

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivabradin Medical Valley 5 mg filmdragerade tabletter
Ivabradin Medical Valley 7,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ivabradin Medical Valley 5 mg

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 51,61 mg laktos (som monohydrat).

Ivabradin Medical Valley 7,5 mg

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

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 77,42 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ivabradin Medical Valley 5 mg är en ljus orange, kapselformad (8,4 x 3,4 mm), bikonvex, filmdragerad tablett med en skåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Ivabradin Medical Valley 7,5 mg är en ljus orange, rund (7,1 mm x 3,8 mm), bikonvex, filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin är indicerat för symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos vuxna med 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 vuxna 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

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris

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

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

Om patienten efter tre till fyra veckors behandling fortfarande har symtom, startdosen tolereras väl och hjärtfrekvensen i vila fortfarande är över 60 slag per minut kan dosen ökas till nästa högre dos hos patienter som får 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen. Underhållsdosen ska inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.

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

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

Om vilopulsen under behandlingen sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symtom som yrsel, trötthet eller hypotension, måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till den lägsta dosen 2,5 mg 2 gånger dagligen (en halv 5 mg tablett 2 gånger dagligen). Efter dosreduktion ska hjärtfrekvensen övervakas (se avsnitt 4.4). Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag per minut eller om bradykardisymtom kvarstår trots att dosen minskats.

Behandling av kronisk hjärtsvikt

Behandlingen får endast initieras hos patienter med stabil hjärtsvikt. Det rekommenderas att den behandlande läkaren har erfarenhet av behandling av kronisk hjärtsvikt.

Den vanliga rekommenderade startdosen av ivabradin är 5 mg 2 gånger dagligen. Efter 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 symtom såsom yrsel, trötthet eller hypotension. Om pulsen är mellan 50 och 60 slag per minut, bör dosen 5 mg 2 gånger dagligen bibehållas.

Om hjärtfrekvensen sjunker till en konstant nivå under 50 slag per minut i vila under pågående behandling, eller om patienten får bradykardirelaterade symtom, måste dosen reduceras till nästa lägre dos hos patienter som fått 7,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen. Om pulsen ökar och kvarstår över 60 slag per minut i vila, kan dosen upptitreras till nästa övre dos hos patienter som fått 2,5 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 2 gånger dagligen.

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

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion och kreatinin-clearance över 15 ml/min (se avsnitt 5.2).

Det saknas data från patienter med kreatinin-clearance under 15 ml/min, och ivabradin bör därför användas med försiktighet i denna population.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

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

Administreringssätt

Tabletter ska tas peroralt 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

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

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

Mätning av hjärtfrekvens

Eftersom hjärtfrekvensen kan variera avsevärt över tiden bör upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering övervägas för att bestämma hjärtfrekvensen i vila innan ivabradinbehandlingen påbörjas och då titrering övervägs hos patienter som står på

ivabradinbehandling. Detta gäller även patienter med låg hjärtfrekvens, särskilt om hjärtfrekvensen sjunker till under 50 slag per minut, eller efter dosreduktion (se avsnitt 4.2).

Hjärtarytmier

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

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

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

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

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

Användning hos patienter med AV-block grad II

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

Användning hos patienter med låg hjärtfrekvens

Ivabradinbehandling ska inte startas hos patienter med hjärtfrekvens under 70 slag per minut före behandling (se avsnitt 4.3).

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

Kombination med kalciumkanalblockerare

Samtidig användning av ivabradin och hjärtfrekvensreducerande kalciumblockerare såsom verapamil eller diltiazem är kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.5). Det har inte framkommit några säkerhetsproblem vid kombination av ivabradin och nitrater eller dihydropyridin kalciumblockerare såsom amlodipin. 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. Det finns inga bevis på någon toxisk effekt av långtidsbehandling med ivabradin på retinan (se avsnitt 5.1). Man bör överväga att avbryta behandlingen om någon

oförutsedd försämring av synen inträffar. Försiktighet ska iakttas hos patienter med retinitis pigmentosa.

Patienter med hypotension

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

Förmaksflimmer - hjärtarytmier

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

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

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

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

Hypertensiva patienter som behöver modifiering av blodtrycksbehandling.

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör 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

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

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

Samtidig användning med försiktighet

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

Farmakokinetiska interaktioner

Ivabradin metaboliseras enbart av CYP3A4 och är en mycket svag hämmare av detta cytokrom. Ivabradin uppvisade ingen påverkan på metabolismen och plasmakoncentrationer av andra CYP3A4-substrat (milda, måttliga och kraftiga hämmare). CYP3A4- hämmare och inducerare kan interagera med ivabradin och påverka dess metabolism och farmakokinetik i kliniskt signifikant grad.

Interaktionsstudier 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

Potenta CYP3A4-hämmare

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

Samtidig användning ej rekommenderad

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

Samtidig användning med försiktighet

- Måttliga CYP3A4-hämmare: samtidig användning av ivabradin och andra måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol) kan övervägas med startdosen 2,5 mg 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

Ivabradin har ingen eller försumbar effekt 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.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

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
Ögon	Mindre vanliga*	Synkope, eventuellt relaterat till bradykardi
	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, förlängt QT-intervall på EKG
	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, bröstkorg och mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
		Förstoppning
		Diarré
		Buksmärt*
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga*	Angioödem
		Utslag
	Sällsynta*	Erytema
		Klåda
		Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Förhöjda halter av kreatinin i blodet
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

* 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 per 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].

I SHIFT-studien upplevde fler patienter episoder av förhöjt blodtryck under behandling med ivabradin (7,1 %) jämfört med patienter som behandlades med placebo (6,1 %). Dessa episoder förekom oftast

strax efter modifiering av blodtrycksbehandlingen, var övergående, och påverkade inte behandlingseffekten av ivabradin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

Överdosering 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, If, som kontrollerar spontan diastolisk depolarisering i sinusknutan och reglerar hjärtfrekvensen. Hjärteffekterna är specifika för sinusknutan, utan effekt på intraatriell, atrioventrikulär eller intraventrikulär överledningstid, ej heller på hjärtkontraktilitet eller ventrikulär repolarisering.

Ivabradin kan också interagera med jonkanaler i retina, Ih, som är väldigt lik hjärtats If. 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 Ih 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 arbetsprovsresultat (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 en gång dagligen visades en ökad effekt på alla arbets-EKG-parametrar vid lägsta effektnivån (12 timmar efter oralt intag).

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

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

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 utfallsstudie, BEAUTIFUL, utfördes på 10 917 patienter med koronarkärlssjukdom och vänster kammarfunktionsnedsättning (LVEF<40%) i tillägg till optimal underliggande behandling där 86,9 % av patienterna fick betablockerare. Det primära effektmåttet var sammansatt av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning på grund av akut myokardinfarkt eller sjukhusinläggning på grund av nyttillkommen eller förvärrad hjärtsvikt. Studien visade ingen skillnad i frekvens av det sammansatta

primära effektmåttet mellan ivabradiningruppen 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 hjärtssvikt (ivabradin 12,0 % jämfört med placebo 15,5 %, p=0,05).

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

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

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

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

Patienterna fick standardbehandling med betablockerare (89 %), ACE-hämmare och/eller angiotensin II-antagonister (91 %), diuretika (83 %), och anti-aldosteron (60 %). I ivabradiningruppen 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 det 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 ($p = 0,001$).

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

Pediatrik population

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes hos 116 pediatrika patienter (17 i åldern [6–12] månader, 36 i åldern [1–3] år och 63 i åldern [3–18] år) med kronisk hjärtsvikt och dilaterande kardiomyopati som redan stod på optimal underliggande behandling. 74 av patienterna fick ivabradin (ratio 2:1). Den initiala dosen var 0,02 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [6–12] månader, 0,05 mg/kg två gånger dagligen i åldersgruppen [1–3] år och för patienter med en kroppsvikt < 40 kg i åldersgruppen [3–18] år, samt 2,5 mg två gånger dagligen för patienter med en kroppsvikt > 40 kg i åldersgruppen [3–18] år. Dosen justerades beroende på behandlingssvaret med maximala doser på 0,2 mg/kg 2 gånger dagligen, 0,3 mg/kg två gånger dagligen respektive 15 mg två gånger dagligen. I denna studie administrerades ivabradin som oral lösning eller tablett två gånger dagligen. Frånvaron av någon farmakokinetisk skillnad mellan dessa två formuleringar bekräftades i en öppen randomiserad överkorsningsstudie med två perioder hos 24 vuxna friska frivilliga personer.

En sänkning på 20 % i hjärtfrekvensen, utan bradykardi, uppnåddes hos 69,9 % av patienterna i ivabradingruppen jämfört med 12,2 % i placebogruppen under titreringsperioden på 2 till 8 veckor (oddskvoten: $E = 17,24$, 95 % CI [5,91; 50,30]).

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

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

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

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ivabradin för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av kärlkramp.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Under fysiologiska betingelser frigörs ivabradin hastigt från 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: 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).

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 ektridaktyli 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

Magnesiumstearat (E 470 B)

Majsstärkelse

Maltodextrin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)

Laktosmonohydrat

Filmdragering

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E 171)

Hypromellos

Makrogol (E 1521)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister, Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium.

Förpackningsstorlekar

Förpackningar innehållande 14, 28, 56, 84, 98, 100 och 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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 53687

7,5 mg: 53688

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-10-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-05-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-07