruppen av pasienter med puls ≥ 75 slag i minuttet på den anbefalte dosen med betablokkere, ble det ikke observert noen statistisk signifikant fordel på det primære sammensatte endepunktet (hasard ratio: 0,97, 95 % KI [0,74;1,28]) og andre sekundære endepunkter, inkludert sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt (hasard ratio: 0,79, 95 % KI [0,56;1,10]) eller død pga. hjertesvikt (hasard ratio: 0,69, 95 % KI [0,31;1,53]).

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

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

Pediatrisk populasjon

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble gjennomført hos 116 pediatriske pasienter (17 i alderen [6-12] måneder, 36 i alderen [1-3] år og 63 i alderen [3-18] år) med kronisk hjertesvikt og dilatert kardiomyopati (DCM) samt optimal underliggende behandling. 74 fikk ivabradin (forhold 2:1). Startdosen var 0,02 mg/kg to ganger daglig i aldersgruppen [6-12] måneder, 0,05 mg/kg to ganger daglig for [1-3] år og [3-18] år og <40 kg, og 2,5 mg to ganger daglig for [3-18] år og ≥ 40 kg. Dosen ble tilpasset avhengig av terapeutisk respons med maksimaldoser på henholdsvis 0,2 mg/kg to ganger daglig, 0,3 mg/kg to ganger daglig og 15 mg to ganger daglig. I denne studien ble ivabradin gitt som en oral flytende formulering eller tablett to ganger daglig. Fravær av farmakokinetisk forskjell mellom de to formuleringene ble vist i en åpen, randomisert, krysset studie med to perioder hos 24 voksne, friske forsøkspersoner.

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

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

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

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

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

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ivabradin i alle

undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av angina pectoris (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon og biotilgjengelighet

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

Føde forsinket absorpsjonen med ca. 1 time og økte plasmaeksponeringen med 20 til 30 %. Det anbefales å innta 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-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 induktorer 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 feces og urin. Ca. 4 % av en oral dose utskilles uforandret i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke observert farmakokinetiske forskjeller (AUC og C_{max}) mellom eldre (≥ 65 år) eller gamle pasienter (≥ 75 år) og befolkningen generelt (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance fra 15 til 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).
Pediatrisk populasjon: Ivabradins farmakokinetiske profil hos pediatriske pasienter med kronisk hjertesvikt i alderen 6 måneder til under 18 år er tilsvarende farmakokinetikken beskrevet hos voksne ved bruk av et titreringsskjema basert på alder og vekt.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til ivabradin hos pediatriske pasienter med kronisk hjertesvikt i alderen 6 måneder til under 18 år er lik farmakokinetikken beskrevet hos eldre når titrering baseres på alder og vekt.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Andre langtidsstudier av gjentatt dosering og karsinogenitet viste ingen klinisk relevante endringer.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mannitol
Krysspovidon (type A)
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (6 mPa·s, type 2910)
Titandioksid (E 172)
Makrogol 400
Glyserol (E 422)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Al/PVC-aluminiumsblisterpakninger

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 filmdrasjerte tabletter

Ivabradine Zentiva 7.5 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56, 84, 98, 100, 112 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1144/001

EU/1/16/1144/002

EU/1/16/1144/003

EU/1/16/1144/004

EU/1/16/1144/005

EU/1/16/1144/006

EU/1/16/1144/007

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1144/008

EU/1/16/1144/009

EU/1/16/1144/010

EU/1/16/1144/011

EU/1/16/1144/012

EU/1/16/1144/013

EU/1/16/1144/014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11 November 2016

Dato for siste fornyelse: 29 September 2021

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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tsjekkia

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucuresti
Romania

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-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter
ivabradin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 5 mg ivabradin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/16/1144/001
EU/1/16/1144/002
EU/1/16/1144/003
EU/1/16/1144/004
EU/1/16/1144/005
EU/1/16/1144/006
EU/1/16/1144/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Ivabradine Zentiva 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter
ivabradin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. [sol]	Ma. [måne]
Ti. [sol]	Ti. [måne]
On. [sol]	On. [måne]
To. [sol]	To. [måne]
Fr. [sol]	Fr. [måne]
Lø. [sol]	Lø. [måne]
Sø. [sol]	Sø. [måne]

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter
ivabradin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjerte tabletter

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
84 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
112 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1144/008
EU/1/16/1144/009
EU/1/16/1144/010
EU/1/16/1144/011
EU/1/16/1144/012
EU/1/16/1144/013
EU/1/16/1144/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter
ivabradin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zentiva logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. [sol]	Ma. [måne]
Ti. [sol]	Ti. [måne]
On. [sol]	On. [måne]
To. [sol]	To. [måne]
Fr. [sol]	Fr. [måne]
Lø. [sol]	Lø. [måne]
Sø. [sol]	Sø. [måne]

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

Ivabradine Zentiva 5 mg tabletter, filmdrasjerte **Ivabradine Zentiva 7,5 mg tabletter, filmdrasjerte** ivabradin

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

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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 Ivabradine Zentiva er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ivabradine Zentiva
3. Hvordan du bruker Ivabradine Zentiva
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ivabradine Zentiva
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ivabradine Zentiva er og hva det brukes mot

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

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

Stabil angina pectoris (vanligvis kalt angina)

Stabil angina er en hjertesykdom som oppstår når hjertet ikke får nok oksygen. Det vanligste symptomet på angina er brystmerter eller ubehag.

Kronisk hjertesvikt

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

Hvordan virker Ivabradine Zentiva?

Ivabradins spesifikke reduksjon av pulsen bidrar til

- å kontrollere og redusere antall anginaanfall ved å redusere hjertets oksygenbehov
- å forbedre hjertefunksjonen og vitale prognoser hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

2. Hva du må vite før du bruker Ivabradine Zentiva

Bruk ikke Ivabradine Zentiva

- 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 (syk-sinus-syndrom, SA-blokk, AV-blokk av 3. grad)
- dersom du har et hjerteinfarkt
- dersom du har veldig lavt blodtrykk
- dersom du har ustabil angina (en alvorlig form med svært hyppige brystmerter ved eller uten anstrengelse)
- dersom du har hjertesvikt som nylig har forverret seg
- dersom pulsen din bare styres av pacemakeren
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du bruker legemidler mot soppinfeksjoner (som ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (som josamycin, klaritromycin, telitromycin eller erytromycin gitt via munnen) eller legemidler mot hiv-infeksjoner (som nelfinavir, ritonavir) eller nefazodon (legemiddel til behandling av depresjon) eller diltiazem, verapamil (brukes mot høyt blodtrykk eller angina pectoris)
- dersom du er en kvinne i stand til å få barn og ikke bruker sikker prevensjon
- dersom du er gravid eller forsøker å bli gravid
- dersom du ammer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Ivabradine Zentiva

- 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 bremses 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 "grenblokk"
- 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 Ivabradine Zentiva.

Barn og ungdom

Gi ikke dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

Tilgjengelige data er ikke tilstrekkelige denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Ivabradine Zentiva

Snakk 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 Ivabradine Zentiva 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 pimoqid, 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, hydroklortiazid, indapamid (brukes til å behandle ødem, høyt blodtrykk).

Inntak av Ivabradine Zentiva sammen med mat og drikke

Unngå grapefruktjuice under behandling med Ivabradine Zentiva.

Graviditet og amming

Snakk 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.

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

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

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

Ivabradine Zentiva 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.

3. Hvordan du bruker Ivabradine Zentiva

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

Dersom du behandles for stabil angina pectoris

Startdosen skal ikke overskride én tablett Ivabradine Zentiva 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 75 år eller eldre), kan legen din foreskrive halvparten av dosen, dvs. en halv tablett Ivabradine Zentiva 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 Ivabradine Zentiva 5 mg to ganger daglig som ved behov økes til én tablett Ivabradine Zentiva 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 75 år eller eldre), kan legen din foreskrive halvparten av dosen, dvs. en halv tablett Ivabradine Zentiva 5 mg (tilsvarende 2,5 mg ivabradin) morgen og en halv 5 mg tablett kveld.

Administrasjonsmåte

Tablettene må tas oralt to ganger daglig, dvs. en gang om morgenen og en gang om kvelden sammen med mat. Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter kan deles i like doser. Bruk en tablettdelel for å dele tablettene.

Dersom du tar for mye av Ivabradine Zentiva

En stor dose Ivabradine Zentiva 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 Ivabradine Zentiva

Ta neste dose til vanlig tid dersom du har glemt å ta en dose Ivabradine Zentiva. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Ivabradine Zentiva

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 Ivabradine Zentiva 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.

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

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 brukere):

- 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 (kan berøre inntil 1 av 10 brukere):

- 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 (kan berøre inntil 1 av 10 brukere):

- Uregelmessige, raske hjertesammentrekninger (atrieflimmer), unormal hastighet på hjerteslagene (bradykardi, ventrikulære ekstrasystoler, AV blokk av 1. grad (EKG, forlenget PQ-intervall)), ukontrollert blodtrykk, hodepine, svimmelhet og sløret syn (tåkesyn).

Mindre vanlige (kan berøre inntil 1 av 100 brukere):

- Hjertebank og ekstra hjerteslag, kvalme, forstoppelse, diaré, buksmerte, svimmelhet (vertigo), åndenød (dyspné), muskelspaser, 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 (kan berøre inntil 1 av 1000 brukere):

- Urticaria, kløe, rødfarge i huden, føle seg uvel.

Svært sjeldne (kan berøre inntil 1 av 10 000 brukere):

- Uregelmessige hjerteslag (AV blokk av 2. grad, og 3. grad, syk-sinus-syndrom).

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 Ivabradine Zentiva

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

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 Ivabradine Zentiva

- Virkestoff er ivabradin (som hydroklorid). Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg ivabradin (som hydroklorid) eller 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).
- Andre innholdsstoffer:
tablettkjernen: mannitol, krysspovidon (type A), magnesiumstearat
tablettdrasjeringen: hypromellose (6 mPa·s, type 2910), titandioksid (E172) , makrogol 400, glyserol (E422).

Hvordan Ivabradine Zentiva ser ut og innholdet i pakningen

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse hvite tabletter med en dyp delestrek på den ene siden og preget med '5' på den andre siden, med diameter 6,5 mm. Tabletten kan deles i like doser.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite til off-white, runde tabletter med diameter 7,1 mm.

Ivabradine Zentiva er pakket i OPA/Al/PVC-aluminiumsblisterpakninger og i papireske.

Tablettene finnes i pakninger med 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

Tilvirker

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tsjekkia

eller

S.C. Zentiva S.A
50 Theodor Pallady Blvd,
District 3,
032266 Bucuresti
Romania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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