

12. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ivabradin "Teva B.V.", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31154

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ivabradin "Teva B.V."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ivabradin (som hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*: 50,97 mg lactose (som monohydrat).

7,5 mg

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,5 mg ivabradin (som hydrochlorid).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*: 76,46 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

5 mg

Hvid eller næsten hvid, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”A274” på den ene side og med delekærv på den ene side. Størrelse: Ca. 8,2 mm×4,1 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

7,5 mg

Hvid eller næsten hvid, trekantet, bikonveks, filmovertrukket tablet præget med ”A267” på den ene side. Størrelse: Ca. 7,5 mm×7,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris

Ivabradin er indiceret til symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronararteriesygdom og normal sinusrytme og hjertefrekvens ≥ 70 slag i minuttet. Ivabradin er indiceret:

* til voksne, som ikke tåler betablokkere, eller for hvem betablokkere er kontraindiceret.
* i kombination med betablokkere til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig kontrol med optimal dosering af en betablokker.

Behandling af kronisk hjerteinsufficiens

Ivabradin er indiceret ved kronisk hjerteinsufficiens af NYHA-klasse II til IV med systolisk dysfunktion hos voksne patienter med normal sinusrytme og hjertefrekvens på ≥ 75 slag i minuttet i kombination med standardbehandling inkluderende betablokker, eller når betablokker er kontraindiceret eller ikke tolereres (se pkt. 5.1).

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

*Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris*

Det anbefales, at beslutningen om at initiere eller titrere behandlingen foregår med mulighed for seriemåling af hjertefrekvens, ekg-monitorering eller ambulant 24-timers monitorering.

Startdosis af ivabradin bør ikke overskride 5 mg to gange daglig hos patienter under 75 år. Hvis patienten efter 3 til 4 ugers behandling stadig har symptomer, og hvis startdosis er veltolereret, og hjertefrekvensen i hvile forbliver over 60 slag/min., kan dosis øges til den næste højere dosis hos patienter, der får 2,5 mg to gange daglig eller 5 mg to gange daglig. Vedligeholdelsesdosis bør ikke overskride 7,5 mg to gange daglig.

Hvis der ikke ses forbedringer i symptomerne på angina inden for 3 måneder efter behandlingsstart, bør ivabradin-behandlingen stoppes.

Derudover skal seponering også overvejes, hvis der kun er begrænset symptomatisk respons, og når der ikke er nogen klinisk relevant reduktion i hjertefrekvensen i hvile inden for 3 måneder. Hvis hjertefrekvensen i hvile permanent falder til under 50 slag/min, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi som f.eks. svimmelhed, træthed eller hypotension, skal dosis nedsættes, herunder den laveste dosis på 2,5 mg to gange daglig (en halv 5 mg-tablet to gange daglig). Hjertefrekvensen skal monitoreres efter dosisreduktion (se pkt. 4.4). Behandlingen skal seponeres, hvis hjertefrekvensen forbliver under 50 slag/min, eller symptomer på bradykardi persisterer på trods af dosisreduktion.

*Behandling af kronisk hjerteinsufficiens*

Behandlingen må kun initieres hos patienter med stabil hjerteinsufficiens. Det anbefales, at den behandlende læge har erfaring med behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

Den normalt anbefalede initialdosis er 5 mg ivabradin to gange daglig. Efter to ugers behandling kan dosis øges til 7,5 mg to gange daglig, hvis hjertets hvilefrekvens vedvarende er over 60 slag i minuttet, eller reduceres til 2,5 mg to gange daglig (en halv 5 mg-tablet to gange daglig), hvis hvilefrekvensen vedvarende er under 50 slag i minuttet eller ved symptomer på bradykardi observeredes som svimmelhed, træthed eller hypotension. Hvis hjertefrekvensen ligger mellem 50 og 60 slag i minuttet, skal dosis fastholdes på 5 mg to gange daglig.

Hvis hvilefrekvensen i løbet af behandlingen vedvarende falder til under 50 slag i minuttet, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi, skal dosis nedtitreres til den nærmeste lavere dosis hos patienter, der får 7,5 mg to gange daglig eller 5 mg to gange daglig. Hvis hjertefrekvensen vedvarende stiger til over 60 slag i minuttet, kan dosis optitreres til den nærmeste højere dosis hos patienter, der får 2,5 mg to gange daglig eller 5 mg to gange daglig.

Behandlingen skal seponeres, hvis hjertefrekvensen forbliver under 50 slag i minuttet, eller hvis der er vedholdende symptomer på bradykardi (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

*Ældre*

Det bør overvejes at starte med en lavere dosis til patienter på 75 år eller derover (2,5 mg to gange daglig, dvs. en halv 5 mg-tablet to gange daglig), før dosis, om nødvendigt, øges.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nyreinsufficiens og kreatininclearance over 15 ml/min (se pkt. 5.2).

Der foreligger ikke data fra patienter med kreatininclearance under 15 ml/min. Ivabradin skal derfor anvendes med forsigtighed hos denne population.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med mild leverinsufficiens. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af ivabradin til patienter med moderat leverinsufficiens. Ivabradin er kontraindiceret til patienter med svær leverinsufficiens, da det ikke er undersøgt hos denne population, og der forudses en stor stigning i systemisk eksponering (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Ivabradins sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data ved behandling af kronisk hjerteinsufficiens er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Der foreligger ingen data ved symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris.

Administration

Tabletterne skal tages oralt to gange daglig, dvs. om morgenen og om aftenen i forbindelse med et måltid (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hjertefrekvens i hvile under 70 slag/min før behandlingen.
* Kardiogent shock.
* Akut myokardieinfarkt.
* Svær hypotension (< 90/50 mmHg).
* Svær leverinsufficiens.
* Syg sinus-syndrom.
* Sinoatrialt blok.
* Ustabil eller akut hjerteinsufficiens.
* Afhængighed af pacemaker (hjertefrekvensen styres udelukkende af pacemaker).
* Ustabil angina pectoris.
* 3. grads AV-blok.
* Samtidig behandling med stærke cytochrom P450 3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (ketoconazol, itraconazol), makrolidantibiotika (clarithromycin, oral erythromycin, josamycin, telithromycin), hiv-proteasehæmmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon (se pkt. 4.5 og 5.2).
* Samtidig behandling med verapamil eller diltiazem, som er moderate CYPP3A4-hæmmere med hjertefrekvenssænkende egenskaber (se pkt. 4.5).
* Graviditet, amning samt kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Manglende gavnlig virkning på kliniske outcomes hos patienter med symptomatisk kronisk stabil angina pectoris*

Ivabradin er kun indiceret som symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris, idet ivabradin ikke har gavnlig virkning på kardiovaskulære udfald, f.eks. myokardie­infarkt eller kardiovaskulær død (se pkt. 5.1).

*Måling af hjertefrekvens*

Eftersom hjertefrekvensen kan variere betydeligt over tid, bør seriemålinger af hjertefrekvensen, ekg eller ambulant 24-timers monitorering overvejes ved bestemmelse af hjertefrekvensen i hvile før initiering af ivabradin-behandlingen samt hos patienter i ivabradin-behandling, når titrering overvejes. Dette gælder også for patienter med lav hjertefrekvens, især hvis hjertefrekvensen falder til under 50 slag/min, eller efter dosisreduktion (se pkt. 4.2).

*Hjertearytmier*

Ivabradin er ikke effektiv til behandling eller profylakse af hjertearytmi og vil sandsynligvis miste sin effekt i tilfælde af takyarytmi (f.eks. ventrikulær eller supraventrikulær takykardi). Ivabradin kan derfor ikke anbefales til patienter med atrieflimren eller andre hjertearytmier, der påvirker sinusknudens funktion.

Risikoen for udvikling af atrieflimren er øget hos patienter i ivabradin-behandling (se pkt. 4.8). Atrieflimren har været hyppigere hos patienter, der samtidigt tager amiodaron eller potente klasse I-antiarytmika. Det anbefales, at patienter, som behandles med ivabradin, kontrolleres regelmæssigt for atrieflimren (kronisk eller paroksystisk), inklusive ekg-monitorering, hvis klinisk nødvendigt (f.eks. i tilfælde af accelereret angina, palpitationer eller uregelmæssig puls).

Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på atrieflimren og informeres om at kontakte deres læge, hvis disse tegn opstår.

Hvis der under behandlingen opstår atrieflimren, skal balancen mellem fordele og ulemper ved fortsat ivabradin-behandling overvejes nøje.

Patienter med kronisk hjerteinsufficiens og samtidig intraventrikulær ledningsforstyrrelse (venstresidig grenblok, højresidig grenblok) eller ventrikulær dyssynkroni skal monitoreres nøje.

*Anvendelse til patienter med 2. grads AV-blok*

Ivabradin kan ikke anbefales til patienter med 2. grads AV-blok.

*Anvendelse til patienter med lav hjertefrekvens*

Ivabradin må ikke initieres til patienter, hvis hjertefrekvens i hvile var under 70 slag/min før behandlingen (se pkt. 4.3).

Hvis hjertefrekvensen i hvile falder permanent til under 50 slag/min under behandlingen, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi som f.eks. svimmelhed, træthed eller hypotension, skal dosis nedtitreres eller behandlingen stoppes, hvis hjertefrekvensen kommer under 50 slag/min, eller hvis symptomerne på bradykardi persisterer (se pkt. 4.2).

*Kombination med calciumantagonister*

Samtidig anvendelse af ivabradin og hjertefrekvenssænkende calciumantagonister som f.eks. verapamil eller diltiazem er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5). Der er ikke sat spørgsmålstegn ved sikkerheden af ivabradin i kombination med nitratpræparater og dihydropyridin-calciumantagonister som f.eks. amlodipin. Der er ikke dokumenteret yderligere effekt af ivabradin i kombination med dihydropyridin-calciumantagonister (se pkt. 5.1).

*Kronisk hjerteinsufficiens*

Før behandling med ivabradin overvejes, skal patientens hjerteinsufficiens være stabil. Ivabradin bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens af NYHA-klasse IV, da der kun foreligger begrænsede data for denne population.

*Apopleksi*

Anvendelse af ivabradin anbefales ikke umiddelbart efter et slagtilfælde, da der ikke foreligger data for disse tilstande.

*Synet*

Ivabradin påvirker funktionen af retina. Der er ingen evidens for en toksisk virkning af langtidsbehandling med ivabradin på retina (se pkt. 5.1). Det skal overvejes at stoppe behandlingen, hvis der indtræffer uventet forværring af synet. Ivabradin skal anvendes med forsigtighed hos patienter med retinitis pigmentosa.

*Patienter med hypotension*

Der foreligger kun begrænsede data fra patienter med let til moderat hypotension, og ivabradin bør anvendes med forsigtighed til disse patienter. Ivabradin er kontraindiceret til patienter med svær hypotension (blodtryk < 90/50 mmHg) (se pkt. 4.3).

*Atrieflimren - arytmier*

Det er ikke dokumenteret, at der foreligger en risiko for (voldsom) bradykardi ved genoprettelse af sinusrytme efter indledning af farmakologisk kardiovertering hos patienter, der bliver behandlet med ivabradin. Da datamængden imidlertid ikke er omfattende, bør ikke-akut DC-kardiovertering overvejes inden for et døgn efter sidste dosis af ivabradin.

*Anvendelse til patienter med kongenit QT-syndrom eller til patienter, som behandles med lægemidler, der forlænger QT-intervallet*

Anvendelse af ivabradin hos patienter med kongenit QT-syndrom eller hos patienter, som behandles med QT-forlængende lægemidler, skal undgås (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen er nødvendig, skal hjertefunktionen monitoreres omhyggeligt.

Nedsat hjertefrekvens forårsaget af ivabradin kan forværre QT-forlængelse, hvilket kan give anledning til svære arytmier, især *torsade de pointes.*

*Hypertensive patienter med behov for ændring af blodtryksbehandlingen*

Når der foretages ændringer i behandlingen hos patienter med kronisk hjerteinsufficiens, der er i behandling med ivabradin, skal blodtrykket kontrolleres med passende intervaller (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

*Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Samtidig anvendelse anbefales ikke*

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet

* kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler (f.eks. quinidin, disopyramid, bepridil, sotalol, ibutilid eller amiodaron)
* non-kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler (f.eks. pimozid, ziprasidon, sertindol, mefloquin, halofantrin, pentamidin, cisaprid og intravenøs erythromycin).

Samtidig anvendelse af kardiovaskulære og non-kardiovaskulære QT-forlængende lægemidler med ivabradin bør dog undgås, da QT-forlængelsen kan forstærkes ved reduktion af hjertefrekvensen. Hvis kombination bliver nødvendig, skal hjertefunktionen monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.4).

*Samtidig anvendelse med forsigtighed*

Ikke-kaliumbesparende diuretika (thiaziddiuretika og loop-diuretika)

Hypokaliæmi kan øge risikoen for arytmi. Da ivabradin kan medføre bradykardi, er den resulterende kombination af hypokaliæmi og bradykardi en prædisponerende faktor til svære arytmier, især hos patienter med langt QT-syndrom, hvad enten det er kongenitalt eller lægemiddel-induceret.

Farmakokinetiske interaktioner

Ivabradin metaboliseres kun af CYP3A4 og er en meget svag hæmmer af dette cytochrom.

Det er påvist, at ivabradin ikke påvirker metabolismen og plasmakoncentrationerne af andre CYP3A4-substrater (svage, moderate og stærke hæmmere). Hæmmere og induktorer af CYP3A4 er tilbøjelige til at interagere med ivabradin og påvirke dets metabolisme og farmakokinetik i klinisk signifikant grad. Interaktionsstudier har vist, at CYP3A4-hæmmere øger plasmakoncentrationen af ivabradin, mens induktorer nedsætter den. Øget plasmakoncentration af ivabradin kan ledsages af risiko for kraftig bradykardi (se pkt. 4.4).

*Kontraindikationer for samtidig anvendelse*

Stærke CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (ketoconazol, itraconazol), makrolidantibiotika (clarithromycin, oral erythromycin, josamycin, telithromycin), hiv-proteasehæmmere (nelfinavir, ritonavir) og nefazodon er kontraindiceret (se pkt. 4.3). De stærke CYP3A4-hæmmere ketoconazol (200 mg en gang daglig) og josamycin (1 g to gange daglig) øgede den gennemsnitlige plasmaeksponering for ivabradin 7-8 gange.

Moderate CYP3A4-hæmmere

Specifikke interaktionsstudier hos raske frivillige og patienter har vist, at kombinationen af ivabradin med de hjertefrekvenssænkende stoffer diltiazem eller verapamil medførte en øgning af eksponeringen over for ivabradin (to til tre gange øgning af AUC) samt en yderligere reduktion af hjertefrekvensen på 5 slag/min. Samtidig anvendelse af ivabradin og disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Samtidig anvendelse anbefales ikke*

Eksponeringen for ivabradin blev øget med en faktor 2 ved samtidig indtagelse af grapefrugtjuice. Indtagelse af grapefrugtjuice skal derfor undgås.

*Samtidig anvendelse med forsigtighed*

Moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig anvendelse af ivabradin og andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. fluconazol) kan overvejes med en startdosis på 2,5 mg to gange daglig og kontrol af hjertefrekvensen, hvis hjertefrekvensen i hvile er over 70 slag/min.).

CYP3A4-induktorer

CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, barbiturater, phenytoin, *Hypericum perforatum* (perikon)) kan nedsætte eksponeringen over for ivabradin og aktiviteten af ivabradin. Samtidig anvendelse af CYP3A4-induktorer kan nødvendiggøre dosisjustering af ivabradin. Det er vist, at kombinationen af 10 mg ivabradin to gange daglig med perikon nedsætter ivabradin-AUC til det halve. Indtagelse af perikon skal begrænses under behandling med ivabradin.

*Anden samtidig anvendelse*

I specielle interaktionsstudier observeredes ingen klinisk signifikant påvirkning af ivabradins farmakokinetik eller farmakodynamik med følgende lægemidler: syrepumpehæmmere (omeprazol, lansoprazol), sildefanil, HMG-CoA-reduktasehæmmere (simvastatin), dihydropyridin-calciumantagonister (amlodipin, lacidipin), digoxin og warfarin. Endvidere havde ivabradin ingen klinisk signifikant farmakokinetisk virkning på simvastatin, amlodipin eller lacidipin, ingen farmakokinetisk eller farmakodynamisk virkning på digoxin eller warfarin og ingen farmakodynamisk virkning på acetylsalicylsyre.

I de pivotale kliniske studier i fase III blev følgende lægemidler rutinemæssigt kombineret med ivabradin uden tegn på sikkerhedsmæssige problemer: ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, betablokkere, diuretika, aldosteronantagonister, kort- og langtidsvirkende nitratpræparater, HMG-CoA-reduktasehæmmere, fibrater, syrepumpehæmmere, orale antidiabetika, acetylsalicylsyre og andre trombocytfunktionshæmmende lægemidler.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ivabradin til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet. Forsøgene viste embryotoksiske og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker kendes ikke. Ivabradin er derfor kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Dyrestudier indikerer, at ivabradin udskilles i mælk. Ivabradin er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Kvinder, der har behov for behandling med ivabradin, skal ophøre med at amme og vælge en anden form for ernæring til deres barn.

Fertilitet

I studier med rotter observeredes ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ivabradin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at betjene maskiner.

Der er udført et studie hos raske frivillige for at vurdere ivabradins indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj. Der var ingen tegn på ændringer i evnen til at føre motorkøretøj. Efter markedsføringen er der imidlertid indberettet tilfælde af synsforstyrrelser, som har påvirket evnen til at køre bil. Ivabradin kan forårsage forbigående lysfænomener, hovedsageligt omfattende fosfener (se pkt. 4.8). Den mulige optræden af sådanne lysfænomener skal tages i betragtning ved bilkørsel eller betjening af maskiner i situationer, hvor der kan indtræffe pludselige variationer i lysintensitet, især ved nattekørsel.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved ivabradin er lysfænomener (fosfener) (14,5 %) og bradykardi (3,3 %). De er dosisafhængige og relateret til lægemidlets farmakologiske effekt.

Liste over bivirkninger i tabelform

I de kliniske studier er der rapporteret om følgende bivirkninger, som er opstillet efter hyppighed i henhold til denne konvention: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Ikke almindelig | Eosinofili |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Hyperurikæmi |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine, specielt i den første behandlingsmåned |
| Svimmelhed, kan være forbundet med bradykardi |
| Ikke almindelig\* | Synkope, kan være forbundet med bradykardi |
| Øjne | Meget almindelig | Lysfænomen (fosfener) |
| Almindelig | Slørret syn |
| Ikke almindelig\* | Diplopi |
| Nedsat syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Hjerte | Almindelig | Bradykardi |
| AV-blok af 1. Grad (forlænget PQ-interval i ekg) |
| Ventrikulære ekstrasystoler |
| Atrieflimren |
| Ikke almindelig | Palpitationer, supraventrikulære ekstrasystoler, forlænget QT-interval på ekg |
| Meget sjælden | AV-blok af 2. grad, AV-blok af 3. grad |
| Syg sinus-syndrom |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Ukontrolleret blodtryk |
| Ikke almindelig\* | Hypotension, kan være forbundet med bradykardi |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Ikke almindelig | Dyspnø |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig | Kvalme |
| Obstipation |
| Diarré |
| Mavesmerter\* |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig\* | Angioødem |
| Udslæt |
| Sjælden\* | Erytem |
| Pruritus |
| Urticaria |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Muskelspasmer |
| Nyrer og urinveje | Ikke almindelig | Forhøjet kreatinin i blodet |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig\* | Asteni, kan være forbundet med bradykardi |
| Træthed, kan være forbundet med bradykardi |
| Sjælden\* | Utilpashed, kan være forbundet med bradykardi |

\* Hyppighed for spontant indberettede bivirkninger beregnet på grundlag af kliniske studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lysfænomener (fosfener) rapporteredes af 14,5 % af patienterne, som beskrev dem som et forbigående lysglimt i en begrænset del af synsfeltet. De udløses normalt af pludselige variationer i lysintensiteten. Fosfener kan også beskrives som en ring, billeddekomposition (stroboskopiske eller kaleidoskopiske effekter), farvet, stærkt lys eller multipel billeddannelse (retinal persistens). Fosfener opstår generelt inden for de første to behandlingsmåneder, hvorefter de kan optræde gentagne gange. Fosfener rapporteredes normalt som lette eller moderate i intensitet. Alle fosfener forsvandt under eller efter behandlingen, de fleste (77,5 %) under behandlingen. Færre end 1 % af patienterne måtte ændre deres daglige rutine eller stoppe behandlingen på grund af fosfener.

Bradykardi rapporteredes af 3,3 % af patienterne, specielt inden for de første to til tre måneders behandling. 0,5 % af patienterne fik svær bradykardi under eller svarende til 40 slag/minut.

I SIGNIFY-studiet blev der observeret atrieflimren hos 5,3 % af de patienter, der tog ivabradin sammenlignet med 3,8 % i placebogruppen. I en puljet analyse af alle fase II/III-dobbeltblindede kontrollerede kliniske studier med en varighed på mindst 3 måneder, der inkluderede flere end 40.000 patienter, var incidensen af atrieflimren 4,86 % hos ivabradin-behandlede patienter sammenlignet med 4,08 % i kontrolgruppen, svarende til en hazard ratiopå 1,26, 95 % KI [1,15;1,39].

I SHIFT-studiet observeredes episoder med forhøjet blodtryk hos flere ivabradin-behandlede patienter (7,1 %) sammenlignet med placebobehandlede (6,1 %). Disse episoder optrådte hyppigst umiddelbart efter ændringer i blodtryksbehandlingen, var forbigående og påvirkede ikke behandlingseffekten af ivabradin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Overdosering kan medføre svær og forlænget bradykardi (se pkt. 4.8).

Behandling

Svær bradykardi skal behandles symptomatisk i en specialafdeling. Hvis der optræder bradykardi med dårlig hæmodynamisk tolerans, kan symptomatisk behandling, inklusive intravenøs behandling med β-stimulerende lægemidler som f.eks. isoprenalin, overvejes. Midlertidig kardial elektrisk pacing kan om nødvendigt igangsættes.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hjerteterapi, andre hjertemidler.

ATC-kode: C 01 EB 17.

Virkningsmekanisme

Ivabradin er et rent hjertefrekvenssænkende stof, som virker ved selektiv og specifik hæmning af den kardiale pacemaker *If* ionkanalstrøm, som kontrollerer den spontane, diastoliske depolarisering i sinusknuden og regulerer hjertefrekvensen. De kardiale virkninger er specifikke for sinusknuden og uden effekt på hverken de intra-atriale, atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider eller på den myokardiale kontraktilitet eller den ventrikulære repolarisering.

Ivabradin kan interagere med den retinale ionkanalstrøm *Ih,* som ligner den kardiale *If* meget. Den deltager i den temporale opløsningsevne af det visuelle system ved at forkorte det retinale respons på klare lysstimuli. Ved trigning (f.eks. hurtig ændring i lysstyrken), skyldes de lysfænomener, som lejlighedsvis opleves af patienterne, ivabradins partielle hæmning af *Ih*. Lysfænomenerne (fosfener) beskrives som et forbigående lysglimt i en begrænset del af synsfeltet (se pkt. 4.8).

Farmakodynamisk virkning

Den vigtigste farmakodynamiske egenskab af ivabradin hos mennesker er en specifik dosisafhængig reduktion af hjertefrekvensen. Analyser af hjertefrekvensreduktionen efter doser op til 20 mg to gange daglig tyder på en tendens til en plateaueffekt, som er konsistent med en nedsat risiko for svær bradykardi under 40 slag/min (se pkt. 4.8).

I de normalt anbefalede doser er reduktionen af hjertefrekvensen ca. 10 slag/min i hvile og under arbejde. Det medfører en reduktion i hjertets pumpearbejde og myokardiets iltforbrug. Ivabradin påvirker ikke den intrakardiale overledning, kontraktiliteten (ingen negativ inotrop effekt) eller den ventrikulære repolarisering:

- I kliniske elektrofysiologiske studier havde ivabradin ingen effekt på de atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstider eller de korrigerede QT-intervaller.

- Hos patienter med dysfunktion af venstre ventrikel (venstre ventrikulære uddrivningsfraktion (LVEF) mellem 30 og 45 %) havde ivabradin ingen negativ indflydelse på LVEF.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af ivabradin på angina pectoris og iskæmi blev undersøgt i fem dobbeltblinde randomiserede studier (tre *versus* placebo og et *versus* hhv. atenolol og amlodipin). Studierne inkluderede 4.111 patienter med kronisk stabil angina pectoris, hvoraf 2.617 fik ivabradin.

Ivabradin 5 mg to gange daglig viste sig at være effektivt på arbejdstestparametre i løbet af 3 til 4 ugers behandling. Effekten blev bekræftet med 7,5 mg to gange daglig. Specielt blev der dokumenteret yderligere gavnlig virkning i forhold til 5 mg to gange daglig i et reference-kontrolleret studie *versus* atenolol: den samlede arbejdsvarighed ved trough-koncentrationer var øget med ca. 1 minut efter en måneds behandling med 5 mg to gange daglig og yderligere forbedret med næsten 25 sek. efter yderligere 3 måneder med tvungen stigning til 7,5 mg to gange daglig. I dette studie blev ivabradins positive effekt på angina pectoris og iskæmi bekræftet hos patienter på 65 år og derover. Effekten af 5 og 7,5 mg to gange daglig var konsistent i alle studier på arbejdstestparametre (samlet arbejdsvarighed, tid indtil limiterende angina, tid indtil start af angina og tid indtil 1 mm ST-segment­depression) og var ledsaget af et fald på ca. 70 % i antallet af anginaanfald. Et doseringsregime med to daglige doser ivabradin gav ensartede resultater i 24 timer.

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 889 patienter, blev ivabradin givet sammen med atenolol 50 mg en gang daglig, og der observeredes øget effekt på alle parametre i en arbejdstolerancetest ved trough-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indgift).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 725 patienter, viste ivabradin, givet som tillæg til 10 mg amlodipin én gang daglig, ingen yderligere effekt ved trough-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indtagelse), hvorimod der observeredes yderligere effekt på tidspunktet med maksimal aktivitet (3-4 timer efter oral indtagelse).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie, som omfattede 1.277 patienter, viste ivabradin en statistisk signifikant yderligere virkning på behandlingsrespons (defineret som fald i anfaldshyppighed på mindst 3 færre angina pectoris anfald pr. uge og/eller en stigning i tiden til 1 mm depression af ST-segmentet på mindst 60 s i en arbejdstolerance­test) sammen med 5 mg amlodipin én gang daglig eller nifedipin GITS 30 mg én gang daglig ved trough-niveauet for lægemidlets virkning (12 timer efter oral indtagelse af ivabradin) i en 6-ugers behandlingsperiode (OR = 1,3 95 % KI [1,0;1,7]; p=0,012). Ivabradin viste ingen yderligere effekt på sekundære effektmål på parametre i en arbejdstolerancetest ved trough-niveauet for lægemidlets virkning, hvorimod der observeredes yderligere effekt på tidspunktet med maksimal aktivitet (3-4 timer efter oral indtagelse af ivabradin).

I effektstudierne opretholdtes den fulde effekt af ivabradin under hele behandlingsforløbet på 3-4 måneder. Der var ikke tegn på udvikling af farmakologisk tolerans (tab af effekt) under behandlingen og heller ikke på rebound-fænomener efter pludselig afbrydelse af behandlingen. Ivabradins effekt på angina pectoris og iskæmi ledsagedes af et dosisafhængigt fald i hjertefrekvensen og et signifikant fald i rate pressure product (hjertefrekvens x systolisk blodtryk) i hvile og under arbejde. Der var kun mindre virkninger på blodtryk og perifer karmodstand uden klinisk signifikans.

Hos patienter, som blev behandlet med ivabradin i mindst et år (n = 713), dokumenteredes et vedvarende fald i hjertefrekvensen. Der blev ikke set påvirkning af glucose- eller lipidmetabolismen.

Effekten af ivabradin på angina pectoris og iskæmi var bevaret hos diabetespatienter (n = 457) med samme sikkerhedsprofil som for hele populationen.

I et større studie, BEAUTIFUL, der omfattede 10.917 patienter med koronararteriesygdom og dysfunktion af venstre ventrikel (LVEF <40 %), blev ivabradin givet sammen med optimal igangværende behandling, hvor 86,9 % af patienterne fik β-blokkere. Det væsentligste effektmål var sammensat af kardiovaskulær død, indlæggelse pga. AMI eller indlæggelse pga. nyopstået eller tiltagende hjertesvigt. Studiet viste ingen forskel i det primære sammensatte effektmål ved sammenligning af ivabradin-gruppen og placebogruppen (relativ risiko for ivabradin:placebo 1,00; p=0,945).

I en post-hoc subgruppe, der omfattede patienter med symptomatisk angina pectoris ved randomiseringen (n=1.507), observeredes ingen faresignaler for så vidt angår kardiovaskulær død, indlæggelse pga. AMI eller hjertesvigt (ivabradin 12,0 % *versus* placebo 15,5 %; p=0,05).

Der blev udført et stort outcome-studie, SIGNIFY, der omfattede 19.102 patienter med koronararteriesygdom og uden klinisk hjerteinsufficiens (LVEF > 40 %) i optimal igangværende behandling. Der blev anvendt et terapeutisk skema med højere doser end de godkendte (startdosis 7,5 mg to gange daglig (5 mg to gange daglig, hvis alderen er ≥75 år) og titreret op til 10 mg to gange daglig). Det væsentligste effektmål var sammensat af kardiovaskulær død og ikke-dødeligt myokardieinfarkt. Studiet viste ingen forskel for det primære sammensatte effektmål (PCE) i ivabradin-gruppen sammenlignet med placebogruppen (relativ risiko ivabradin/placebo 1,08, p=0,197). Bradykardi blev rapporteret hos 17,9 % af patienterne i ivabradin-gruppen (2,1 % i placebogruppen). I løbet af studiet fik 7,1 % af patienterne verapamil, diltiazem eller potente CYP 3A4-hæmmere.

En lille statistisk signifikant stigning i PCE blev observeret i en præ-specificeret subgruppe af patienter med angina pectoris i CCS-klasse II eller højere ved baseline(n=12.049) (årsrate 3,4 % *versus* 2,9 %, relativ risiko ivabradin/placebo 1,18, p=0,018), men ikke i subgruppen af den totale anginapopulation i CCS-klasse ≥ I (n=14.286) (relativ risiko ivabradin/placebo 1,11, p=0,110).

Den højere ikke-godkendte dosis anvendt i dette studie forklarede ikke fuldstændigt disse fund.

SHIFT-studiet var et stort multicenter, internationalt, randomiseret dobbeltblindt placebokontrolleret resultatstudie, der omfattede 6.505 voksne patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens (i ≥ 4 uger), NYHA-klasse II-IV, med nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF ≤ 35 %) og hvilepuls ≥ 70 slag i minuttet.

Patienterne fik standardbehandling, der omfattede betablokkere (89 %), ACE-hæmmere og/eller angiotensin II-antagonister (91 %), diuretika (83 %) og aldosteronantagonister (60 %). I ivabradin-gruppen blev 67 % af patienterne behandlet med 7,5 mg to gange daglig. Den mediane opfølgningstid var 22,9 måneder. Ivabradin-behandling medførte en gennemsnitlig reduktion i hjertefrekvensen på 15 slag i minuttet fra en baselineværdi på 80 slag i minuttet. Forskellen i hjertefrekvens mellem ivabradin- og placeboarmen var 10,8 slag i minuttet efter 28 dage, 9,1 slag i minuttet efter 12 måneder og 8,3 slag i minuttet efter 24 måneder.

Studiet påviste en klinisk og statistisk signifikant relativ risikoreduktion på 18 % for det primære sammensatte effektmål, der omfatter kardiovaskulær mortalitet og hospitalsindlæggelse pga. tiltagende hjerteinsufficiens (hazard ratio: 0,82; 95 % KI [0,75;0,90]; p*<*0,0001), som var åbenbar inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Den absolutte risikoreduktion var 4,2 %. Hvad angår det primære effektmål, skyldes resultatet især komponenterne hjerteinsufficiens i form af indlæggelse på grund af tiltagende hjerteinsufficiens (absolut risikoreduktion 4,7 %) og død på grund af hjerteinsufficiens (absolut risikoreduktion 1,1 %).

Behandlingens påvirkning af det primære sammensatte effektmål, dets komponenter og de sekundære effektmål

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Ivabradin  (N=3.241)  n (%) | Placebo  (N=3.264)  n (%) | Hazard ratio  [95% CI] | p-værdi |
| Primære sammensatte effektmål | 793 (24,47) | 937 (28,71) | 0,82 [0,75; 0,90] | <0,0001 |
| Komponenterne i det sammensatte effektmål:  - kardiovaskulær død  - indlæggelse pga. tiltagende hjerteinsufficiens | 449 (13,85)  514 (15,86) | 491 (15,04)  672 (20,59) | 0,91 [0,80; 1,03]  0,74 [0,66; 0,83] | 0,128  <0,0001 |
| Sekundære effektmål:  - død uanset årsag  - død pga. hjerteinsufficiens  - indlæggelse uanset årsag  - indlæggelse pga. kardiovaskulær sygdom | 503 (15,52)  113 (3,49)  1231 (37,98)  977 (30,15) | 552 (16,91)  151 (4,63)  1356 (41,54)  1122 (34,38) | 0,90 [0,80; 1,02]  0,74 [0,58; 0,94]  0,89 [0,82; 0,96]  0,85 [0,78; 0,92] | 0,092  0,014  0,003  0,0002 |

Risikoreduktionen for det primære effektmål forekom konsekvent uanset køn, NYHA-klasse, hjerteinsufficiens med/uden iskæmisk ætiologi og anamnese med diabetes eller hypertension.

I subgruppen med patienter med hjertefrekvens ≥ 75 slag i minuttet (n=4.150) observeredes en større risikoreduktion for det primære sammensatte effektmål på 24 % (hazard ratio: 0,76; 95 % KI [0,68;0,85]; p<0,0001) og for de sekundære effektmål inklusive død uanset årsag (hazard ratio: 0,83; 95 % KI [0,72;0,96]; p=0,0109) og kardiovaskulær død (hazard ratio: 0,83; 95 % KI [0,71;0,97]; p=0,0166). I denne patientsubgruppe svarer ivabradins sikkerhedsprofil til profilen i hele populationen.

Der observeredes en signifikant virkning på det primære sammensatte effektmål i den totale gruppe af patienter, der fik behandling med betablokker (hazard ratio: 0,85; 95 % KI [0,76;0,94]). I subgruppen med patienter med hjertefrekvens ≥ 75 slag i minuttet, som fik den anbefalede dosis betablokker, observeredes ingen statistisk signifikant fordel på det primære sammensatte effektmål (hazard ratio: 0,97; 95 % KI [0,74;1,28]) eller på de sekundære effektmål inklusive indlæggelse for tiltagende hjerteinsufficiens (hazard ratio: 0,79; 95 % KI [0,56;1,10]) eller død pga. hjerteinsufficiens (hazard ratio: 0,69; 95 % KI [0,31;1,53]).

Der observeredes en signifikant forbedring i NYHA-klasse ved den sidst registrerede bestemmelse, hvor 887 patienter (28 %), der fik ivabradin, opnåede bedring *versus* 776 patienter (24 %), der fik placebo (p=0,001).

I et randomiseret, placebokontrolleret studie med 97 patienter viste de data, der blev indsamlet i forbindelse med specifikke oftalmologiske undersøgelser, ingen retinal toksicitet. Undersøgelserne havde til formål at dokumentere funktionen af tappe og stave og ascenderende synsbaner (dvs. elektroretinogram, statiske og kinetiske synsfelter, farvesyn, skarpsyn), hos patienter i behandling med ivabradin for kronisk stabil angina pectoris i 3 år.

Pædiatrisk population

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev udført med 116 pædiatriske patienter (17 i alderen [6-12] måneder, 36 i alderen [1-3] år og 63 i alderen [3-18] år) med kronisk hjerteinsufficiens og dilateret kardiomyopati (DCM) sammen med optimal igangværende behandling. 74 fik ivabradin (ratio 2:1).

Initialdosis var 0,02 mg/kg to gange daglig i aldersgruppen [6-12]måneder, 0,05 mg/kg to gange daglig ved [1-3] år og [3-18] år <40 kg, og 2,5 mg to gange daglig i aldersgruppen [3-18] år og ≥ 40 kg. Dosis blev justeret afhængigt af terapeutisk respons med maksimaldoser på hhv.0,2 mg/kg to gange daglig, 0,3 mg/kg to gange daglig og 15 mg to gange daglig.

I dette studie blev ivabradin administreret som oral flydende formulering eller tabletter to gange daglig. Fravær af farmakokinetiske forskelle mellem de to lægemiddel­formuleringer blev vist i et åbent randomiseret to-perioders crossover-studie hos 24 voksne raske frivillige.

Der blev opnået en reduktion i hjertefrekvens på 20 % uden bradykardi hos 69,9 % af patienterne i ivabradin-gruppen mod 12,2 % i placebogruppen i titreringsperioden på 2 til 8 uger (Odds-ratio: E = 17,24; 95 % KI [5,91;50,30]).

De gennemsnitlige ivabradin-doser, som muliggør opnåelse af 20 % reduktion i hjertefrekvens, var hhv. 0,13 ± 0,04 mg/kg to gange daglig; 0,10 ± 0,04 mg/kg to gange daglig og 4,1 ± 2,2 mg to gange daglig i aldersgrupperne [1-3] år, [3-18] år og <40 kg og [3-18] år og ≥ 40 kg.

Den gennemsnitlige LVEF steg fra 31,8 % til 45,3 % ved M012 i ivabradin-gruppen mod 35,4 % til 42,3 % i placebogruppen. Der var en forbedring i NYHA-klasse hos 37,7 % af patienterne i ivabradin-gruppen mod 25,0 % i placebogruppen. Disse forbedringer var ikke statistisk signifikante.

Sikkerhedsprofilen over ét år var lig den, som er beskrevet hos voksne patienter med kronisk hjerteinsufficiens.

Ivabradins langtidsvirkning på vækst, pubertet og den generelle udvikling såvel som landtidsvirkningen af behandling med ivabradin til reduktion af kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i barndommen er ikke blevet undersøgt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultater af studier med referenceprodukter, der indeholder ivabradin i alle subgrupper af den pædiatriske population med angina pectoris.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultater af studier med referenceprodukter, der indeholder ivabradin til børn i alderen 0 til under 6 måneder til behandling af kronisk hjerteinsufficiens.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Under fysiologiske betingelser frigøres ivabradin hurtigt fra tabletterne og er letopløseligt i vand (>10 mg/ml). Ivabradin er S-enantiomeren, og der er ikke påvist bioomdannelse *in vivo*. Det N-demethylerede derivat af ivabradin er identificeret som den aktive hovedmetabolit hos mennesker.

Absorption og biotilgængelighed

Ivabradin absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration, og peak-plasmakoncentrationen nås inden for ca. 1 time under fastende betingelser. Den absolutte biotilgængelighed af de filmovertrukne tabletter er ca. 40 % på grund af en førstepassage-effekt i tarm og lever.

Føde forsinkede absorptionen med ca. 1 time og øgede plasmaeksponering med 20-30 %. Det anbefales at indtage tabletterne under et måltid for at nedsætte forskelle i individuel eksponering (se pkt. 4.2).

Fordeling

Ivabradin er ca. 70 % bundet til plasmaproteiner, og fordelingsvolumenet i steady state er næsten 100 l hos patienter. Den maksimale plasmakoncentration efter kronisk administration i den anbefalede dosis på 5 mg to gange daglig er ca. 22 ng/ml (CV = 29 %). Den gennemsnitlige plasmakoncentration i steady state er 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformation

Ivabradin undergår en omfattende metabolisering i leveren og tarmen ved oxidation, udelukkende ved hjælp af cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Den aktive hovedmetabolit er N-demethylderivatet (S 18982) med en eksponering på ca. 40 % af moderstoffets eksponering. Metabolismen af den aktive metabolit involverer også CYP3A4. Ivabradin har lav affinitet til CYP3A4, viser ingen klinisk relevant induktion eller hæmning af CYP3A4 og vil derfor sandsynligvis ikke modificere metabolismen af CYP3A4-substrater eller deres plasmakoncentrationer. Omvendt kan stærke hæmmere og induktorer påvirke plasmakoncentrationerne af ivabradin i betydeligt omfang (se pkt. 4.5).

Elimination

Ivabradin udskilles med en generel halveringstid på 2 timer (70-75 % af AUC) i plasma og en effektiv eliminationshalveringstid på 11 timer. Total clearance er ca. 400 ml/min, og den renale clearance er ca. 70 ml/min. Udskillelsen af metabolitter og små mængder uomdannede stoffer sker i samme målestof via fæces og urin. Ca. 4 % af en oral dosis udskilles uomdannet med urinen.

Linearitet/non-linearitet

Ivabradins kinetik er lineær over en oral dosisspændvidde på 0,5-24 mg.

Særlige populationer

*Ældre*

Der er ikke observeret farmakokinetiske forskelle (AUC og Cmax) mellem ældre (≥ 65 år) eller gamle patienter (≥ 75 år) og den samlede population (se pkt. 4.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Påvirkningen af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance fra 15 til 60 ml/min) på ivabradins farmakokinetik er minimal sammenholdt med det lille bidrag af renal clearance (ca. 20 %) til den samlede elimination af både ivabradin og dets hovedmetabolit S 18982 (se pkt. 4.2)

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let leverinsufficiens (Child-Pugh Score op til 7) var AUC for ubundet ivabradin og dets aktive hovedmetabolit ca. 20 % større end hos patienter med normal leverfunktion. Der er ikke tilstrækkelige data til at trække konklusioner hos patienter med moderat leverinsufficiens. Der foreligger ingen data fra patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.2 og 4.3).

*Pædiatrisk population*

Ivabradins farmakokinetiske profil hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 18 år med kronisk hjerteinsufficiens svarer til farmakokinetikken, der er beskrevet hos voksne, når et titreringsskema baseret på alder og vægt anvendes.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Analyse af PK/PD-forholdet har vist, at hjertefrekvensen falder næsten lineært med stigende plasmakoncentrationer af ivabradin og S 18982 i doser op til 15-20 mg to gange daglig. Efter højere doser er faldet i hjertefrekvens ikke længere proportionalt med plasmakoncentrationen af ivabradin og tenderer til at nå et plateau. Høj eksponering over for ivabradin, som kan indtræffe, hvis ivabradin gives i kombination med kraftige CYP3A4-hæmmere, kan medføre et meget stort fald i hjerte-frekvensen, selvom denne risiko er nedsat med moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5). Ivabradins PK/PD-forhold hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 18 år med kronisk hjerteinsufficiens svarer til det PK/PD-forhold, der er beskrevet hos voksne.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogenicitet. Reproduktionstoksikologiske studier viste ingen effekt af ivabradin på fertiliteten hos han- og hunrotter. Når gravide dyr blev behandlet under organogenesen ved eksponeringer tæt på de terapeutiske doser, var der en højere incidens af fostre med kardiale defekter hos rotte og et mindre antal fostre med ektrodaktyli hos kanin.

Hos hunde førte ivabradin-doser på 2, 7 eller 24 mg/kg/dag i et år til observation af reversible forandringer i retinafunktionen, men var ikke forbundet med skader i okulære strukturer. Disse data er konsistente med den farmakologiske effekt af ivabradin, relateret til dets interaktion med hyperpolarisations-aktiverede *Ih*ionkanalstrømme i retina, som har omfattende fælles homologi med den kardiale pacemaker *If* ionkanalstrøm.

Andre langtidsstudier med gentagne doser og karcinogenicitetsstudier afslørede ingen klinisk relevante forandringer.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingen (ERA) af ivabradin blev udført i henhold til europæiske retningslinjer for ERA.

Resultaterne af vurderingen bekræfter, at ivabradin ikke er forbundet med miljømæssige risici, og at ivabradin ikke udgør en trussel for miljøet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Magnesiumstearat (E470 B)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Maltodextrin

Majsstivelse

Lactosemonohydrat

Filmovertræk

Opadry II hvid 85F18422 indeholdende:

Polyvinylalkohol (E1203

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA-aluminium-PE-tørremiddel/aluminium-PE blister

Tørremidlet er indlejret i et beskyttende lag af polyolefin.

Flerlagsfolien forhindrer kontakt mellem tørremidlet og tabletterne.

Blistrene pakkes i æsker.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112 og 120 stk.

OPA-aluminium-PE-tørremiddel/aluminium-PE kalenderblister

Tørremidlet er indlejret i et beskyttende lag af polyolefin.

Flerlagsfolien forhindrer kontakt mellem tørremidlet og tabletterne.

Blistrene pakkes i æsker.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112 og 120 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 61057

7,5 mg: 61058

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. december 2023