

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Procoralan® 5 mg Filmtabletten

Procoralan® 7,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Procoralan 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 63,91 mg Lactose-Monohydrat.

Procoralan 7,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 61,215 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Procoralan 5 mg Filmtabletten

Lachsfarbene oblonge Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, auf einer Seite „5“ und auf der anderen Seite  eingraviert.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Procoralan 7,5 mg Filmtabletten

Lachsfarbene dreieckige Filmtablette, auf einer Seite „7,5“ und auf der anderen Seite  eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris

Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert:

- bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder
- in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei erwachsenen Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris

Es wird empfohlen, dass die Entscheidung über den Behandlungsbeginn oder eine Dosistitration mit wiederholten Messungen der Herzfrequenz, EKG oder einer ambulanten 24-Stunden-Überwachung einhergeht.

Die Anfangsdosis von Ivabradin von 5 mg zweimal täglich sollte bei Patienten unter 75 Jahren nicht überschritten werden. Nach drei bis vier Wochen Behandlung, wenn der Patient noch immer symptomatisch ist, wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird und wenn die Herzfrequenz in Ruhe über 60 bpm bleibt, kann die Dosis bei Patienten, die zweimal täglich 2,5 mg oder 5 mg zweimal täglich erhalten, auf die nächsthöhere Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg zweimal täglich soll nicht überschritten werden.

Zeigt sich innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung der Angina pectoris-Symptome, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Darüber hinaus sollte ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden bei nur eingeschränkter symptomatischer Verbesserung, und wenn innerhalb von 3 Monaten keine klinisch relevante Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auftritt.

Falls die Herzfrequenz während der Behandlung unter 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie zeigt, muss die Dosis gegebenenfalls schrittweise reduziert werden, unter Berücksichtigung der niedrigsten Dosis von 2,5 mg zweimal täglich (eine halbe 5 mg Tablette zweimal täglich). Nach der Dosisreduktion sollte die Herzfrequenz kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion weiterhin unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten.

Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz

Eine Behandlung darf nur bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz begonnen werden. Der behandelnde Arzt sollte Erfahrung im Umgang mit chronischer Herzinsuffizienz haben.

Die für gewöhnlich empfohlene Anfangsdosis von Ivabradin beträgt 5 mg zweimal täglich. Falls die Ruheherzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft höher als 60 bpm bleibt, kann die Dosis auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht werden. Falls die Herzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinkt, oder der Patient bradykarde Symptome wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie zeigt, kann die Dosis auf 2,5 mg zweimal täglich (eine halbe 5 mg Tablette zweimal täglich) reduziert werden.

Liegt die Herzfrequenz zwischen 50 und 60 bpm, sollte die Dosis von 5 mg zweimal täglich beibehalten werden.

Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinken oder der Patient bradykarde Symptome zeigen, muss die Dosis bei Patienten, welche 7,5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich erhalten, schrittweise auf die nächst niedrigere Dosis reduziert werden.

Falls die Ruheherzfrequenz über 60 bpm steigt und dauerhaft über diesem Wert bleibt, kann die Dosis bei Patienten, welche 2,5 mg zweimal täglich oder 5 mg zweimal täglich erhalten, zur nächst höheren gesteigert werden.

Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte eine geringere Anfangsdosis vor einer schrittweisen Erhöhung in Betracht gezogen werden (zweimal täglich 2,5 mg, d.h. zweimal täglich eine halbe 5 mg Tablette).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatinin-Clearance über 15 ml/min ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Es liegen keine Daten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min vor. Ivabradin sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Vorsicht ist geboten, wenn Ivabradin von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung eingenommen wird. Ivabradin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, da keine Daten für diese Patientengruppe vorliegen und mit einem starken Anstieg des Wirkstoffspiegels zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivabradin bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Derzeit vorliegende Daten für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. Es sind keine Daten für die symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris verfügbar.

Art der Anwendung

Die Tabletten müssen zweimal täglich eingenommen werden, d.h. einmal morgens und einmal abends während der Mahlzeiten (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 Schläge pro Minute (bpm) vor der Behandlung
- Kardiogener Schock
- Akuter Myokardinfarkt
- Schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg)
- Schwere Leberinsuffizienz
- Sick-Sinus-Syndrom
- SA-Block
- Instabile oder akute Herzinsuffizienz
- Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt)
- Instabile Angina pectoris
- AV-Block 3. Grades
- Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2)
- Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5))
- Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mangelnder Nutzen hinsichtlich der Reduktion von klinischen Ereignissen bei Patienten mit symptomatischer chronischer stabiler Angina pectoris

Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist z. B. Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Tod (siehe Abschnitt 5.1).

Messung der Herzfrequenz

Da die Herzfrequenz im Laufe der Zeit erheblich schwanken kann, sollten wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung für die Ermittlung der Herzfrequenz in Ruhe sowohl vor der Behandlung mit Ivabradin, als auch bei bereits behandelten Patienten, bei denen eine Dosistitration beabsichtigt ist, in Betracht gezogen werden. Dies trifft auch auf Patienten mit einer niedrigen Herzfrequenz zu, insbesondere wenn die Herzfrequenz unter 50 bpm sinkt oder nach einer Dosisreduktion (siehe Abschnitt 4.2).

Herzrhythmusstörungen

Ivabradin ist nicht wirksam bei der Behandlung oder Vorbeugung von Herzrhythmusstörungen und verliert wahrscheinlich seine Wirksamkeit bei Auftreten einer Tachyarrhythmie (z. B. ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardie). Ivabradin wird daher nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen.

Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, ist das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, erhöht (siehe Abschnitt 4.8). Vorhofflimmern trat bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron oder potente Klasse I–Antiarrhythmika einnahmen, häufiger auf.

Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern (anhaltend oder paroxysmal) klinisch zu überprüfen, einschließlich einer EKG-Kontrolle, sofern klinisch angezeigt (z.B. bei zunehmender Angina, Palpitationen, unregelmäßigem Puls).

Patienten sollen über Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn diese auftreten.

Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden.

Herzinsuffizienzpatienten mit intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung (Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock) und ventrikulärer Dyssynchronie sollten engmaschig überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit AV-Block zweiten Grades

Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit AV-Block zweiten Grades.

Anwendung bei Patienten mit niedriger Herzfrequenz

Ivabradin darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 70 Schlägen pro Minute (bpm) in Ruhe haben (siehe Abschnitt 4.3).

Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Schläge pro Minute (bpm) in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet wie z.B. Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute (bpm) beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Kombination mit Calcium-Antagonisten

Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten wie Verapamil oder Diltiazem ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5). Es sind keine

Sicherheitsbedenken zur Kombination von Ivabradin mit Nitraten und Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ wie Amlodipin bekannt. Eine additive Wirksamkeit von Ivabradin in Kombination mit Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ wurde nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

Chronische Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz muss stabil sein, bevor eine Behandlung mit Ivabradin in Betracht gezogen werden kann. Ivabradin sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV mit Vorsicht angewendet werden, da nur begrenzt Daten bei dieser Patientengruppe zur Verfügung stehen.

Schlaganfall

Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen, da für diese Situationen keine Daten zur Verfügung stehen.

Visuelle Funktion

Ivabradin beeinflusst die retinale Funktion. Es gibt keinen Nachweis eines toxischen Effektes auf die Retina bei einer Langzeit-Behandlung mit Ivabradin (siehe Abschnitt 5.1). Ein Therapieabbruch sollte erwogen werden, falls eine unerwartete Verschlechterung der visuellen Funktion auftritt. Bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht.

Patienten mit Hypotonie

Da für Patienten mit leichter bis mäßiger Hypotonie nur begrenzt Studiendaten zur Verfügung stehen, sollte Ivabradin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Ivabradin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) (siehe Abschnitt 4.3).

Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen

Wenn bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, eine medikamentöse Kardioversion durchgeführt wird, gibt es bei Rückkehr zum Sinusrhythmus keine Anzeichen des Risikos einer (ausgeprägten) Bradykardie. Da jedoch keine ausführlichen Studiendaten verfügbar sind, sollte eine nicht dringende elektrische Kardioversion erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden.

Anwendung bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln

Die Anwendung von Ivabradin bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder solchen, die mit QT-verlängernden Arzneimitteln behandelt werden, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination notwendig erscheint, ist eine sorgfältige kardiale Überwachung erforderlich. Eine Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin kann eine QT-Verlängerung verstärken, was schwere Arrhythmien, insbesondere *Torsade de pointes*, zur Folge haben kann.

Hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen

Wird bei mit Ivabradin behandelten Herzinsuffizienzpatienten eine Änderung der Therapie vorgenommen, sollte der Blutdruck in angemessenen Abständen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

QT-verlängernde Arzneimittel

- Kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z.B. Chinidin, Disopyramid, Bepridil, Sotalol, Ibutilid, Amiodaron)
- Nicht kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z.B. Pimozid, Ziprasidon, Sertindol, Mefloquin, Halofantrin, Pentamidin, Cisaprid, intravenös applizierbares Erythromycin)

Die gleichzeitige Einnahme von kardiovaskulären und nicht kardiovaskulären QT-verlängernden Arzneimitteln mit Ivabradin sollte vermieden werden, da die QT-Verlängerung durch die Herzfrequenzsenkung verstärkt werden kann. Wenn die Kombination notwendig erscheint, ist eine sorgfältige kardiale Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika)

Eine Hypokaliämie kann das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Da Ivabradin eine Bradykardie verursachen kann, ist die daraus resultierende Kombination von Hypokaliämie und Bradykardie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von schweren Arrhythmien, insbesondere bei Patienten mit langem QT-Syndrom, unabhängig davon ob dieses erblich bedingt oder Arzneimittel-induziert ist.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Ivabradin wird ausschließlich durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein sehr schwacher Hemmstoff dieses Cytochroms. Es konnte gezeigt werden, dass Ivabradin keinen Einfluss auf den Metabolismus und die Plasmakonzentrationen anderer CYP3A4-Substrate hat (schwache, mäßige und starke Inhibitoren). CYP3A4-Hemmer und -Induktoren können mit Ivabradin interagieren und können dessen Stoffwechsel und Pharmakokinetik in klinisch signifikantem Ausmaß beeinflussen. Interaktionsstudien haben gezeigt, dass CYP3A4-Hemmer die Ivabradin-Plasmakonzentrationen erhöhen, während Induktoren sie senken. Erhöhte Ivabradin-Plasmakonzentrationen können möglicherweise von dem Risiko einer übermäßigen Bradykardie begleitet sein (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen sind kontraindiziert

Starke CYP3A4 Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolid-Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV-Protease-Hemmer (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die starken CYP3A4-Inhibitoren Ketoconazol (200 mg einmal täglich) und Josamycin (1 g zweimal täglich) bewirkten eine 7-8fach erhöhte durchschnittliche Ivabradin-Plasmaexposition.

Mäßig starke CYP3A4-Hemmer

Spezifische Interaktions-Studien bei gesunden Freiwilligen und Patienten haben gezeigt, dass die Kombination von Ivabradin mit den herzfrequenzsenkenden Wirkstoffen Diltiazem oder Verapamil zu einer Erhöhung der Ivabradin-Exposition (2-3fache Erhöhung der AUC) und einer zusätzlichen Herzfrequenzsenkung von 5 Schlägen pro Minute (bpm) führte. Die gleichzeitige Einnahme von Ivabradin mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Grapefruitsaft wurde die Ivabradin-Exposition um das 2fache erhöht. Daher sollte der Genuss von Grapefruitsaft vermieden werden.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Mäßig starke CYP3A4-Hemmer

Die gleichzeitige Einnahme von Ivabradin mit anderen mäßig starken CYP3A4-Hemmern (z.B. Fluconazol) kann bei einer Anfangsdosierung von 2,5 mg zweimal täglich und einer Ruheherzfrequenz von über 70 Schlägen pro Minute, unter Überwachung der Herzfrequenz, in Betracht gezogen werden.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, *Hypericum perforatum* [Johanniskraut]) können die Ivabradin-Exposition und Wirksamkeit herabsetzen. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln kann möglicherweise eine Anpassung der Ivabradin-Dosis erforderlich machen. Die Kombination von Ivabradin 10 mg zweimal täglich mit Johanniskraut bewirkte eine Reduktion der Ivabradin AUC um die Hälfte. Die Einnahme von Johanniskraut sollte während der Behandlung mit Ivabradin eingeschränkt werden.

Sonstige Kombinationen

Spezifische Interaktionsstudien haben keine klinisch relevante Auswirkung der folgenden Arzneimittel auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ivabradin gezeigt: Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Lansoprazol), Sildenafil, HMG CoA Reduktase-Hemmer (Simvastatin), Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Amlodipin, Lacidipin), Digoxin und Warfarin. Weiterhin zeigten sich keine klinisch relevanten Effekte von Ivabradin auf die Pharmakokinetik von Simvastatin, Amlodipin, Lacidipin, auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin und auf die Pharmakodynamik von Acetylsalicylsäure.

In pivotalen klinischen Studien der Phase III wurden folgende Arzneimittel durchgehend mit Ivabradin ohne Sicherheitsbedenken kombiniert: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Betablocker, Diuretika, Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten, kurz- und langwirksame Nitrate, HMG CoA Reduktase-Hemmer, Fibrate, Protonenpumpenhemmer, orale Antidiabetika, Acetylsalicylsäure und sonstige Thrombozyten-Aggregationshemmer.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung angemessene Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ivabradin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Diese Studien haben embryotoxische und teratogene Wirkungen aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Daher ist Ivabradin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Tierstudien zeigen, dass Ivabradin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher ist Ivabradin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen, bei denen eine Behandlung mit Ivabradin erforderlich ist, sollten abstillen und eine alternative Ernährungsmethode für ihr Kind wählen.

Fertilität

Studien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivabradin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Eine spezifische Studie zur Untersuchung eines möglichen Einflusses von Ivabradin auf die Fahrtüchtigkeit bei gesunden Freiwilligen zeigte keine Veränderung der Fahrtüchtigkeit. Nach Markteinführung von Ivabradin wurde jedoch von Fällen beeinträchtigter Verkehrstüchtigkeit aufgrund visueller Symptome berichtet. Ivabradin kann vorübergehende lichtbedingte visuelle Symptome, größtenteils Phosphene, verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Das mögliche Auftreten dieser lichtbedingten Symptome sollte beim Fahren oder Bedienen von Maschinen in Situationen, in denen plötzliche Lichtstärkenveränderungen auftreten können, speziell bei Nachtfahrten, berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Ivabradin sind lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene) (14,5 %) und Bradykardie (3,3 %). Diese sind dosisabhängig und sind auf die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels zurückzuführen.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien berichtet und sind nach folgenden Häufigkeiten geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperurikämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, im Allgemeinen während des ersten Behandlungsmonats
		Schwindel, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
	Gelegentlich*	Synkope, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene)
	Häufig	Verschwommenes Sehen
	Gelegentlich	Diplopie
		Sehstörungen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie

		AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG)
		Ventrikuläre Extrasystolen
		Vorhofflimmern
	Gelegentlich	Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG
	Sehr selten	AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades Sick-Sinus-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Häufig	Unkontrollierter Blutdruck
	Gelegentlich*	Hypotonie, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
		Verstopfung
		Diarrhoe
		Bauchschmerzen*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich*	Angioödem
		Ausschlag
	Selten*	Erythem
		Pruritus
		Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Erhöhte Kreatininwerte im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich*	Asthenie, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
		Erschöpfung, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie
	Selten*	Unwohlsein, möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie

*Die Häufigkeit wurde anhand von Daten aus klinischen Studien für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten berechnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene) wurden von 14,5 % der Patienten berichtet und als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben. Sie werden für gewöhnlich durch plötzliche Lichtstärkenveränderungen ausgelöst. Phosphene können auch als Lichtkranz um eine Lichtquelle, Bildauflösung (stroboskopische oder kaleidoskopische Effekte), farbige, helle Lichter oder Mehrfachbilder (retinale Persistenz) beschrieben werden. Der Beginn des Auftretens der Phosphene ist üblicherweise innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung, danach können sie wiederholt auftreten. Die Intensität der Phosphene wurde in der Regel als leicht bis mäßig beschrieben. Alle Phosphene verschwanden während oder nach der Behandlung, der überwiegende Teil (77,5 %) verschwand während der Behandlung. Bei weniger als 1 % der Patienten führten die Phosphene zu einer Veränderung im Alltag oder zu einem Behandlungsabbruch.

Bradykardie wurde von 3,3 % der Patienten insbesondere innerhalb der ersten 2-3 Monate nach Behandlungsbeginn berichtet. Bei 0,5 % der Patienten trat eine schwere Bradykardie mit weniger oder gleich 40 Herzschlägen pro Minute auf.

In der SIGNIFY Studie wurde Vorhofflimmern bei 5,3 % der Patienten, die Ivabradin einnahmen, beobachtet im Vergleich zu 3,8 % in der Placebo-Gruppe. In einer gepoolten Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II/III mit einer Mindestdauer von 3 Monaten, die insgesamt mehr als 40.000 Patienten einschließt, betrug die Inzidenz von Vorhofflimmern 4,86 % bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt wurden, im Vergleich zu 4,08 % in den Kontrollgruppen, entsprechend einer Hazard-Ratio von 1,26, 95 % CI [1,15-1,39].

In der SHIFT Studie traten bei Patienten während der Behandlung mit Ivabradin häufiger Episoden von erhöhtem Blutdruck (7,1 %) auf, als bei Patienten unter Placebo (6,1 %). Diese Episoden traten am häufigsten kurz nach einer Änderung der Blutdruckbehandlung auf, waren vorübergehend und beeinflussten den Behandlungseffekt von Ivabradin nicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine Überdosierung kann zu einer schweren und protrahierten Bradykardie führen (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Eine schwere Bradykardie sollte symptomatisch in einer spezialisierten Einheit behandelt werden. Im Falle einer Bradykardie mit unzureichender hämodynamischer Toleranz sollte eine symptomatische Behandlung einschließlich intravenöser betastimulierender Arzneimittel wie Isoprenalin in Betracht gezogen werden. Vorübergehend kann ein kardialer elektrischer Schrittmacher bei Bedarf verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17

Wirkmechanismus

Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des I_f -Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Die kardialen Wirkungen sind spezifisch für den Sinusknoten und haben weder Einfluss auf intra-atriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Überleitungszeiten noch auf die myokardiale Kontraktilität oder ventrikuläre Repolarisation.

Ivabradin kann auch Effekte auf den Netzhautstrom I_h haben, welcher stark dem I_f -Strom des Herzens ähnelt. Er ist beteiligt an der temporären Auflösung des visuellen Systems, indem er die Antwort der Netzhaut auf helle Lichtreize verkürzt. Unter Trigger-Bedingungen (z.B. schnelle

Lichtstärkenänderungen) ist die partielle Hemmung des I_h -Kanals durch Ivabradin Ursache der lichtbedingten Symptome, die gelegentlich bei Patienten beobachtet werden. Lichtbedingte Symptome (Phosphene) werden als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Pharmakodynamische Wirkungen

Die hauptsächliche pharmakodynamische Eigenschaft von Ivabradin beim Menschen ist eine spezifische dosisabhängige Herzfrequenzsenkung. Die Analyse der Herzfrequenzsenkung mit Dosierungen bis zu 20 mg zweimal täglich zeigt eine Tendenz zum Plateaueffekt, der zu einem reduzierten Risiko einer schweren Bradykardie unter 40 Schlägen pro Minute (bpm) führt (siehe Abschnitt 4.8).

Bei den üblichen empfohlenen Dosen wird die Herzfrequenz um ungefähr 10 Schläge pro Minute (bpm) in Ruhe und unter Belastung gesenkt. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Ivabradin hat keinen Einfluss auf die intrakardiale Erregungsleitung, die Kontraktilität (keine negativ inotrope Wirkung) oder ventrikuläre Repolarisation:

- In klinischen elektrophysiologischen Studien hatte Ivabradin keine Effekte auf atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Erregungsleitungszeiten oder korrigierte QT-Intervalle;
- Bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektions-Fraktion (LVEF) zwischen 30 und 45 %) hatte Ivabradin keinen schädlichen Einfluss auf die LVEF.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin wurde in fünf doppelblinden, randomisierten Studien (drei Studien im Vergleich zu Placebo und eine jeweils im Vergleich zu Atenolol und Amlodipin) untersucht. An diesen Studien nahmen insgesamt 4 111 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris teil, davon erhielten 2 617 Ivabradin.

Die Wirksamkeit von Ivabradin 5 mg zweimal täglich wurde bei allen Belastungstest-Parametern innerhalb von 3 – 4 Wochen Behandlungszeit gezeigt. Diese Wirksamkeit wurde mit 7,5 mg zweimal täglich bestätigt. Insbesondere wurde der zusätzliche Effekt von mehr als 5 mg zweimal täglich in einer Referenz-kontrollierten Studie im Vergleich zu Atenolol festgestellt: Die Gesamt-Belastungsdauer gemessen vor der nächsten Tabletteneinnahme wurde nach einem Monat Behandlung mit 5 mg zweimal täglich um ungefähr 1 Minute erhöht und weiterhin um nahezu 25 Sekunden verbessert nach einem zusätzlichen 3-Monats-Zeitraum mit Dosiserhöhung auf 7,5 mg zweimal täglich. In dieser Studie wurde der antianginöse und antiischämische Nutzen von Ivabradin bei Patienten mit 65 Jahren und älter bestätigt. Die Wirksamkeit von 5 und 7,5 mg zweimal täglich war konsistent in allen Studien bei allen Belastungstest-Parametern (gesamte Belastungsdauer, Zeit bis zu limitierender Angina, Zeit bis zum Beginn der Angina und Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung) und wurde von einer Verminderung der Angina-pectoris-Anfälle um ungefähr 70 % begleitet. Die zweimal tägliche Gabe von Ivabradin ergab eine durchgängige Wirksamkeit über 24 Stunden.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 889 Patienten zeigte Ivabradin bei zusätzlicher Gabe zu einmal täglich Atenolol 50 mg zusätzliche Wirksamkeit bei allen Belastungstestparametern zum Zeitpunkt der Talspiegelkonzentration (12 Stunden nach der Einnahme).

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 725 Patienten zeigte Ivabradin keine zusätzliche Wirksamkeit in Kombination mit Amlodipin 10 mg einmal täglich zum Zeitpunkt des Wirkminimums (trough, 12 Stunden nach oraler Einnahme), jedoch wurde zum Zeitpunkt des Wirkmaximums (peak, 3-4 Stunden nach oraler Einnahme) eine zusätzliche Wirksamkeit belegt.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 1 277 Patienten zeigte Ivabradin in Kombination mit Amlodipin 5 mg einmal täglich oder Nifedipin GITS 30 mg einmal täglich eine statistisch signifikante zusätzliche Wirksamkeit bezüglich des Ansprechens auf die Behandlung zum

Zeitpunkt des Wirkminimums (trough, 12 Stunden nach oraler Ivabradin-Einnahme) über einen 6-wöchigen Behandlungszeitraum (Odds ratio = 1,3, 95% CI [1,0-1,7]; $p=0,012$). Ein Ansprechen auf die Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 3 Angina pectoris-Anfälle pro Woche und/oder eine Verlängerung der Zeit bis zur 1 mm ST-Streckensenkung um mindestens 60 Sekunden während eines Laufband-Belastungstests. Ivabradin zeigte keine zusätzliche Wirksamkeit auf sekundäre Endpunkte von Belastungstestparametern zum Zeitpunkt des Wirkminimums. Jedoch wurde zum Zeitpunkt des Wirkmaximums (peak, 3-4 Stunden nach oraler Ivabradin-Einnahme) eine zusätzliche Wirksamkeit gezeigt.

Die Wirksamkeit von Ivabradin hielt durchwegs während der 3- oder 4-monatigen Behandlungsperioden in den Wirksamkeitsstudien an. Es gab keinen Hinweis auf eine pharmakologische Toleranzentwicklung (Wirkverlust) während der Behandlung oder auf ein sog. Rebound-Phänomen bei abruptem Absetzen der Therapie. Die antianginösen und antiischämischen Wirkungen von Ivabradin standen in Zusammenhang mit den dosisabhängigen Herzfrequenzsenkungen und einer signifikanten Senkung des „rate pressure product“ (Herzfrequenz x systolischer Blutdruck) in Ruhe und unter Belastung. Die Auswirkungen auf den Blutdruck und den peripheren Gefäßwiderstand waren gering und klinisch nicht signifikant.

Eine dauerhafte Reduktion der Herzfrequenz wurde bei Ivabradin-Patienten bestätigt, die mindestens ein Jahr lang behandelt wurden ($n = 713$). Es wurde keine Auswirkung auf den Glucose- oder Lipid-Metabolismus beobachtet.

Die antianginöse und antiischämische Wirksamkeit von Ivabradin wurde bei Diabetikern ($n = 457$) mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil beibehalten wie im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Eine große Morbiditäts-Mortalitäts-Studie, BEAUTIFUL, wurde an 10 917 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und linksventrikulärer Dysfunktion ($LVEF < 40\%$) zusätzlich zu optimaler Basistherapie durchgeführt, wobei 86,9 % der Patienten Betablocker erhielten. Primäres Studienziel war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Hospitalisierung wegen neu auftretender oder sich verschlechternder Herzinsuffizienz.

Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Ivabradin-Gruppe gegenüber Placebo im primären kombinierten Endpunkt (Relatives Risiko Ivabradin: Placebo 1,00, $p=0,945$).

In einer *post hoc* definierten Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris zum Zeitpunkt der Randomisierung ($n = 1 507$) wurde kein Sicherheitssignal hinsichtlich kardiovaskulärem Tod, Hospitalisierung wegen akuten Myokardinfarktes oder Herzinsuffizienz identifiziert (Ivabradin 12,0 % versus Placebo 15,5 %, $p=0,05$).

Eine große Morbiditäts-Mortalitäts-Studie, SIGNIFY, wurde bei 19 102 Patienten mit koronarer Herzerkrankung und ohne klinische Herzinsuffizienz ($LVEF > 40\%$) zusätzlich zu einer optimalen Basistherapie durchgeführt. Es wurde ein Therapieschema, das höher als die zugelassene Dosierung war, gewählt: Startdosis 7,5 mg zweimal täglich (5 mg zweimal täglich bei einem Alter ≥ 75 Jahre) und Auftitration auf 10 mg zweimal täglich. Das Hauptwirksamkeitskriterium war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichem Herzinfarkt. Die Studie zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des primären zusammengesetzten Endpunktes (PCE) in der Ivabradin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,08, $p=0,197$). Bradykardie wurde bei 17,9 % der Patienten in der Ivabradin-Gruppe (2,1 % in der Placebo-Gruppe) berichtet. 7,1 % der Patienten erhielten während der Studie Verapamil, Diltiazem oder starke CYP3A4-Inhibitoren. Es wurde ein kleiner, statistisch signifikanter Anstieg des PCE in einer vorab festgelegten Subgruppe von Patienten mit Angina pectoris beobachtet, die zu Behandlungsbeginn in CCS-Grad II oder höher waren ($n = 12 049$) (jährliche Inzidenzrate 3,4 % versus 2,9 %, relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,18, $p=0,018$), jedoch nicht in der Subgruppe der Gesamtpopulation von Angina-Patienten mit CCS-Grad $\geq I$ ($n = 14 286$) (relatives Risiko Ivabradin/Placebo 1,11, $p=0,110$).

Diese Ergebnisse sind nicht vollständig auf die in der Studie verwendete höhere Dosierung zurückzuführen, die über der zugelassenen Dosierung liegt.

Die SHIFT Studie war eine große multi-zentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 6 505 Erwachsenen mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz (≥ 4 Wochen), NYHA-Klasse II bis IV, mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung (LVEF ≤ 35 %) und einer Ruhe-Herzfrequenz von ≥ 70 bpm.

Die Patienten erhielten Standardtherapie, inklusive Betablocker (89 %), ACE-Hemmer und/ oder Angiotensin-II-Antagonisten (91 %), Diuretika (83 %), und Aldosteron-Antagonisten (60 %). In der Ivabradin-Gruppe wurden 67 % der Patienten mit 7,5 mg zweimal täglich behandelt. Die mediane Follow-up Zeit betrug 22,9 Monate. Die durchschnittliche Herzfrequenzreduktion unter Ivabradin betrug 15 bpm bei einem Ausgangswert von 80 bpm. Der Unterschied der Herzfrequenz zwischen der Ivabradin- und Placebogruppe betrug 10,8 bpm nach 28 Tagen, 9,1 bpm nach 12 Monaten und 8,3 bpm nach 24 Monaten.

Die Studie zeigte eine klinisch und statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 18 % im primären kombinierten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Hazard ratio: 0,82, 95 % CI [0,75; 0,90] – $p < 0,0001$), bereits ersichtlich innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung. Die absolute Risikoreduktion betrug 4,2 %. Die Ergebnisse des primären Endpunkts sind hauptsächlich auf die Endpunkte bezüglich Herzinsuffizienz, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (absolute Risikoreduktion von 4,7 %) und Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz (absolute Risikoreduktion von 1,1 %) zurückzuführen.

Behandlungseffekt auf den primären kombinierten Endpunkt, seine Komponenten und die sekundären Endpunkte

	Ivabradin (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [95 % CI]	p-Wert
Primärer, kombinierter Endpunkt	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	< 0,0001
bestehend aus:				
- kardiovaskulärer Tod	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	< 0,0001
Andere sekundäre Endpunkte:				
- Gesamtmortalität	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Tod aufgrund von Herzinsuffizienz	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalisierung aus jeglichen Gründen	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

Die Reduktion des primären Endpunktes wurde unabhängig vom Geschlecht, der NYHA-Klasse, ischämischer oder nicht-ischämischer Herzinsuffizienz, der Ätiologie und unabhängig von einer Vorgeschichte von Diabetes oder Bluthochdruck beobachtet.

In der Subgruppe der Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 bpm ($n = 4150$) wurde eine höhere Risikoreduktion für den primären kombinierten Endpunkt von 24 % (Hazard ratio: 0,76, 95 % CI [0,68; 0,85] – $p < 0,0001$) und für andere sekundäre Endpunkte, inklusive Gesamtmortalität (Hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,72; 0,96] – $p = 0,0109$) und kardiovaskulärer Tod (Hazard ratio: 0,83, 95 % CI [0,71; 0,97] – $p = 0,0166$), beobachtet. In dieser Subgruppe von Patienten war das Sicherheitsprofil von Ivabradin mit dem der Gesamtpopulation vergleichbar.

Ein signifikanter Effekt auf den primären kombinierten Endpunkt wurde in der Gesamtgruppe der Patienten mit Betablocker-Therapie beobachtet (Hazard ratio: 0,85, 95 % CI [0,76; 0,94]).

Bei der Subgruppe der Patienten mit einer Herzfrequenz ≥ 75 bpm und der empfohlenen Betablocker-Zieldosis wurde kein statistisch signifikanter Nutzen bezüglich des primären kombinierten Endpunkts

(Hazard ratio: 0,97, 95 % CI [0,74;1,28]) und der anderen sekundären Endpunkte, einschließlich Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Hazard ratio: 0,79, 95 % CI [0,56; 1,10]) oder Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz (Hazard ratio: 0,69, 95 % CI [0,31; 1,53]), beobachtet.

Bei Studienende war die NYHA-Klasse bei 887 (28 %) der Ivabradin-Patienten versus 776 (24 %) der Placebo-Patienten ($p=0,001$) signifikant verbessert.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 97 Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris, die 3 Jahre mit Ivabradin behandelt wurden, zeigten spezifische ophthalmologische Untersuchungen, mit dem Ziel die Funktion des Zapfen- und Stäbchensystems und des aufsteigenden visuellen Signalwegs zu dokumentieren (u.a. Elektroretinogramm, statische und kinetische Perimetrie, Farbsehvermögen, Sehschärfe), keine retinale Toxizität.

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde bei 116 Kindern und Jugendlichen (17 von ihnen waren 6 - < 12 Monate alt, 36 waren 1 - < 3 Jahre alt und 63 waren 3 - < 18 Jahre alt) mit chronischer Herzinsuffizienz und dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zusätzlich zu einer optimalen Basistherapie durchgeführt. 74 Patienten erhielten Ivabradin (Verhältnis 2:1).

Die Startdosis war 0,02 mg/kg zweimal täglich in der Alterssubgruppe der Patienten von 6 - < 12 Monaten, 0,05 mg/kg zweimal täglich bei den 1 - < 3-jährigen und 3 - < 18-jährigen < 40 kg, sowie 2,5 mg/kg zweimal täglich bei den 3 - < 18-jährigen ≥ 40 kg. Die Dosis wurde in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen unter Berücksichtigung der Maximaldosen von 0,2 mg/kg zweimal täglich, 0,3 mg/kg zweimal täglich bzw. 15 mg zweimal täglich angepasst. In dieser Studie wurde Ivabradin als flüssige orale Formulierung oder als Tablette zweimal täglich gegeben. Es besteht kein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen den beiden Formulierungen, was in einer offenen randomisierten, 2-periodischen Cross-over-Studie an 24 erwachsenen und gesunden Freiwilligen gezeigt wurde.

Bei 69,9 % der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wurde während der Titrationsperiode von 2 bis 8 Wochen eine Herzfrequenzreduktion von 20 %, ohne Auftreten einer Bradykardie, erreicht im Vergleich zu 12,2 % in der Placebo-Gruppe (odds ratio: $E=17,24$, 95 % CI [5,91; 50,30]).

Die mittleren Ivabradin-Dosen, die zu einer 20 %igen Herzfrequenzreduktion führten, waren $0,13 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg zweimal täglich und $4,1 \pm 2,2$ mg zweimal täglich in der Alterssubgruppe der 1 - < 3-jährigen, 3 - < 18-jährigen < 40 kg bzw. der 3 - < 18-jährigen ≥ 40 kg.

Die mittlere LVEF stieg von 31,8 % auf 45,3 % im 12. Monat in der Ivabradin-Gruppe versus 35,4 % auf 42,3 % in der Placebo-Gruppe an. Die NYHA Klasse wurde bei 37,7 % der Ivabradin-Patienten versus 25,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe verbessert. Diese Verbesserungen waren statistisch nicht signifikant.

Das Sicherheitsprofil über ein Jahr war ähnlich dem, welches bei erwachsenen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben wurde.

Die Langzeiteffekte von Ivabradin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung sowie die Langzeit-Wirksamkeit der Therapie mit Ivabradin in der Kindheit zur Reduzierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Procoralan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Angina pectoris gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Procoralan eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen bei Kindern im Alter von 0 bis < 6 Monaten für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Unter physiologischen Bedingungen wird Ivabradin schnell aus den Tabletten freigesetzt und ist hoch wasserlöslich ($> 10 \text{ mg/ml}$). Ivabradin ist das S-Enantiomer ohne Biokonversion, wie *in vivo* gezeigt wurde. Das N-demethylierte Derivat von Ivabradin wurde als aktiver Hauptmetabolit beim Menschen identifiziert.

Resorption und Bioverfügbarkeit

Ivabradin wird schnell und fast vollständig nach oraler Einnahme resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel ist nach ca. 1 Stunde bei nüchternem Zustand erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtabletten liegt aufgrund des First-Pass-Effekts im Darm und in der Leber bei ca. 40 %. Durch Nahrung wurde die Resorption um ca. 1 Std. verzögert und die Plasmaexposition um 20 – 30 % erhöht. Es wird empfohlen, die Tabletten während des Essens einzunehmen, um intra-individuelle Unterschiede in der Exposition zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Ivabradin wird zu ca. 70 % an Plasmaprotein gebunden und hat ein Verteilungsvolumen bei Patienten im „Steady-State“ von ca. 100 l. Die maximale Plasmakonzentration nach einer chronischen Einnahme der empfohlenen Dosis von 5 mg zweimal täglich ist 22 ng/ml (CV = 29 %). Die durchschnittliche Plasmakonzentration beträgt im „Steady-State“ 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformation

Ivabradin wird weitgehend in der Leber und im Darm durch ausschließliche Oxidation über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert. Der aktive Hauptmetabolit ist das N-demethylierte Derivat (S18982) mit einer Exposition von ca. 40 % bezogen auf die Ausgangssubstanz. Der Metabolismus dieses aktiven Metaboliten erfolgt ebenso über CYP3A4. Ivabradin hat eine geringe Affinität zu CYP3A4 und zeigt keine klinisch relevante CYP3A4-Induktion oder -Hemmung. Daher ist eine Veränderung des CYP3A4-Substrat-Metabolismus oder der Plasmakonzentrationen unwahrscheinlich. Umgekehrt können starke Hemmer und Induktoren die Ivabradin Plasmakonzentrationen erheblich beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Ivabradin wird mit einer Haupt-Halbwertszeit von 2 Stunden (70-75 % der AUC) im Plasma und einer effektiven Halbwertszeit von 11 Stunden eliminiert. Die gesamte Clearance beträgt ca. 400 ml/min und die renale Clearance ca. 70 ml/min. Die Ausscheidung von Metaboliten erfolgt in gleichem Maße über Faeces und Urin. Ca. 4 % einer oralen Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden.

Linearität / Nicht-Linearität

Die Kinetik von Ivabradin ist innerhalb eines oralen Dosisbereiches von 0,5 – 24 mg linear.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es sind zwischen älteren (≥ 65 Jahre) oder sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) und der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 4.2) keine pharmakokinetischen Unterschiede (AUC und $C_{\max}$) beobachtet worden.

Nierenfunktionsstörung

Die Auswirkung einer Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance zwischen 15 und 60 ml/min) auf die Pharmakokinetik von Ivabradin ist minimal, in Bezug auf den geringen Beitrag der renalen Clearance (ca. 20 %) zur kompletten Elimination sowohl von Ivabradin als auch dessen Hauptmetaboliten S18982 (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation bis zu 7), war die ungebundene AUC von Ivabradin und des aktiven Hauptmetaboliten um etwa 20 % höher als bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Es stehen nicht ausreichend Daten zur Verfügung, um Rückschlüsse bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu ziehen. Es stehen keine Daten zur Verfügung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ivabradin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz im Alter zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren ähnelt der Pharmakokinetik, welche bei Erwachsenen beschrieben wird, wenn ein Titrationsschema ausgehend von Alter und Gewicht angewendet wird.

Pharmakokinetische / pharmakodynamische (PK/PD) Zusammenhänge

Analysen des Zusammenhanges zwischen PK/PD haben gezeigt, dass die Herzfrequenzsenkung nahezu linear zur steigenden Ivabradin- und S18982-Plasmakonzentration bei Dosen von bis zu 15-20 mg zweimal täglich ist. Bei höheren Dosen ist die Herzfrequenzsenkung nicht mehr proportional zu den Ivabradin-Plasmakonzentrationen und scheint ein Plateau zu erreichen. Hohe Expositionen von Ivabradin, die im Zusammenhang mit einer Ivabradin-Gabe in Kombination mit starken CYP3A4-Hemmern auftreten können, können zu einer übermäßigen Herzfrequenzsenkung führen, wohingegen dieses Risiko mit mäßigen CYP3A4-Hemmern geringer ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5). Die PK/PD-Beziehung von Ivabradin bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Herzinsuffizienz im Alter zwischen 6 Monaten und < 18 Jahren ist ähnlich zu der PK/PD-Beziehung, die bei Erwachsenen beschrieben wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Effekte von Ivabradin auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten. Bei der Behandlung von trächtigen Tieren während der Organogenese mit Expositionswerten, die der therapeutischen Dosis weitgehend entsprachen, gab es ein erhöhtes Auftreten von Foeten mit Herzfehlern bei der Ratte und eine geringe Anzahl von Foeten mit Ectrodactylie beim Kaninchen.

Bei Hunden, die ein Jahr lang Ivabradin erhielten (Dosierungen von 2, 7 oder 24 mg/kg/Tag), wurden reversible Veränderungen der Netzhautfunktion beobachtet, die aber nicht zu einer Schädigung der okulären Strukturen führten. Diese Daten entsprechen der pharmakologischen Wirkung von Ivabradin, welches mit Hyperpolarisations-aktivierten I_h -Strömen in der Netzhaut interagiert, die weitgehende Homologie zum Herzschrittmacherstrom I_f zeigen.

Sonstige Langzeitstudien mit wiederholter Gabe und zur Karzinogenität zeigten keine klinisch relevanten Veränderungen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt von Ivabradin wurde in Übereinstimmung mit der europäischen ERA-Richtlinie durchgeführt.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist die Abwesenheit eines Risikos für die Umwelt durch Ivabradin und Ivabradin stellt keine Gefahr für die Umwelt dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E 470 B)
Maisstärke
Maltodextrin
hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Tablettenfilm

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (6000)
Glycerol (E 422)
Magnesiumstearat (E 470 B)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackungen in Faltschachteln aus Karton verpackt.

Packungsgrößen

Kalenderpackungen mit 14, 28, 56, 84, 98, 100 oder 112 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Procoralan 5 mg Filmtabletten

EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg Filmtabletten

EU/1/05/316/008-014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.10.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.08.2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.