

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter  
Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (som hydroklorid).

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa vita tabletter med djup brytskåra på ena sidan och märkt med "5" på andra sidan med diameter 6,5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita runda tabletter med diametern 7,1 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är indicerat för symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos vuxna med koronarkärlssjukdom och normal sinusrytm och en hjärtfrekvens  $\geq 70$  slag per minut. Ivabradin är indicerat:

- för vuxna med intolerans eller kontraindikation mot betablockerare eller
- i kombination med betablockerare för patienter som inte uppnår adekvat kontroll med en optimal dos betablockerare.

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Ivabradin är indicerat vid kronisk hjärtsvikt NYHA klass II till IV med systolisk dysfunktion hos vuxna patienter med sinusrytm och vars hjärtfrekvens är  $\geq 75$  slag per minut, i kombination med standardterapi,

inklusive behandling med betablockerare eller när behandling med betablockerare är kontraindicerad eller inte tolereras (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### *Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris*

Det rekommenderas att beslut om att påbörja eller titrera behandling sker med tillgång till upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering.

Startdosen av ivabradin ska inte överstiga 5 mg 2 gånger dagligen för patienter under 75 år.

Om patienten efter tre till fyra veckors behandling fortfarande har symtom, startdosen tolereras väl och hjärtfrekvensen i vila fortfarande är över 60 slag per minut kan dosen ökas till nästa högre dos hos patienter som får 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen.

Underhållsdosen ska inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.

Om det inte skett någon förbättring av anginasymtomen inom 3 månader efter behandlingsstart ska ivabradinbehandlingen avbrytas.

Avbrytande av behandlingen ska också övervägas om endast begränsat symtomatisk svar uppnås och om ingen kliniskt relevant minskning av vilopulsen skett inom tre månader. Om vilopulsen under behandlingen sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symtom som yrsel, trötthet eller hypotension, måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till den lägsta dosen 2,5 mg 2 gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen). Efter dosreduktion ska hjärtfrekvensen övervakas (se avsnitt 4.4). Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag per minut eller om bradykardisymtom kvarstår trots att dosen minskats.

#### *Behandling av kronisk hjärtsvikt*

Behandlingen får endast initieras hos patienter med stabil hjärtsvikt.

Det rekommenderas att den behandlande läkaren har erfarenhet av behandling av kronisk hjärtsvikt.

Den vanliga rekommenderade startdosen av ivabradin är 5 mg 2 gånger dagligen. Efter två veckors behandling kan dosen ökas till 7,5 mg 2 gånger dagligen om vilopulsen konstant är över 60 slag per minut eller minskas till 2,5 mg 2 gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen) om vilopulsen konstant är under 50 slag per minut eller vid bradykardirelaterade symtom såsom yrsel, trötthet eller hypotension. Om pulsen är mellan 50 och 60 slag per minut, bör dosen 5 mg 2 gånger dagligen bibehållas. Om hjärtfrekvensen sjunker till en konstant nivå under 50 slag per minut i vila under pågående behandling, eller om patienten får bradykardirelaterade symtom, måste dosen reduceras till nästa lägre dos hos patienter som fått 7,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen. Om pulsen ökar och kvarstår över 60 slag per minut i vila, kan dosen upptitreras till nästa övre dos hos patienter som fått 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen.

Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen konstant är lägre än 50 slag per minut eller om bradykardisymtom kvarstår (se avsnitt 4.4).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Hos patienter över 75 år, bör en lägre startdos övervägas (2,5 mg 2 gånger dagligen, dvs. en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen) innan eventuell upptitrering.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion och kreatinin-clearance över 15 ml/min (se avsnitt 5.2). Det saknas data från patienter med kreatinin-clearance under 15 ml/min, och ivabradin bör därför användas med försiktighet i denna population.

### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttas vid användning av ivabradin hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Ivabradin är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, eftersom det inte har studerats i denna population och en stor ökning i systemisk exponering förväntas (se avsnitt 4.3 och 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för ivabradin för barn i åldern under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information för behandling av kronisk hjärtsvikt finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Inga data finns tillgängliga för symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris.

### Administreringssätt

Tabletter ska tas oralt två gånger dagligen, morgon och kväll, i samband med måltid (se avsnitt 5.2).

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerad tablett kan delas i två lika stora doser. Använd en tablettskärare för att dela tablett.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Vilopuls under 70 slag per minut före behandling.
- Kardiogen chock.
- Akut hjärtinfarkt.
- Allvarlig hypotension (< 90/50 mmHg)
- Allvarligt nedsatt leverfunktion.
- Sjuka sinus-syndrom.
- SA-block.
- Instabil eller akut hjärtsvikt.
- Pacemakerberoende (hjärtfrekvens upprätthålls uteslutande av pacemakern).
- Instabil angina.
- AV-block grad III.
- Kombination med starka cytochrom P450 3A4-hämmare såsom azolantimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolida antibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), hiv-proteashämmare (nelfinavir, ritonavir) och nefazodon (se avsnitt 4.5 och 5.2).
- Kombination med verapamil eller diltiazem som är måttliga CYP3A4-hämmare med hjärtfrekvenssänkande egenskaper (se avsnitt 4.5).
- Graviditet, amning och kvinnor i fertil ålder som inte använder en säker preventivmetod (se avsnitt 4.6).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Avsaknad av gynnsam effekt på kliniskt utfall hos patienter med symtomatisk kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är enbart indicerat för symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris eftersom ivabradin inte har någon gynnsam effekt på kardiovaskulärt utfall (t.ex. hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död) (se avsnitt 5.1).

### Mätning av hjärtfrekvens

Eftersom hjärtfrekvensen kan variera avsevärt över tiden bör upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering övervägas för att bestämma hjärtfrekvensen i vila innan ivabradinbehandlingen påbörjas och då titrering övervägs hos patienter som står på ivabradinbehandling. Detta gäller även patienter med låg hjärtfrekvens, särskilt om hjärtfrekvensen sjunker till under 50 slag per minut, eller efter dosreduktion (se avsnitt 4.2).

### Hjärtarytmier

Ivabradin är inte effektivt vid behandling av eller för att förebygga hjärtarytmier, och förlorar troligtvis sin effekt när takyarytmi uppstår (t.ex. ventrikulär eller supraventrikulär takykardi). Ivabradin rekommenderas därför inte hos patienter med förmaksflimmer eller andra hjärtarytmier som påverkar sinusknutans funktion.

Hos patienter som behandlas med ivabradin ökar risken för utveckling av förmaksflimmer (se avsnitt 4.8). Förmaksflimmer är vanligare hos patienter som samtidigt behandlas med amiodaron eller potentia klass I antiarytmika. Det rekommenderas att regelbundet kontrollera patienter som behandlas med ivabradin med avseende på förekomsten av förmaksflimmer (fördröjd eller paroxysmal), vilket också bör inkludera EKG-övervakning om detta är kliniskt indikerat (till exempel vid förvärrad angina, hjärtklappning, oregelbunden puls).

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på förmaksflimmer och rådas att kontakta läkare om dessa skulle uppstå.

Om patienten utvecklar förmaksflimmer under behandlingen ska nytta-riskbalansen av fortsatt ivabradinbehandling övervägas noga.

Patienter med kronisk hjärtsvikt med defekt intraventrikulär överledningstid (vänstersidigt grenblock, högersidigt grenblock) och ventrikulär dyssynkroni bör monitoreras noga.

### Användning hos patienter med AV-block grad II

Ivabradin rekommenderas inte hos patienter med AV-block grad II.

### Användning hos patienter med låg hjärtfrekvens

Ivabradinbehandling ska inte sättas in hos patienter med vilopuls under 70 slag per minut före behandling (se avsnitt 4.3).

Om vilopulsen, under behandling, vid upprepade mätningar sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symtom som yrsel, trötthet eller hypotension måste dosen reduceras eller behandlingen avbrytas om hjärtfrekvens under 50 slag per minut eller bradykardisymtom kvarstår (se avsnitt 4.2).

### Kombination med kalciumkanalblockerare

Samtidig användning av ivabradin och hjärtfrekvensreducerande kalciumblockerare såsom verapamil eller diltiazem är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Det har inte framkommit några säkerhetsproblem vid kombination av ivabradin och nitrater eller dihydropyridin kalciumblockerare såsom amlodipin. Ingen ytterligare effekt av ivabradin i kombination med dihydropyridin kalciumblockerare har konstaterats (se avsnitt 5.1).

## Kronisk hjärtsvikt

Hjärtsvikt måste vara stabil innan behandling med ivabradin övervägs. Ivabradin bör användas med försiktighet hos hjärtsviktpatienter med NYHA funktionsklass IV på grund av begränsade data för denna population.

## Stroke

Användning av ivabradin rekommenderas inte direkt efter nyligen uppkommen stroke då data saknas för dessa situationer.

## Synförmåga

Ivabradin påverkar retinal funktion. Det finns inga bevis på någon toxisk effekt av långtidsbehandling med ivabradin på retinan (se avsnitt 5.1). Man bör överväga att avbryta behandlingen om någon oförutsedd försämring av synen inträffar. Försiktighet ska iakttas hos patienter med retinitis pigmentosa.

## Patienter med hypotension

Det föreligger endast begränsade data från patienter med mild till måttlig hypotension och ivabradin bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter. Ivabradin är kontraindicerat hos patienter med allvarlig hypotension (blodtryck < 90/50 mmHg) (se avsnitt 4.3).

## Förmaksflimmer – hjärtarytmier

Det finns inga bevis för risk för (kraftig) bradykardi vid återgång till sinusrytm då farmakologisk konvertering av förmaksflimmer inleds hos patienter som behandlas med ivabradin. I brist på tillräckliga data bör emellertid icke akuta elektrokonverteringar övervägas först 24 timmar efter sista dosen av ivabradin.

## Användning hos patienter med medfött långt QT-syndrom eller som behandlas med QT-förlängande läkemedel

Användning av ivabradin bör undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom eller som behandlas med QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.5). Om kombination är nödvändig krävs noggrann hjärtövervakning.

Sänkt hjärtfrekvens, som orsakas av ivabradin, kan förvärra QT-förlängning, vilket kan ge upphov till allvarliga arytmier, framförallt *torsade de pointes*.

## Hypertensiva patienter som behöver modifiering av blodtrycksbehandling

När modifieringar av behandling görs hos patienter med kronisk hjärtsvikt som behandlas med ivabradin bör blodtrycket kontrolleras med ett lämpligt intervall (se avsnitt 4.8).

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Farmakodynamiska interaktioner

*Samtidig användning ej rekommenderad*

#### QT-förlängande läkemedel

- Kardiovaskulära läkemedel med QT-förlängande egenskaper (t.ex. kinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid, amiodaron).
- Icke kardiovaskulära läkemedel med QT-förlängande egenskaper (t.ex. pimozid, ziprasidon, sertindol, meflokin, halofantrin, pentamidin, cisaprid, intravenöst erytromycin).

Användning av kardiovaskulära och icke-kardiovaskulära QT-förlängande läkemedel samtidigt med ivabradin bör undvikas då QT-förlängningen kan förvärras av sänkt hjärtfrekvens. Om kombinationsbehandling är nödvändig krävs noggrann hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).

*Samtidig användning med försiktighet*

#### Kaliumsänkande diuretika (tiaziddiuretika och loopdiuretika)

Hypokalemi kan öka risken för arytmier. Eftersom ivabradin kan orsaka bradykardi, är kombinationen av hypokalemi och bradykardi en predisponerande faktor för uppkomsten av allvarliga arytmier, särskilt hos patienter med långt QT-syndrom, medfött eller substansinducerat.

### Farmakokinetiska interaktioner

Ivabradin metaboliseras enbart av CYP3A4 och är en mycket svag hämmare av detta cytokrom. Ivabradin uppvisade ingen påverkan på metabolismen och plasmakoncentrationer av andra CYP3A4-substrat (milda, måttliga och kraftiga hämmare). CYP3A4-hämmare och -inducerare kan interagera med ivabradin och påverka dess metabolism och farmakokinetik i kliniskt signifikant grad. Läkemedelsinteraktionsstudier har visat att CYP3A4-hämmare ökar plasmakoncentrationer av ivabradin, medan inducerare reducerar dem. Ökade plasmakoncentrationer av ivabradin kan vara förbundet med risk för uttalad bradykardi (se avsnitt 4.4).

*Kontraindikationer för samtidig användning*

#### Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (ketokonazol, itraconazol), makrolida antibiotika (klaritromycin, erytromycin *per os*, josamycin, telitromycin), hiv-proteashämmare (nelfinavir, ritonavir) och nefazodon är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). De potenta CYP3A4-hämmarna ketokonazol (200 mg en gång dagligen) och josamycin (1 g 2 gånger dagligen) ökade ivabradins exponering i plasma i genomsnitt 7 till 8 gånger.

#### Måttliga CYP3A4-hämmare

Specifika interaktionsstudier med friska frivilliga och patienter har visat att ivabradin i kombination med de hjärtfrekvenssänkande medlen diltiazem eller verapamil resulterade i en ökning av ivabradinexponeringen (2 till 3 gånger ökning av AUC) och en ytterligare sänkning av hjärtfrekvensen med 5 slag per minut. Samtidig användning av ivabradin och dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

*Samtidig användning ej rekommenderad*

Ivabradinexponeringen fördubblades efter samtidigt intag av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice ska därför undvikas.

## *Samtidig användning med försiktighet*

### Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av ivabradin och andra måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex flukonazol) kan övervägas med startdosen 2,5 mg 2 gånger dagligen och om hjärtfrekvensen vid vila är högre än 70 slag per minut. Hjärtfrekvensen ska monitoreras.

### CYP3A4-inducerare

CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, barbiturater, fenytoin, *Hypericum perforatum* [Johannesört]) kan reducera ivabradinexponering och -aktivitet. Samtidig användning av CYP3A4-inducerande läkemedel kan kräva justering av ivabradindosen. Kombination av ivabradin 10 mg 2 gånger dagligen och Johannesört har visats halvera ivabradins AUC. Intag av Johannesört bör begränsas vid ivabradinbehandling.

### Annan samtidig användning

Specifika interaktionsstudier har inte visat några kliniskt signifikanta effekter av följande läkemedel på ivabradins farmakokinetik och farmakodynamik: protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA-reduktashämmare (simvastatin), dihydropyridinkalciumantagonister (amlodipin, lacidipin), digoxin och warfarin. Inte heller hade ivabradin någon klinisk signifikant effekt på farmakokinetiken hos simvastatin, amlodipin, lacidipin, på farmakokinetiken eller farmakodynamiken hos digoxin, warfarin eller på farmakodynamiken hos acetylsalicylsyra.

I pivotala kliniska fas III-studier var användningen av följande läkemedel ; ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, betablockerare, diuretika, anti-aldosteron, kort- och långtidsverkande nitrater, HMG CoA-reduktashämmare, fibrater, protonpumpshämmare, orala antidiabetika, acetylsalicylsyra och andra trombocytaggregationshämmande läkemedel, rutinmässigt kombinerade med ivabradin utan några tecken på säkerhetsproblem.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda en säker preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.3).

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ivabradin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Dessa studier har visat embryotoxiska och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ivabradin är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Djurstudier indikerar att ivabradin utsöndras i modersmjölk. Ivabradin är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Kvinnor som behöver behandling med ivabradin ska sluta amma och välja ett annat sätt att mata sitt barn.



## Fertilitet

Studier på råttor har inte visat någon effekt på hanar och honor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Ivabradin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att använda maskiner.

En särskild studie som gjorts med friska frivilliga för att utvärdera eventuell påverkan av ivabradin på körförmågan har inte visat någon förändring i förmågan att framföra fordon. Efter marknadsföring har dock fall av nedsatt körförmåga på grund av synstörningar rapporterats. Ivabradin kan orsaka kortvariga ljusfenomen, huvudsakligen bestående av fosfener (se avsnitt 4.8).

Möjlig förekomst av sådana ljusfenomen bör tas i beaktande vid bilkörning eller användning av maskiner, i situationer där plötsliga ändringar i ljusintensitet kan inträffa, särskilt vid bilkörning under natten.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna med ivabradin är ljusfenomen (fosfener) (14,5%) och bradykardi (3,3%). De är dosberoende och relaterade till läkemedlets farmakologiska effekt.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats från kliniska studier och presenteras inom följande frekvensområden: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mindre vanliga	Eosinofili
<b>Metabolism och nutrition</b>	Mindre vanliga	Hyperurikemi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Huvudvärk, vanligen under den första månaden av behandlingen Yrsel, eventuellt relaterat till bradykardi
	Mindre vanliga*	Synkopé, eventuellt relaterat till bradykardi
<b>Ögon</b>	Mycket vanliga	Ljusfenomen (fosfener)
	Vanliga	Dimsyn
	Mindre vanliga*	Dubbelseende Försämrad syn
<b>Öron och balansorgan</b>	Mindre vanliga	Svindel
<b>Hjärtat</b>	Vanliga	Bradykardi AV-block av grad I (förlängt PQ-intervall på EKG) Ventrikulär extrasystole Förmaksflimmer
	Mindre vanliga	Palpitationer Supraventrikulära extrasystole

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Förlängt PQ-intervall på EKG
	Mycket sällsynta	AV-block grad II, AV-block grad III Sjuka sinus-syndrom
<b>Blodkärl</b>	Vanliga	Okontrollerat högt blodtryck
	Mindre vanliga*	Hypotoni, eventuellt relaterat till bradykardi
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Mindre vanliga	Dyspné
<b>Magtarmkanalen</b>	Mindre vanliga	Illamående Förstoppning Diarré Buksmärta*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mindre vanliga*	Angioödem Utslag
	Sällsynta*	Erytem Klåda Urtikaria
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mindre vanliga	Muskelspasmer
<b>Njurar og urinvägar</b>	Mindre vanliga	Förhöjda halter av kreatinin i blodet
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Mindre vanliga*	Asteni, eventuellt relaterat till bradykardi Trötthet, eventuellt relaterat till bradykardi
	Sällsynta*	Sjukdomskänsla, eventuellt relaterat till bradykardi

\* Frekvensen för biverkningar beräknad från spontanrapporter detekterade i kliniska prövningar.

### Beskrivning av särskilda biverkningar

#### *Ljusfenomen (fosfener)*

Ljusfenomen (fosfener) rapporterades hos 14,5 % av patienterna, beskrivet som övergående ökad ljusintensitet i ett begränsat område av synfältet. De utlöses vanligtvis av plötsliga ändringar i ljusintensitet. Fosfener kan även beskrivas som en ljusring, upplösning av bild (stroboskopiska eller kaleidoskopiska effekter), färgade klara ljus eller multipla bilder (retinal persistens). Fosfener uppkommer vanligtvis under de första två behandlingsmånaderna och kan därefter återkomma flera gånger. De rapporterades generellt som milda eller måttliga. Alla fosfener upphörde under eller efter behandlingen, hos en majoritet (77,5 %) under behandlingen. Färre än 1 % av patienterna ändrade sina dagliga rutiner eller slutade behandlingen på grund av fosfener.

#### *Bradykardi*

Bradykardi rapporterades hos 3,3 % av patienterna, speciellt de första 2 till 3 månaderna efter behandlingens början. 0,5 % av patienterna fick allvarlig bradykardi med  $\leq 40$  slag per minut.

#### *Förmaksflimmer*

I SIGNIFY-studien observerades förmaksflimmer hos 5,3 % av patienterna som tog ivabradin jämfört med 3,8 % i placebogruppen. I en poolad analys av alla fas II/III dubbelblinda kontrollerade kliniska studier med en varaktighet på minst 3 månader, med mera än 40 000 inkluderade patienter, var förekomsten av förmaksflimmer 4,86 % hos patienter som behandlades med ivabradin jämfört med 4,08 % i kontrollgrupperna, vilket motsvarar ett *hazard ratio* på 1,26, 95 % CI [1,15;1,39].

### *Förhöjt blodtryck*

I SHIFT-studien upplevde fler patienter episoder av förhöjt blodtryck under behandling med ivabradin (7,1 %) jämfört med patienter som behandlades med placebo (6,1 %). Dessa episoder förekom oftast strax efter modifiering av blodtrycksbehandlingen, var övergående och påverkade inte behandlingseffekten av ivabradin.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Överdoser kan leda till allvarlig och långvarig bradykardi (se avsnitt 4.8).

### Behandling

Allvarlig bradykardi bör behandlas symtomatiskt på specialistavdelning. Vid bradykardi med dålig hemodynamisk tolerans, kan symtomatisk behandling inkluderande betastimulerande läkemedel såsom intravenöst isoprenalin övervägas. Temporär pacemakerbehandling av hjärtat kan utföras vid behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärta och kretslopp, övriga medel vid hjärtsjukdomar, ATC-kod: C01EB17.

### Verkningsmekanism

Ivabradin är ett rent hjärtfrekvenssänkande läkemedel som verkar selektivt och specifikt hämmande på hjärtats pacemakerkanal  $I_f$ , som kontrollerar spontan diastolisk depolarisering i sinusknutan och reglerar hjärtfrekvensen. Hjärteffekterna är specifika för sinusknutan, utan effekt på intraatriell, atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid, ej heller på hjärtkontraktilitet eller ventrikulär repolarisering.

Ivabradin kan också interagera med jonkanaler i retina,  $I_h$ , som är väldigt lik hjärtats  $I_f$ . De deltar i den temporala upplösningen i det visuella systemet, genom att begränsa retinala responsen på stark ljusstimulans. Under utlösande förhållande, (t.ex. snabba ändringar i ljusstyrkan), förorsakar ivabradins partiella hämning av  $I_h$  de ljusfenomen som då och då upplevs av patienterna. Ljusfenomen (fosfener) beskrivs som övergående ökad ljusintensitet i ett begränsat område av synfältet (se avsnitt 4.8).

## Farmakodynamisk effekt

Ivabradins viktigaste farmakodynamiska egenskap hos människa är en specifik dosberoende sänkning av hjärtfrekvensen. Analyser av hjärtfrekvensreduktion med doser upp till 20 mg 2 gånger dagligen tyder på en tendens mot en plåteffekt, vilket är förenligt med en nedsatt risk för svår bradykardi under 40 slag per minut (se avsnitt 4.8).

Med de vanligaste rekommenderade doserna är hjärtfrekvenssänkningen cirka 10 slag per minut i vila och under arbete. Detta medför en reduktion av hjärtats belastning och syreförbrukning. Ivabradin påverkar inte överledning i hjärtat, kontraktilitet (ingen negativ inotrop effekt) eller ventrikulär repolarisering:

- i kliniska elektrofysiologiska studier hade ivabradin ingen effekt på atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid eller korrigerade QT-intervaller
- hos patienter med vänsterkammardysfunktion (LVEF mellan 30 och 45 %), hade ivabradin ingen negativ effekt på LVEF.

## Klinisk effekt och säkerhet

Ivabradins effekt på angina pectoris och ischemi studerades i fem dubbelblinda randomiserade studier (tre med placebo, och en med atenolol respektive amlodipin). Dessa studier inkluderade 4 111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, av vilka 2 617 fick ivabradin.

Ivabradin 5 mg 2 gånger dagligen har visat sig vara effektivt på resultat från arbetsprov efter 3 till 4 veckors behandling. Effekten bekräftades med 7,5 mg 2 gånger dagligen. Tilläggs effekten jämfört med 5 mg 2 gånger dagligen fastställdes i en kontrollerad studie med atenolol: den totala arbetsprovdurationen vid dalvärdet på serumkoncentrationen ökade med ca 1 minut efter en månads behandling med 5 mg 2 gånger dagligen, och blev ytterligare förbättrad med nästan 25 sekunder efter en ny 3-månaders period med forcerad titrering till 7,5 mg 2 gånger dagligen. Studien bekräftade ivabradins positiva effekt på angina pectoris och ischemi hos patienter 65 år och äldre. Effekten av 5 och 7,5 mg 2 gånger dagligen var konsistent mellan studierna för arbetsprovresultat (total arbetsprovduration, tid till begränsning på grund av angina, tid till inträdande av angina och tid till 1 mm ST-sänkning) och var förknippat med en minskning av antalet anginaattacker med ca 70 %. En dosregim med ivabradin 2 gånger dagligen gav jämn effekt över 24 timmar.

I en randomiserad placebokontrollerad studie med 889 patienter med ivabradin givet som tillägg till atenolol 50 mg en gång dagligen visades en ökad effekt på alla arbets-EKG-parametrar vid lägsta effektnivån (12 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebokontrollerad studie som omfattade 725 patienter påvisades inte någon ytterligare effekt av ivabradin utöver amlodipin 10 mg en gång dagligen vid dalvärdet av aktivitet (12 timmar efter oralt intag) medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3–4 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebokontrollerad studie som omfattade 1 277 patienter visade ivabradin givet som tillägg till amlodipin 5 mg en gång dagligen eller nifedipin GITS 30 mg en gång dagligen en statistisk signifikant ytterligare effekt på behandlingssvaret (definierat som en minskning på minst 3 anginaattacker per vecka och/eller en ökning av tid till 1 mm ST-sänkning på minst 60 sekunder vid arbets-EKG som utförts på gångmatta) vid dalvärdet av aktivitet (12 timmar efter oralt intag av ivabradin) under en behandlingsperiod på 6 veckor (oddskvot = 1,3, 95 % CI [1,0;1,7]; p = 0,012). Det påvisades ingen ytterligare effekt av ivabradin på sekundära effektmått av arbets-EKG-parametrar vid dalvärdet av aktivitet medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3–4 timmar efter oralt intag av ivabradin).

Full effekt av ivabradin upprätthölls under hela behandlingsperioden på 3 eller 4 månader i effektstudierna. Det fanns inga tecken på utveckling av farmakologisk tolerans (förlust av effekt) under behandlingen eller för "rebound"-fenomen efter snabbt avbrytande av behandlingen. Ivabradins effekt på angina pectoris och ischemi var associerad med dosberoende sänkning av hjärtfrekvens och signifikant reduktion i dubbelprodukten (puls x systoliskt blodtryck) vid vila och belastning. Effekterna på blodtryck och perifer vaskulär resistans var små och inte kliniskt signifikanta.

En varaktig sänkning av hjärtfrekvensen visades hos patienter som behandlats med ivabradin under minst ett år (n = 713). Ingen påverkan på glukos- eller lipidmetabolism observerades.

Ivabradins effekt på angina pectoris och ischemi upprätthölls hos diabetespatienter (n = 457), med en säkerhetsprofil liknande den för hela populationen.

En stor utfallsstudie, BEAUTIFUL, utfördes på 10 917 patienter med koronarkärlssjukdom och vänster kammarfunktionsnedsättning (LVEF < 40 %) i tillägg till optimal underliggande behandling där 86,9 % av patienterna fick betablockerare. Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning på grund av akut myokardinfarkt eller sjukhusinläggning på grund av nytillkommen eller förvärrad hjärtsvikt. Studien visade ingen skillnad i frekvens av det sammansatta primära effektmåttet mellan ivabradingruppen och placebogruppen (relativ risk ivabradin: placebo: 1,00, p = 0,945).

I en post-hoc undergrupp av patienter med symtomatisk angina vid randomiseringen (n = 1 507), sågs inga säkerhetssignaler vad gäller kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för akut myokardinfarkt eller hjärtsvikt (ivabradin 12,0 % jämfört med placebo 15,5 %, p = 0,05).

En stor utfallsstudie, SIGNIFY, utfördes på 19 102 patienter med koronarkärlssjukdom och utan klinisk hjärtsvikt (LVEF > 40 %), i tillägg till optimal underliggande behandling. I studien användes ett behandlingsschema med högre dosering än den godkända (startdos 7,5 mg 2 gånger dagligen (5 mg 2 gånger dagligen vid en ålder ≥ 75 år) och titrering upp till 10 mg 2 gånger dagligen). Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt. Studien visade ingen skillnad i frekvens av det sammansatta primära effektmåttet mellan ivabradingruppen och placebogruppen (relativ risk ivabradin/placebo 1,08, p = 0,197). Bradykardi rapporterades av 17,9 % av patienterna i ivabradingruppen (2,1 % i placebogruppen). 7,1 % av patienterna fick verapamil, diltiazem eller starka CYP 3A4-hämmare under studien.

En liten statistiskt signifikant ökning av det sammansatta primära effektmåttet observerades i den fördefinierade undergruppen med anginapatienter i CCS-klass II eller högre vid utgångsläget (n = 12 049) (årlig förekomst 3,4 % kontra 2,9 %, relativ risk ivabradin/placebo 1,18, p = 0,018), men inte i undergruppen som omfattade hela anginapopulationen i CCS-klass ≥ I (n = 14 286) (relativ risk ivabradin/placebo 1,11, p = 0,110).

Användning av en högre dosering än den godkända förklarade inte fullständigt dessa fynd.

SHIFT-studien var en stor multicenter internationell, randomiserad dubbelblind placebokontrollerad utfallsstudie utförd på 6 505 vuxna patienter med stabil kronisk hjärtsvikt under ≥ 4 veckor, NYHA klass II till IV, med en reducerad vänster kammar ejektionsfraktion (LVEF ≤ 35 %) och en vilopuls ≥ 70 slag per minut.

Patienterna fick standardbehandling med betablockerare (89 %), ACE-hämmare och/eller angiotensin II-antagonister (91 %), diuretika (83 %), och anti-aldosteron (60 %). I ivabradingruppen behandlades 67 % av patienterna med 7,5 mg 2 gånger dagligen. Median uppföljningstid var 22,9 månader.

Ivabradinbehandlingen var förenad med en genomsnittlig sänkning av hjärtfrekvensen med 15 slag per minut från ett utgångsvärde på 80 slag per minut. Skillnaden i hjärtfrekvens mellan ivabradin- och placebo

var 10,8 slag per minut vid dag 28, 9,1 slag per minut vid 12 månader och 8,3 slag per minut vid 24 månader.

Studien visade en kliniskt och statistiskt signifikant relativ riskreduktion på 18 % för det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär mortalitet och sjukhusvård för förvärrad hjärtsvikt (hazard ratio: 0,82, 95 % CI [0,75; 0,90],  $p < 0,0001$ ) inom 3 månader efter påbörjad behandling. Den absoluta riskreduktionen var 4,2 %. Resultaten för det primära effektmåttet drivs i huvudsak av ändpunkterna hjärtsvikt, sjukhusvård vid förvärrad hjärtsvikt (absoluta risken minskade med 4,7 %) och dödsfall av hjärtsvikt (absoluta risken minskade med 1,1 %).

Behandlingseffekt på det primära sammansatta effektmåttet, dess komponenter och sekundära effektmått

	<b>Ivabradin (n = 3 241) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 3 264) n (%)</b>	<b>Hazard ratio [95 % CI]</b>	<b>p-värde</b>
Primärt sammansatt effektmått	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
Komponenter av sammansättningen:				
– Kardiovaskulär död	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
– Sjukhusvård vid förvärrad hjärtsvikt	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Annat sekundärt effektmått:				
– Dödsfall av andra orsaker	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
– Dödsfall p.g.a. hjärtsvikt	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
– Sjukhusvård p.g.a. andra orsaker	1 231 (37,98)	1 356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
– Sjukhusvård p.g.a. kardiovaskulära orsaker	977 (30,15)	1 122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Minskningen av det primära effektmåttet observerades genomgående oavsett kön, NYHA-klass, ischemisk eller icke-ischemisk hjärtsviktsetiologi och diabetes eller hypertension i anamnesen.

I undergruppen av patienter med hjärtfrekvens  $\geq 75$  slag per minut ( $n = 4 150$ ), observerades en större reduktion av det primära sammansatta effektmåttet på 24 % (hazard ratio: 0,76, 95 % CI [0,68; 0,85] –  $p < 0,0001$ ) och av andra sekundära effektmått, inklusive alla dödsfall (hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,72; 0,96],  $p = 0,0109$ ) och kardiovaskulär död (hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,71; 0,97],  $p = 0,0166$ ). I denna undergrupp av patienter, är säkerhetsprofilen för ivabradin i linje med den för den totala populationen.

En signifikant effekt observerades på det primära sammansatta effektmåttet i den totala gruppen patienter som fick behandling med betablockerare (hazard ratio: 0,85, 95 % CI [0,76; 0,94]). I undergruppen patienter med hjärtfrekvens  $\geq 75$  slag per minut och med den rekommenderade måldosen av betablockerare, observerades ingen statistiskt signifikant fördel på det primära sammansatta effektmåttet (hazard ratio: 0,97, 95 % CI [0,74; 1,28]) och på andra sekundära effektmått, inklusive sjukhusvård för förvärrad hjärtsvikt (hazard ratio: 0,79, 95 % CI [0,56; 1,10]) eller dödsfall från hjärtsvikt (hazard ratio: 0,69, 95 % CI [0,31; 1,53]).

Det fanns en signifikant förbättring i NYHA-klass på det senaste registrerade värdet, 887 (28 %) av patienterna på ivabradin förbättrades kontra 776 (24 %) av patienterna på placebo ( $p = 0,001$ ).

I en randomiserad placebokontrollerad studie med 97 patienter som behandlades med ivabradin i över 3 år för kronisk stabil angina pectoris, visade data från specifika oftalmologiska undersökningar som hade som syfte att dokumentera funktionen av tappar och stavar samt uppåtstigande synbanor (d.v.s. elektroretinogram, statiska och kinetiska synfält, färgseende, synskärpa), ingen retinal toxicitet.

## Pediatriisk population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos 116 pediatriiska patienter (17 i åldern [6–12] månader, 36 i åldern [1–3] år och 63 i åldern [3–18] år) med kronisk hjärtsvikt och dilaterande kardiomyopati som redan stod på optimal underliggande behandling. 74 av patienterna fick ivabradin (ratio 2:1). Den initiala dosen var 0,02 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [6–12] månader, 0,05 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [1–3] år och för patienter med en kroppsvikt <40 kg i åldersgruppen [3–18] år, samt 2,5 mg två gånger dagligen för patienter med en kroppsvikt ≥40 kg i åldersgruppen [3–18] år. Dosen justerades beroende på behandlingssvaret med maximala doser på 0,2 mg/kg 2 gånger dagligen, 0,3 mg/kg två gånger dagligen respektive 15 mg två gånger dagligen. I denna studie administrerades ivabradin som oral lösning eller tablett två gånger dagligen. Frånvaron av någon farmakokinetisk skillnad mellan dessa två formuleringar bekräftades i en öppen randomiserad överkorsningsstudie med två perioder hos 24 vuxna friska frivilliga personer. En sänkning på 20 % i hjärtfrekvensen, utan bradykardi, uppnåddes hos 69,9 % av patienterna i ivabradingruppen jämfört med 12,2 % i placebogruppen under titreringsperioden på 2 till 8 veckor (oddskvoten: E = 17,24, 95 % CI [5,91; 50,30]).

Genomsnittliga ivabradindoser som gav en sänkning på 20 % i hjärtfrekvensen var  $0,13 \pm 0,04$  mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [1–3] år,  $0,10 \pm 0,04$  mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [3–18] år med kroppsvikt < 40 kg och  $4,1 \pm 2,2$  mg två gånger dagligen i åldersgruppen [3–18] år med kroppsvikt ≥ 40 kg.

Det genomsnittliga LVEF-värdet ökade från 31,8 % till 45,3 % vid 12 månader i ivabradingruppen jämfört med 35,4 % till 42,3 % i placebogruppen. Det fanns en förbättring i NYHA-klass hos 37,7 % av patienterna i ivabradingruppen jämfört med 25,0 % i placebogruppen. Dessa förbättringar var inte statistiskt signifikanta.

1 års säkerhetsprofilen liknade den som beskrivits för vuxna med kronisk hjärtsvikt.

Långtidseffekter av ivabradin på tillväxt, puberteten och generell utveckling samt långtidseffekten av behandling med ivabradin i barndomen i syfte att reducera kardiovaskulär morbiditet och mortalitet har inte studerats.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller ivabradin för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av kärlkramp (se avsnitt 4.2. för information om pediatriisk användning).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ivabradin hos barn i åldern 0 upp till 6 månader för behandling av kronisk hjärtsvikt.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Under fysiologiska betingelser frigörs ivabradin hastigt från tablettorna och har en hög vattenlöslighet (>10 mg/ml). Ivabradin är S-enantiomeren och ingen *in vivo* interkonversion har påvisats. Det N-desmetylerade derivatet av ivabradin har identifierats som huvudsaklig aktiv metabolit hos människa.

### Absorption och biotillgänglighet

Ivabradin absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering med maximal plasmanivå efter ca 1 timme under fastande förhållanden. Absolut biotillgänglighet från filmdragerade tabletter är cirka 40 %, på grund av första-passage-effekten i tarm och lever.

Föda fördröjer absorptionen med cirka 1 timme, och ökar plasmaexponeringen med 20 till 30 %. Intag av tablettorna under måltid rekommenderas för att minska intraindividuell variation i exponering (se avsnitt 4.2).

## Distribution

Ivabradin är cirka 70 % plasmaproteinbundet, och distributionsvolymen vid steady state är nästan 100 l. Maximal plasmakoncentration är 22 ng/ml (CV = 29 %) efter kronisk administrering med den rekommenderade dosen på 5 mg två gånger dagligen. Genomsnittlig plasmakoncentration är 10 ng/ml (CV = 38 %) vid steady state.

## Metabolism

Ivabradin metaboliseras i stor grad i levern och tarmen genom oxidering via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) enbart. Den huvudsakliga aktiva metaboliten är N-desmetylerade derivatet (S 18982), vars exponering är ca 40 % av moderssubstansens. Metabolismen av den här aktiva metaboliten medieras också av CYP3A4. Ivabradin har låg affinitet till CYP3A4, visar ingen kliniskt relevant CYP3A4-induktion eller -hämmning och påverkar därför troligen inte CYP3A4-substratmetabolismen eller plasmakoncentrationerna. Däremot kan potenta hämmare och inducerare påverka plasmakoncentrationen av ivabradin kraftigt (se avsnitt 4.5).

## Eliminering

Ivabradin elimineras med en huvudsaklig halveringstid på 2 timmar (70–75 % av AUC) i plasma och en effektiv halveringstid på 11 timmar. Totala clearance är cirka 400 ml/min och renala clearance är cirka 70 ml/min. Utsöndringen av metaboliter sker i liknande utsträckning via faeces och urin. Ungefär 4 % av en oral dos utsöndras oförändrat i urinen.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Ivabradins kinetik är linjär i ett oralt dosintervall på 0,5–24 mg.

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Det har inte observerats några farmakokinetiska skillnader (AUC och  $C_{max}$ ) mellan äldre ( $\geq 65$  år) eller gamla patienter ( $\geq 75$  år) jämfört med befolkningen generellt (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance från 15 till 60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik är minimal, och står i relation till att njureclearance i liten grad (ca 20 %) bidrar till den totala elimineringen av både ivabradin och ivabradins huvudmetabolit S 18982 (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child Pugh-skalan upp till 7) var AUC av obundet ivabradin och den huvudsakliga aktiva metaboliten ca 20 % högre än hos individer med normal leverfunktion. Det finns inte tillräckliga data för att kunna dra några slutsatser om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Det finns inga data tillgängliga för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.3).

### *Pediatrik population*

Den farmakokinetiska profilen för ivabradin hos patienter med kronisk hjärtsvikt i åldern 6 månader till < 18 år liknar farmakokinetiken som beskrivits för vuxna när titreringschema baserat på ålder och vikt tillämpas.



## Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Analyser av förhållandet PK/PD har visat att hjärtfrekvensreduktionen är i stort sett linjär med ökande plasmakoncentrationer av ivabradin och S 18982 för doser upp till 15–20 mg två gånger dagligen. Vid högre doser är minskningen i hjärtfrekvens inte längre proportionellt mot ivabradins plasmakoncentration och tenderar att nå en plåtå. Hög exponering av ivabradin som kan förekomma när ivabradin ges i kombination med starka CYP3A4-hämmare, kan ge ett kraftigt fall i hjärtfrekvensen, men risken är lägre med måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

PK/PD-förhållandet för ivabradin hos pediatrika patienter med kronisk hjärtsvikt i åldern 6 månader till < 18 år liknar PK/PD-förhållandet som beskrivits för vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Studier av reproduktionstoxicitet visade ingen effekt av ivabradin på fertilitet hos han- och honråttor. När dräktiga djur under organogenesen exponerades med doser nära de terapeutiska, sågs en förhöjd förekomst av foster med hjärtskador hos råttor och ett fåtal foster med ektrodaktyli hos kaniner.

Hos hundar som gavs ivabradin (doser om 2, 7 eller 24 mg/kg/dag) under ett år, kunde reversibla förändringar i retinafunktion observeras, men detta var inte förbundet med skador i ögonstrukturer. Dessa data är i överensstämmelse med ivabradins farmakologiska effekter relaterade till interaktion med den hyperpolariserings-aktiverade jonkanalen  $I_h$  i retina, vilken har uttalad likhet med hjärtats pacemakerkanal  $I_f$ .

Andra långtidsstudier med upprepad dosering och karcinogenicitetsstudier visade inga kliniskt relevanta förändringar.

## Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningen för ivabradin har utförts enligt europeiska riktlinjer för miljöriskbedömning. Resultaten från dessa bedömningar ger stöd för avsaknaden av miljörisk med ivabradin och att ivabradin inte utgör ett hot mot miljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol  
Krospovidon (typ A)  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos (6 mPa·s, typ 2910)  
Titandioxid (E172)  
Makrogol 400  
Glycerol (E422)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Aluminium/PVC-aluminium blister

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56, 84, 98, 100 och 112 filmdragerade tabletter

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56, 84, 98, 100 och 112 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjeckien

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade 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 filmdragerade 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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11 november 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 29 september 2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjeckien

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bukarest 032266  
Rumänien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Kartong**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter  
ivabradin

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (som hydroklorid).

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Filmdragerad tablett

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

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjeckien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ivabradine Zentiva 5 mg

**17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter  
ivabradin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån [sol]	Mån [måne]
Tis [sol]	Tis [måne]
Ons [sol]	Ons [måne]
Tors [sol]	Tors [måne]
Fre [sol]	Fre [måne]
Lör [sol]	Lör [måne]
Sön [sol]	Sön [måne]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter  
ivabradin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

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

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjeckien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter  
ivabradin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån [sol]	Mån [måne]
Tis [sol]	Tis [måne]
Ons [sol]	Ons [måne]
Tors [sol]	Tors [måne]
Fre [sol]	Fre [måne]
Lör [sol]	Lör [måne]
Sön [sol]	Sön [måne]

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

### **Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter** **Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter** ivabradin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ivabradine Zentiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ivabradine Zentiva
3. Hur du tar Ivabradine Zentiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ivabradine Zentiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ivabradine Zentiva är och vad det används för**

Ivabradine Zentiva (ivabradin) är en hjärtmedicin som används för att behandla:

- symtomgivande stabil angina pectoris (som orsakar bröstsmärtor) hos vuxna patienter vars puls är över eller lika med 70 slag per minut. Den används till vuxna patienter som inte tål eller inte kan använda hjärtmediciner av typen betablockerare. Den används också i kombination med betablockerare till vuxna patienter vars tillstånd inte kan kontrolleras fullständigt med enbart betablockerare.
- kronisk hjärtsvikt hos vuxna patienter vars puls är över eller lika med 75 slag per minut. Den används i kombination med standardbehandling, inklusive behandling med betablockerare eller när betablockerare inte får användas eller inte tolereras.

#### Om stabil angina pectoris (vanligen kallad "kärlkramp")

Stabil angina är en hjärtsjukdom som uppstår när hjärtat inte får tillräckligt med syre. Det vanligaste symptomet på kärlkramp är smärta eller obehag i bröstet.

#### Om kronisk hjärtsvikt

Kronisk hjärtsvikt är en hjärtsjukdom som uppkommer när ditt hjärta inte kan pumpa tillräckligt med blod till resten av kroppen. De vanligaste symptomen på hjärtsvikt är andfåddhet, utmattning, trötthet och svullna anklar.

## Hur verkar Ivabradine Zentiva?

Den specifika pulssänkande effekten av Ivabradine hjälper till att:

- kontrollera och minska antalet kärlkrampsanfall genom att minska hjärtats syrebehov
- förbättra hjärtats funktion och livsprognosen hos patienter med kronisk hjärtsvikt. Ivabradine Ivabradine Ivabradine

## **2. Vad du behöver veta innan du tar Ivabradine Zentiva**

### **Ta inte Ivabradine Zentiva**

- om du är allergisk mot ivabradin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om din vilopuls före behandling är för låg (under 70 slag per minut)
- om du lider av kardiogen chock (ett hjärttillstånd som behandlas på sjukhus)
- om du har hjärtrytmstörningar (sjuka sinus-syndrom, sinoatriellt (SA) block, atrioventrikulärt (AV) block grad III)
- om du har en hjärtattack
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du har instabil angina (ett allvarligt tillstånd där bröstsmärta är mycket vanligt förekommande och uppkommer med eller utan ansträngning)
- om du har hjärtsvikt som nyligen har blivit värre
- om din hjärtrytm uteslutande upprätthålls av en pacemaker
- om du har allvarliga leverproblem
- om du använder läkemedel för att behandla svampinfektioner (såsom ketokonazol, itrakonazol), makrolidantibiotika (såsom josamycin, klaritromycin, telitromycin eller erytromycin som ges oralt) eller läkemedel mot hiv-infektioner (som t ex nelfinavir, ritonavir) eller nefazodon (läkemedel för behandling av depression) eller diltiazem, verapamil (används mot högt blodtryck eller angina pectoris)
- om du är en kvinna i fertil ålder och inte använder en säker preventivmetod
- om du är gravid eller försöker bli gravid
- om du ammar.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Ivabradine Zentiva:

- om du har hjärtrytmssjukdom (såsom oregelbunden hjärtrytm, hjärtklappning, ökad bröstsmärta) eller ihållande förmaksflimmer (en typ av oregelbundna hjärtslag) eller ett avvikande elektrokardiogram (EKG) som kallas ”långt QT-syndrom”
- om du har symtom som trötthet, yrsel eller andfåddhet (detta kan betyda att hjärtat saktar ner för mycket)
- om du lider av symtom på förmaksflimmer (ovanligt hög vilopuls (över 110 slag per minut) eller oregelbunden vilopuls utan någon tydlig orsak, vilket gör det svårt att mäta)
- om du nyligen har haft en stroke (slaganfall)
- om du lider av lågt blodtryck av lätt eller medelsvår grad
- om ditt blodtryck inte är fullständigt kontrollerat, särskilt efter ändringar av din blodtryckssänkande behandling
- om du lider av svår hjärtsvikt eller hjärtsvikt med avvikande EKG som kallas ”grenblock”
- om du har kronisk ögonnätthinnesjukdom
- om du har medelsvåra leverproblem
- om du har allvarliga problem med njurarna.

Om något av det ovanstående gäller dig, rådfråga omedelbart din läkare före eller när du tar Ivabradine Zentiva.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar yngre än 18 år. Tillräcklig information saknas i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Ivabradine Zentiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att informera din läkare om du använder något av följande läkemedel, då dosjustering av Ivabradine Zentiva eller uppföljning kan vara nödvändigt:

- flukonazol (ett läkemedel mot svamp)
- rifampicin (ett antibiotikum)
- barbiturater (mot sömnsvårigheter eller epilepsi)
- fenytoin (mot epilepsi)
- *Hypericum perforatum* eller johannesört (naturmedel mot depression)
- QT-förlängande läkemedel för behandling av antingen hjärtrytmrubbningar eller andra tillstånd:
  - kinidin, disopyramid, ibutilid, sotalol, amiodaron (mot hjärtarytmier)
  - bepridil (mot angina pectoris)
  - vissa läkemedel mot ångest, schizofreni eller andra psykoser (såsom pimozid, ziprasidon, sertindol)
  - malariamedel (såsom meflokin och halofantrin)
  - intravenöst erytromycin (ett antibiotikum)
  - pentamidin (antiparasitmedel)
  - cisaprid (mot sura uppstötningar)
- vissa typer av diuretika som kan orsaka minskning av kaliumvärdet i blodet, såsom furosemid, hydroklortiazid, indapamid (används för att behandla ödem, högt blodtryck).

### **Ivabradine Zentiva med mat och dryck**

Undvik grapefruktjuice under behandlingen med Ivabradine Zentiva.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Ivabradine Zentiva om du är gravid eller planerar för graviditet (se ”Ta inte Ivabradine Zentiva”).

Rådfråga din läkare om du är gravid och har tagit Ivabradine Zentiva.

Ta inte Ivabradine Zentiva om du kan bli gravid såvida du inte använder en säker preventivmetod (se ”Ta inte Ivabradine Zentiva”).

Ta inte Ivabradine Zentiva om du ammar (se ”Ta inte Ivabradine Zentiva”). Rådfråga läkare om du ammar eller planerar att börja amma eftersom amning ska avbrytas om du tar Ivabradine Zentiva.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Ivabradine Zentiva kan orsaka kortvariga ljusfenomen (en tillfälligt ökad ljusintensitet i synfältet, se ”Eventuella biverkningar”). Om du får detta, var försiktig med bilkörning och användning av maskiner när det kan bli plötsliga ändringar i ljusintensitet, särskilt vid bilkörning under natten.

### **3. Hur du tar Ivabradine Zentiva**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### Om du behandlas för stabil angina pectoris

Startdosen ska inte överstiga en tablett Ivabradine Zentiva 5 mg två gånger dagligen. Om du fortfarande har anginasymtom och har tolererat dosen på 5 mg två gånger dagligen väl kan dosen ökas. Underhållsdosen ska inte överstiga 7,5 mg två gånger dagligen. Läkaren förskriver rätt dos för dig. Den vanliga dosen är en tablett på morgonen och en tablett på kvällen. I vissa fall (t.ex. om du är 75 år eller äldre) kan din läkare förskriva halva dosen, d.v.s. en halv tablett Ivabradine Zentiva 5 mg (motsvarande 2,5 mg ivabradin) på morgonen och en halv 5 mg tablett på kvällen.

#### Om du behandlas för kronisk hjärtsvikt

Vanlig rekommenderad startdos är en tablett Ivabradine Zentiva 5 mg två gånger dagligen, som vid behov kan ökas till en tablett Ivabradine Zentiva 7,5 mg två gånger dagligen. Din läkare kommer att bedöma vilken dos som är rätt för dig. Den vanliga dosen är en tablett på morgonen och en tablett på kvällen. I vissa fall (t.ex. om du är 75 år eller äldre) kan din läkare förskriva halva dosen, d.v.s. en halv tablett Ivabradine Zentiva 5 mg (motsvarande 2,5 mg ivabradin) på morgonen och en halv 5 mg tablett på kvällen.

#### **Administreringsätt**

Tabletterna ska tas oralt (via munnen) två gånger dagligen, morgon och kväll, i samband med måltid. Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter kan delas i två lika stora doser. Använd en tablettskärare för att dela tabletten.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Ivabradine Zentiva**

En hög dos Ivabradine Zentiva kan medföra att du känner dig andfådd eller trött för att ditt hjärta bromsar ner för mycket. Kontakta omedelbart din läkare om detta händer.

#### **Om du har glömt att ta Ivabradine Zentiva**

Om du har glömt att ta Ivabradine Zentiva, ta nästa dos på vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Ivabradine Zentiva**

Eftersom behandling av angina (kärlkramp) eller kronisk hjärtsvikt vanligtvis är livslång bör du rådfråga läkaren innan du avbryter behandlingen med detta läkemedel.

Om du tror att effekten av Ivabradine Zentiva är för stark eller för svag, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De vanligaste biverkningarna med detta läkemedel är dosberoende och relaterade till dess verkningsmekanism:

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Ljusfenomen i synfältet (korta stunder med ökad ljusintensitet, oftast orsakade av plötsliga ändringar i ljusförhållanden). De kan även beskrivas som en ljusring, färgade blixtar, upplösning av bild eller multipla bilder. De uppträder vanligen inom de första två månaderna av behandlingen, varefter de kan uppträda och försvinna vid upprepade tillfällen under eller efter behandlingen.

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Påverkan på hjärtats arbete (symtomen är långsam puls). Det uppträder framför allt inom de första 2 till 3 månaderna efter behandlingens början.

**Andra biverkningar** har också rapporterats:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Oregelbunden, snabb sammandragning av hjärtat (förmaksflimmer), onormal uppfattning av hjärtslagen (långsamma hjärtslag, extra hjärtslag, atrioventrikulärt (AV) block av grad I (förlängt PQ-intervall på EKG)), okontrollerat blodtryck, huvudvärk, yrsel och dimsyn (oklar syn).

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Hjärtklappning och extra hjärtslag, illamående, förstoppning, diarré, buksmärta, svindel (yrsel), andningssvårigheter (dyspné), muskelspasmer, höga nivåer av urinsyra i blodet, ökning av antalet eosinofiler (en sorts vit blodkropp) och höjda halter kreatinin i blodet (en nedbrytningsprodukt från musklerna), hudutslag, angioödem (såsom svullnad i ansiktet, tungan eller halsen, svårigheter att andas eller svälja), lågt blodtryck, svimning, trötthetskänsla, svaghetskänsla, onormalt EKG-hjärtmönster, dubbelseende, försämrad syn.

**Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- Nässelutslag, klåda, hudrodnad, sjukdomskänsla.

**Mycket sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- Oregelbundna hjärtslag (atrioventrikulärt (AV) block grad II och grad III, sjuka sinus-syndrom).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Ivabradine Zentiva ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ivabradin (som hydroklorid). Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (som hydroklorid) eller 7,5 mg ivabradin (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är  
*tablettkärnan*: mannitol, krospovidon (typ A) och magnesiumstearat  
*filmdrageringen*: hypromellos (6 mPa·s, typ 2910), titandioxid (E172), makrogol 400 och glycerol (E422).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ivabradine Zentiva 5 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa vita tabletter med djup brytskåra på ena sidan och märkt med "5" på andra sidan med diameter 6,5 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, runda tabletter med diametern 7,1 mm.

Ivabradine Zentiva är förpackade i blister av OPA/aluminium/PVC-aluminium och levereras i pappkartong.

Tabletterna finns i förpackningar med 14, 28, 56, 84, 98, 100 och 112 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjeckien

### Tillverkare

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjeckien

eller

S.C. Zentiva S.A  
50 Theodor Pallady  
District 3  
032266 Bukarest  
Rumänien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.