

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (motsvarande 5,390 mg ivabradin som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: 63,91 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Laxfärgad, avlång, filmdragerad tablett med skåra på båda sidor, präglad med "5" på ena sidan och  på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är indicerat för symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos vuxna med koronarkärslsjukdom och normal sinusrytm och en hjärtfrekvens ≥ 70 slag per minut. Ivabradin är indicerat:

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

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Ivabradin är indicerat vid kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV med systolisk dysfunktion hos patienter med sinusrytm och vars hjärtfrekvens är ≥ 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 administreringssätt

Dosering

För de olika doseringarna finns filmdragerade tabletter med 5 mg och 7,5 mg ivabradin tillgängliga.

Symptomatisk 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 skall 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 skall inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.

Om det inte skett någon förbättring av anginasymtomen inom 3 månader efter behandlingsstart skall 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 symptom som yrsel, trötthet eller hypotension, måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till den lägsta dosen 2,5 mg två gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen). Efter dosreduktion skall hjärtfrekvensen övervakas (se avsnitt 4.4). Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag/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 2 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 symptom 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 symptom, 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 personer

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.

Patienter med 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttagas 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 ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

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
- Sick sinus syndrome
- SA-block
- Instabil eller akut hjärtsvikt
- Pacemakerberoende (hjärtfrekvens upprätthålls uteslutande av pacemakern)
- Instabil angina
- AV-block grad III
- Kombination med starka cytokrom 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

Speciella varningar

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

Ivabradin är enbart indicerat för symptomatisk 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 potenta klass I antiarytmika. Det är tillrådligt 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 vid 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 startas hos patienter med hjärtfrekvens under 70 slag/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 symptom som yrsel, trötthet eller hypotension måste dosen reduceras eller behandlingen avbrytas om hjärtfrekvens under 50 slag/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. Man har inte konstaterat någon ytterligare effekt av ivabradin i kombination med dihydropyridin kalciumblockerare (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.

Slaganfall

Användning av ivabradin rekommenderas inte direkt efter nyligen uppkommet slaganfall då data saknas för dessa situationer.

Synförmåga

Ivabradin påverkar retinalfunktion (se avsnitt 5.1). För närvarande finns inga bevis på någon toxisk effekt av ivabradin på retinan, men effekterna på retinalfunktion vid behandling med ivabradin under längre tid än ett år är inte kända. Man bör överväga att avbryta behandlingen om någon oförutsedd försämring av synen inträffar. Försiktighet ska iaktas hos patienter med retinitis pigmentosa.

Försiktighetsregler

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.

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. 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).

Hjälpämnen

Då tablettorna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos- galaktosmalabsorption.

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

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)

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

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/minut. Samtidig användning av ivabradin och dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning ej rekommenderad

Grapefruktjuice: ivabradinexponeringen fördubblades efter samtidigt intag av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice skall 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 två gånger dagligen och om hjärtfrekvensen vid vila är högre än 70 slag/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 läkemedelsinteraktionsstudier har inte visat några kliniskt signifikanta effekter av följande läkemedel på ivabradins farmakokinetik och farmakodynamik: protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA-reduktashämmare (simvastatin), dihydropyridin kalciumantagonister (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 trombocytageragationshämmande läkemedel, rutinmässigt kombinerade med ivabradin utan några tecken på säkerhetsproblem.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ivabradin i 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 skall 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

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 dock orsaka kortvariga ljusfenomen, bestående huvudsakligen 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. Ivabradin har ingen effekt på förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ivabradin har undersökts i kliniska studier med närmare 45 000 deltagare.

De vanligaste biverkningarna med ivabradin, ljusfenomen (fosfener) och bradykardi, 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Eosinofili
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperurikemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, vanligen under den första månaden av behandlingen Yrsel, eventuellt relaterat till bradykardi
	Mindre vanliga*	Synkope, eventuellt relaterat till bradykardi
Ögon	Mycket vanliga	Ljusfenomen (fosfener)
	Vanliga	Dimsyn
	Mindre vanliga*	Dubbelseende Försämrad syn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi
		AV block av grad I (förlängt PQ-intervall på EKG)
		Ventrikulär extrasystole
		Förmaksflimmer
	Mindre vanliga	Palpitationer, supraventrikulär extrasystole
	Mycket sällsynta	AV-block grad II, AV-block grad III
		Sjuka sinus syndrom
Blodkär	Vanliga	Okontrollerat högt blodtryck
	Mindre vanliga*	Hypotoni, eventuellt relaterat till bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
		Förstoppning
		Diarré
		Buksmärta*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga*	Angioödem
		Utslag
	Sällsynta*	Erytema
		Klåda
		Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga*	Asteni, eventuellt relaterat till bradykardi
		Trötthet, eventuellt relaterat till bradykardi
	Sällsynta*	Sjukdomskänsla, eventuellt relaterat till bradykardi
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjda halter av kreatinin i blodet
		EKG förlängt QT-intervall

* Frekvensen för biverkningar beräknad från spontanrapporter detekterade i kliniska prövningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

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 rapporterades hos 3,3 % av patienterna, speciellt de första 2 till 3 månaderna efter behandlingens början. 0,5 % av patienterna fick allvarlig bradykardi med ≤ 40 slag/minut

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].

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 symptomatiskt på specialistavdelning. Vid bradykardi med dålig hemodynamisk tolerans, kan symptomatisk 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 sinusnutan och reglerar hjärtfrekvensen. Hjärteffekterna är specifika för sinusnutan, 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/minut (se avsnitt 4.8).

Med de vanligaste förekommande doserna är hjärtfrekvenssänkningen ca 10 slag/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 två mot atenolol respektive amlodipin). Dessa studier inkluderade 4111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, av vilka 2617 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 två gånger dagligen. Tilläggs effekten jämfört med 5 mg 2 gånger dagligen fastställdes i en kontrollerad studie med atenolol: den totala arbetsprovsdurationen 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 arbetsprovsduration, 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 dagligen visades en ökad effekt på alla ETT-parametrar vid lägsta effektnivån (12 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebo-kontrollerad studie som omfattade 725 patienter påvisades inte någon ytterligare effekt av ivabradin utöver amlodipin vid dalvärdet av läkemedlets aktivitet (12 timmar efter oralt intag) medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3-4 timmar efter oralt intag).

Full effekt av ivabradin upprätthölls under hela behandlingsperioden (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.

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

En stor ändpunktsstudie, BEAUTIFUL, utfördes på 10 917 patienter med koronarkärslsjukdom 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 nyttillkommen 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 symptomatisk angina vid randomiseringen (n=1507), sågs inga säkerhets signaler vad gäller kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för akut myokardinfarkt eller hjärtsvikt (ivabradin 12,0 % jämfört med placebo 15,5 %, p=0,05).

En stor ändpunktsstudie, SIGNIFY, utfördes på 19 102 patienter med koronarkärslsjukdom 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 två gånger dagligen (5 mg två gånger dagligen vid en ålder ≥ 75 år) och titrering upp till 10 mg två 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 ivabradigruppen och placebogruppen (relativ risk ivabradin/placebo 1,08, $p=0,197$). Bradykardi rapporterades av 17,9 % av patienterna i ivabradigruppen (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-class $\geq$ 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 utfalls studie utförd på 6 505 vuxna patienter med stabil kronisk hjärtsvikt (under ≥ 4 veckor), NYHA klass II-IV, med en reducerad vänster kammar ejektionsfraktion ($LVEF \leq 35$ %) 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 ivabradigruppen 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 den primära effektvariabeln 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 den primära sammansatta effektmåttet,
dess komponenter och sekundära effektmått

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	p-värde
Primärt sammansatt effektmått	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	<0,0001
Komponenter:				
- 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 av andra orsaker	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Sjukhusvård p.g.a. kardiovaskulära orsaker	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

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

I undergruppen av patienter med hjärtfrekvens ≥ 75 slag per minut ($n = 4150$), 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 ≥ 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 av hjärtsvikt (hazard ratio: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Procoralan, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av kärlkramp. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Procoralan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hjärtsvikt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under fysiologiska betingelser frigörs ivabradin hastigt från tabletterna 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 ca 40 %, på grund av första-passage-effekten i tarm och lever.

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

Distribution

Ivabradin är ca 70 % plasmaproteinbundet, och distributionsvolymen vid steady state är nästan 100 l. Maximal plasmakoncentration är 22 ng/ml (CV = 29 %) efter kronisk administrering med rekommenderad dosering på 5 mg 2 gånger dagligen. Genomsnittliga plasmakoncentrationen 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 modersubstansens. 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 ca 400 ml/min, och renala clearance är ca 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 dosområde på 0,5-24 mg.

Speciella populationer

- Äldre personer: det har inte observerats några farmakokinetiska skillnader (AUC och C_{max}) mellan äldre (≥ 65 år) eller gamla patienter (≥ 75 år) jämfört med befolkningen generellt (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt njurfunktion: effekten av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik är minimal, och står i relation till att njurclearance i liten grad (ca 20 %) bidrar till eliminationen 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).

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 2 gånger dagligen. Vid högre doser är frekvensfallet inte längre proportionellt mot ivabradins plasmakoncentration och tenderar att nå en plattå. Hög exponering av ivabradin som kan förekomma när ivabradin ges i kombination med starka CYP3A4 hämmare, kan ge ett kraftigt pulsfall, men risken är lägre med måttliga CYP3A4- hämmare (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse 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

Kärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E 470 B)

Majsstärkelse

Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

Filmdragering

Hypromellos (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnesiumstearat (E 470 B)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC-blister i pappaskar.

Förpackningsstorlekar

Kalenderförpackningar innehållande 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/316/001-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25/10/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 25/10/2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (motsvarande 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt: 61,215 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Laxfärgad, triangulär, filmdragerad tablett präglad med "7.5" på ena sidan och  på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

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

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

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Ivabradin är indicerat vid kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV med systolisk dysfunktion hos patienter med sinusrytm och vars hjärtfrekvens är ≥ 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

För de olika doseringarna finns filmdragerade tabletter med 5 mg och 7,5 mg ivabradin tillgängliga.

Symptomatisk 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 skall 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 skall inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.

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

Avbrytande av behandlingen ska också övervägas om endast begränsat symtomatisk svar uppnås och om ingen kliniskt relevant minskning av vilopulsens skett inom tre månader.

Om vilopulsens 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 två gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen). Efter dosreduktion skall hjärtfrekvensen övervakas (se avsnitt 4.4).

Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag/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 2 veckors behandling kan dosen ökas till 7,5 mg 2 gånger dagligen om vilopulsens 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 vilopulsens 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 personer

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.

Patienter med 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Försiktighet ska iakttagas 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 ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

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
- Sick sinus syndrome
- SA-block
- Instabil eller akut hjärtsvikt
- Pacemakerberoende (hjärtfrekvens upprätthålls uteslutande av pacemakern)
- Instabil angina
- AV-block grad III
- Kombination med starka cytokrom 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

Speciella varningar

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

Ivabradin är enbart indicerat för symptomatisk 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 potenta klass I antiarytmika. Det är tillrådligt 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 vid 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 startas hos patienter med hjärtfrekvens under 70 slag/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 symptom som yrsel, trötthet eller hypotension måste dosen reduceras eller behandlingen avbrytas om hjärtfrekvens under 50 slag/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. Man har inte konstaterat någon ytterligare effekt av ivabradin i kombination med dihydropyridin kalciumblockerare (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.

Slaganfall

Användning av ivabradin rekommenderas inte direkt efter nyligen uppkommet slaganfall då data saknas för dessa situationer.

Synförmåga

Ivabradin påverkar retinalfunktion (se avsnitt 5.1). För närvarande finns inga bevis på någon toxisk effekt av ivabradin på retinan, men effekterna på retinalfunktion vid behandling med ivabradin under längre tid än ett år är inte kända. Man bör överväga att avbryta behandlingen om någon oförutsedd försämring av synen inträffar. Försiktighet ska iaktas hos patienter med retinitis pigmentosa.

Försiktighetsregler

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 ivabradine, kan förvärra QT-förlängning, vilket kan ge upphov till allvarliga arytmier framförallt torsade de pointes.

Hypertensiva patienter som behöver modifiering av blodtrycksbehandling.

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. 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).

Hjälpämnen

Då tabletterna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos- galaktosmalabsorption.

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

Cytokrom P450 3A4 (CYP3A4)

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

Samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare såsom azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol), 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/minut. Samtidig användning av ivabradin och dessa läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning ej rekommenderad

Grapefruktjuice: ivabradinexponeringen fördubblades efter samtidigt intag av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice skall 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 två gånger dagligen och om hjärtfrekvensen vid vila är högre än 70 slag/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 läkemedelsinteraktionsstudier har inte visat några kliniskt signifikanta effekter av följande läkemedel på ivabradins farmakokinetik och farmakodynamik: protonpumpshämmare (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA- reductashämmare (simvastatin), dihydropyridin kalciumantagonister (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- reductashämmare, fibrater, protonpumpshämmare, orala antidiabetika, acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmande läkemedel, rutinmässigt kombinerade med ivabradin utan några tecken på säkerhetsproblem.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av ivabradin i 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 skall 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

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 dock orsaka kortvariga ljusfenomen, bestående huvudsakligen 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. Ivabradin har ingen effekt på förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ivabradin har undersökts i kliniska studier med närmare 45 000 deltagare.

De vanligaste biverkningarna med ivabradin, ljusfenomen (fosfener) och bradykardi, 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Förmaksflimmer
	Mindre vanliga	Palpitationer, supraventrikulär extrasystole
	Mycket sällsynta	AV-block grad II, AV-block grad III
		Sjuka sinus syndrom
Blodkärl	Vanliga	Okontrollerat högt blodtryck
	Mindre vanliga*	Hypotoni, eventuellt relaterat till bradykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
		Förstoppning
		Diarré
		Buksmäta*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga*	Angioödem
		Utslag
	Sällsynta*	Erytema
		Klåda
		Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga*	Asteni, eventuellt relaterat till bradykardi
		Trötthet, eventuellt relaterat till bradykardi
	Sällsynta*	Sjukdomskänsla, eventuellt relaterat till bradykardi
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjda halter av kreatinin i blodet
		EKG förlängt QT-intervall

* Frekvensen för biverkningar beräknad från spontanrapporter detekterade i kliniska provningar

Beskrivning av särskilda biverkningar

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 rapporterades hos 3,3 % av patienterna, speciellt de första 2 till 3 månaderna efter behandlingens början. 0,5 % av patienterna fick allvarlig bradykardi med ≤ 40 slag/minut.

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].

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 symptomatiskt på specialistavdelning. Vid bradykardi med dålig hemodynamisk tolerans, kan symptomatisk 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 sinusnutan och reglerar hjärtfrekvensen. Hjärteffekterna är specifika för sinusnutan, 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/minut (se avsnitt 4.8).

Med de vanligaste förekommande doserna är hjärtfrekvenssänkningen ca 10 slag/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 två mot atenolol respektive amlodipin). Dessa studier inkluderade 4111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, av vilka 2617 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 två gånger dagligen. Tilläggs effekten jämfört med 5 mg 2 gånger dagligen fastställdes i en kontrollerad studie med atenolol: den totala arbetsprovsdurationen vid dalvärdet på serumkoncentrationen ökade med ca 1 minut efter en månads behandling med 5 mg 2 gånger dagligen, och blev ytterliggare 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 arbetsprovsduration, 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 dagligen visades en ökad effekt på alla ETT-parametrar vid lägsta effektnivån (12 timmar efter oralt intag).

I en randomiserad placebo-kontrollerad studie som omfattade 725 patienter påvisades inte någon ytterligare effekt av ivabradin utöver amlodipin vid dalvärdet av läkemedlets aktivitet (12 timmar efter oralt intag) medan en ytterligare effekt påvisades vid toppvärdet (3-4 timmar efter oralt intag).

Full effekt av ivabradin upprätthölls under hela behandlingsperioden (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.

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

En stor ändpunktsstudie, BEAUTIFUL, utfördes på 10 917 patienter med koronarkärslsjukdom 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 nyttillkommen 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 symptomatisk angina vid randomiseringen (n=1507), sågs inga säkerhets signaler vad gäller kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för akut myokardinfarkt eller hjärtsvikt (ivabradin 12,0 % jämfört med placebo 15,5 %, p=0,05).

En stor ändpunktsstudie, SIGNIFY, utfördes på 19 102 patienter med koronarkärslsjukdom 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 två gånger dagligen (5 mg två

gånger dagligen vid en ålder ≥ 75 år) och titrering upp till 10 mg två 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-class $\geq I$ ($n=14\ 286$) (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 utfalls studie utförd på 6 505 vuxna patienter med stabil kronisk hjärtsvikt (under ≥ 4 veckor), NYHA klass II-IV, med en reducerad vänster kammar ejektionsfraktion ($LVEF \leq 35$ %) 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 den primära effektvariabeln 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 den primära sammansatta effektmåttet,
dess komponenter och sekundära effektmått

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95% CI]	p-värde
Primärt sammansatt effektmått	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75;0,90]	<0,0001
Komponenter:				
- 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 av andra orsaker	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Sjukhusvård p.g.a. kardiovaskulära orsaker	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

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

I undergruppen av patienter med hjärtfrekvens ≥ 75 slag per minut ($n = 4150$), 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 ≥ 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 av hjärtsvikt (hazard ratio: 0.69, 95% CI [0.31;1.53]).

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

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Procoralan, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av kärlkramp. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Procoralan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hjärtsvikt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under fysiologiska betingelser frigörs ivabradin hastigt från tabletterna 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 ca 40 %, på grund av första-passage-effekten i tarm och lever.

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

Distribution

Ivabradin är ca 70 % plasmaproteinbundet, och distributionsvolymen vid steady state är nästan 100 l. Maximal plasmakoncentration är 22 ng/ml (CV = 29 %) efter kronisk administrering med rekommenderad dosering på 5 mg 2 gånger dagligen. Genomsnittliga plasmakoncentrationen 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 modersubstansens. Metabolismen av den här aktiva metaboliten medieras också av CYP3A4. Ivabradin har låg affinitet till CYP3A4, visar ingen kliniskt relevant CYP3A4-induktion eller

-hämning 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 ca 400 ml/min, och renala clearance är ca 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 dosområde på 0,5-24 mg.

Speciella populationer

- Äldre personer: det har inte observerats några farmakokinetiska skillnader (AUC och C_{max}) mellan äldre (≥ 65 år) eller gamla patienter (≥ 75 år) jämfört med befolkningen generellt (se avsnitt 4.2).
- Nedsatt njurfunktion: effekten av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik är minimal, och står i relation till att njurclearance i liten grad (ca 20 %) bidrar till eliminationen 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).

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 2 gånger dagligen. Vid högre doser är frekvensfallet inte längre proportionellt mot ivabradins plasmakoncentration och tenderar att nå en plattå. Hög exponering av ivabradin som kan förekomma när ivabradin ges i kombination med starka CYP3A4 hämmare, kan ge ett kraftigt pulsfall, men risken är lägre med måttliga CYP3A4- hämmare (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5).

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 ektroaktyli 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

Kärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E 470 B)

Majsstärkelse

Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

Filmdragering

Hypromellos (E 464)

Titandioxid (E 171)

Makrogol 6000

Glycerol (E 422)

Magnesiumstearat (E 470 B)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/PVC-blister i pappaskar.

Förpackningsstorlekar

Kalenderförpackningar innehållande 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/316/008-014

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25/10/2005

Datum för den senaste förnyelsen: 25/10/2010

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 tillverkningsats

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

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• 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 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
En studie av läkemedelsanvändning som utförs i flera EES-länder vars syfte är att beskriva egenskaperna hos ivabradinanvändare, användningssätten för ivabradin samt efterlevnad av riskminimeringsåtgärderna.	Juni 2018

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter
ivabradin

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

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (motsvarande 5,39 mg ivabradin som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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.
Oral användning.

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

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROCORALAN 5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter
ivabradin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT**Förkortningar för veckodagarna**

MÅN
TIS
ONS
TORS
FRE
LÖR
SÖN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter
ivabradin

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

En filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (motsvarande 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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.
Oral användning.

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

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/316/008
[EU/1/05/316/009]
[EU/1/05/316/010]
[EU/1/05/316/011]
[EU/1/05/316/012]
[EU/1/05/316/013]
[EU/1/05/316/014]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

PROCORALAN 7,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter
ivabradin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

Förkortningar för veckodagarna

MÅN
TIS
ONS
TORS
FRE
LÖR
SÖN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Procoralan 5 mg filmdragerade tabletter Procoralan 7,5 mg filmdragerade tabletter ivabradin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

1. Vad Procoralan är och vad det används för

Procoralan (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.

Stabil angina pectoris (vanligen kallad "kärlkramp"):

Stabil angina är en hjärtsjukdom som uppstår när hjärtat inte får tillräckligt med syre. Den uppstår vanligen i 40-50 års ålder. Det vanligaste symptomet på kärlkramp är bröstsmärtor eller obehag. Det är vanligare att kärlkramp uppstår när hjärtat slår snabbare i situationer såsom vid ansträngningar, emotion, vid kyla eller efter måltid. Pulsökningen kan ge bröstsmärtor hos personer som lider av kärlkramp.

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 symtomen på hjärtsvikt är andfåddhet, utmattning, trötthet och svullna anklar.

Hur verkar Procoralan?

Procoralan verkar huvudsakligen genom att sänka pulsen med några slag per minut. Detta minskar hjärtats syrebehov, speciellt i situationer där det är troligt att ett kärlkrampsanfall uppstår. På detta sätt bidrar Procoralan till att kontrollera och minska antalet kärlkrampsanfall.

Dessutom, eftersom förhöjd puls påverkar hjärtats funktion och livsprognosen negativt hos patienter med kronisk hjärtsvikt, hjälper den specifika pulssänkande effekten av ivabradin att förbättra hjärtats funktion och livsprognosen hos dessa patienter.

2. Vad du behöver veta innan du tar Procoralan

Ta inte Procoralan

- 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 hjärtillstånd som behandlas på sjukhus)
- om du har hjärtrytmstörningar
- 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, itraconazol), makrolidantibiotika (såsom josamycin, klaritromycin, telitromycin eller erytromycin som ges oralt) eller läkemedel mot HIV- infektioner (som t ex nelfinavir, ritonavir) eller nefazodon (medicin för behandling av depression) eller diltiazem, verapamil (används mot högt blodtryck eller angina pectoris)
- om du är en kvinna i fruktsam 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 Procoralan

- om du har hjärtrytmssjukdom (såsom oregelbunden hjärtrytm, hjärtklappning, ökad bröstsmärta) eller ihållande hjärtflimmer (en typ av oregelbundna hjärtslag), eller ett avvikande elektrokardiogram (EKG), som kallas "långt QT syndrom".
- om du har symptom som trötthet, yrsel eller är andfådd (detta kan betyda att hjärtat saktar ner för mycket)
- om du lider av symptom 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, särskild 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 Procoralan.

Barn

Procoralan ska inte ges till barn och ungdomar yngre än 18 år.

Andra läkemedel och Procoralan

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 Procoralan eller uppföljning kan vara nödvändigt:

- flukonazol (ett läkemedel mot svamp)
- rifampicin (antibiotikum)
- barbiturater (mot sömnsvårigheter eller epilepsi)
- fenytoin (mot epilepsi)
- *hypericum perforatum* eller johannesört (naturmedel mot depression)
- QT förlängande mediciner 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, pimoqid, 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 kaliumvärde i blodet, såsom furosemid, hydroklortiazid, indapamid (används för att behandla ödem, högt blodtryck).

Procoralan med mat och dryck

Undvik grapefruktjuice under behandlingen med Procoralan.

Graviditet och amning

Använd inte Procoralan om du är gravid eller planerar för graviditet (se ”Ta inte Procoralan”). Rådfråga din läkare om du är gravid och använt Procoralan.

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

Använd inte Procoralan om du ammar (se ”Ta inte Procoralan”). Rådfråga läkare om du ammar eller planerar att börja amma eftersom amning skall avbrytas om du använder Procoralan.

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.

Körförmåga och användning av maskiner

Procoralan 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.

Procoralan innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Procoralan

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

Procoralan bör tas i samband med måltider.

Om du behandlas för stabil angina pectoris

Startdosen skall inte överstiga en tablett Procoralan 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

skall 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 äldre), kan din läkare förskriva halva dosen, d.v.s. en halv tablett Procoralan 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 Procoralan 5 mg två gånger dagligen, som vid behov kan ökas till en tablett Procoralan 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 äldre), kan din läkare förskriva halva dosen, d.v.s. en halv Procoralan 5 mg tablett (motsvarande 2,5 mg ivabradin) på morgonen och en halv 5 mg tablett på kvällen.

Om du har tagit för stor mängd av Procoralan

En hög dos Procoralan 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 Procoralan

Ta nästa dos på vanlig tid, om du har glömt att ta Procoralan. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Kalendern på tablettblistern skall hjälpa dig att komma ihåg när du sist tog en tablett Procoralan.

Om du slutar att ta Procoralan

Eftersom behandling av angina (kärlkramp) eller kronisk hjärtsvikt vanligtvis är livslång bör du rådfråga läkaren innan du avbrytar behandlingen med denna produkt.

Om du tror att effekten av Procoralan är för stark eller för svag vänd dig till din 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.

Frekvensen för eventuella biverkningar nedan definieras enligt följande system:

mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer

ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

De vanligaste biverkningarna med detta läkemedel är dosberoende och relaterade till dess verkningsmekanism:

Mycket vanliga:

Ljusfenomen i synfältet (korta stunder med ökad ljusintensitet, oftast orsakade av plötsliga ändringar i ljusförhållanden). De kan även beskrivas som en ljusring, färgade blixtrar, 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:

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

Andra biverkningar har också rapporterats:

Vanliga:

Oregelbunden, snabb sammandragning av hjärtat, onormal uppfattning av hjärtslagen, okontrollerat blodtryck, huvudvärk, yrsel och dimsyn (oklar syn).

Mindre vanliga:

Hjärtklappning och extra hjärtslag, illamående, förstoppning, diarré, buksmärta, svindel, andningssvårigheter (dyspné), muskelkramper, ändrade laboratorievärden: 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 hjärt mönster, dubbelseende, försämrad syn.

Sällsynta:

Nässelutslag, klåda, hudrodnad, sjukdomskänsla.

Mycket sällsynta:

Oregelbundna hjärtslag.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även 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 Procoralan ska förvaras

Förvaras detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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)

Procoralan 5 mg: en filmdragerad tablett innehåller 5 mg ivabradin (motsvarande 5,390 mg ivabradin som hydroklorid).

Procoralan 7,5 mg: en filmdragerad tablett innehåller 7,5 mg ivabradin (motsvarande 8,085 mg ivabradin som hydroklorid).

Övriga innehållsämnen i tablettkärnan är: laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E 470 B), majsstärkelse, maltodextrin, vattenfri kolloidal kiseldioxid (E 551), och i filmdrageringen: hypromellos (E 464),

titandioxid (E 171), makrogol 6000, glycerol (E 422), magnesiumstearat (E 470 B), gul järnoxid (E 172), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Procoralan 5 mg tabletter är laxfärgade, avlånga, filmdragerade tabletter med skåra på båda sidor, präglade med "5" på den ena sidan och  på andra sidan.

Procoralan 7,5 mg tabletter är laxfärgade, triangulära, filmdragerade tabletter präglade med "7.5" på den ena sidan och  på andra sidan.

Tabletterna finns i kalenderförpackningar (Aluminium/PVC blister) med 14, 28, 56, 84, 98, 100 eller 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Les Laboratoires Servier Industrie
905 route de Saran
45520 Gidy – Frankrike

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

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

och

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

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

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

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

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

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

Česká republika

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ

Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.

Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier

Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.

Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 6638110

Ísland

Servier Laboratories

C/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.

Tel: +39 (06) 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +371 67502039

Magyarország

Servier Hungaria Kft.

Tel.: +36 1 238 77 99

Malta

GALEPHARMA Ltd

Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH

Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska SP. Z O.O.

Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda

Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL

Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d.o.o.

Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.

Tel: +421 0(2) 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB

Tel: +46(8)5 225 08 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd

Tel: +44 (0)1 753 666409

Denna bipacksedel ändrades senast

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