

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivabradine AB 5 mg filmomhulde tabletten
Ivabradine AB 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat ivabradine hydrochloride wat overeenkomt met 5 mg ivabradine.
Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat (51,61 mg).

Een filmomhulde tablet bevat ivabradine hydrochloride wat overeenkomt met 7,5 mg ivabradine.
Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat (77,42 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ivabradine AB 5 mg is een lichtoranje, capsulevormige (8,4 mm x 3,4 mm), biconvexe filmomhulde tablet met op één kant een breukstreep.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ivabradine AB 7,5 mg is een lichtoranje, ronde (7,1 mm x 3,8 mm), biconvexe filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris

Ivabradine is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris bij volwassenen met coronaire hartziekte die een normaal sinusritme hebben en een hartfrequentie ≥ 70 spm.

Ivabradine is geïndiceerd:

- bij volwassenen die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor bètablokkers.
- of in combinatie met bètablokkers bij patiënten die met een optimale bètablokkerdosis onvoldoende onder controle zijn.

Behandeling van chronisch hartfalen

Ivabradine is geïndiceerd voor gebruik bij chronisch hartfalen NYHA-klasse II tot IV met systolische disfunctie, bij patiënten in sinusritme en bij wie de hartfrequentie ≥ 75 spm is, in combinatie met standaardbehandeling, inclusief behandeling met bètablokkers, of wanneer behandeling met bètablokkers is gecontra-indiceerd of niet wordt getolereerd (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de verschillende doseringen zijn filmomhulde tabletten met 5 mg en 7,5 mg ivabradine verkrijgbaar.

Symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris

Het wordt aanbevolen om de beslissing om de behandeling te starten of om de dosis te titreren, te nemen in aanwezigheid van voorzieningen voor het serieel meten van de hartfrequentie, voor het opnemen van het ecg

of voor ambulante 24-uurs monitoring.

De startdosis ivabradine mag niet hoger zijn dan 5 mg tweemaal daags bij patiënten jonger dan 75 jaar. Na drie tot vier weken behandeling, als de patiënt nog steeds symptomen vertoont, als de initiële dosis goed wordt verdragen en als de hartfrequentie in rust boven 60 spm blijft, kan de dosering worden verhoogd naar de volgende hogere dosis bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg gebruiken. De onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 7,5 mg tweemaal daags.

Als er geen verbetering optreedt in de symptomen van angina binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling, moet de behandeling met ivabradine worden gestaakt.

Bovendien moet staken van de behandeling worden overwogen als er slechts een beperkte symptomatische respons optreedt en wanneer er geen klinisch relevante afname van de hartfrequentie in rust optreedt binnen drie maanden.

Als tijdens de behandeling de hartfrequentie daalt tot onder 50 slagen per minuut (spm) in rust of als de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, moet de dosis naar beneden worden getitreerd inclusief de laagste dosis van 2,5 mg tweemaal daags (een halve 5 mg tablet tweemaal daags). Na vermindering van de dosis moet de hartfrequentie worden gemonitord (zie rubriek 4.4). De behandeling moet worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 spm blijft of als de symptomen van bradycardie voortduren ondanks de vermindering van de dosis.

Behandeling van chronisch hartfalen

De behandeling moet alleen worden geïnitieerd bij een patiënt met stabiel hartfalen. Het is raadzaam dat de behandelende arts ervaring heeft met de behandeling van chronisch hartfalen.

De gebruikelijke aanbevolen startdosis ivabradine is tweemaal daags 5 mg. Na een behandelingsduur van twee weken kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 7,5 mg wanneer de hartfrequentie in rust aanhoudend boven de 60 spm is of worden verlaagd tot tweemaal daags 2,5 mg (tweemaal daags een halve tablet van 5 mg) wanneer de hartfrequentie in rust aanhoudend onder de 50 spm is of bij symptomen in verband met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie. Wanneer de hartfrequentie tussen de 50 en 60 spm is, moet de dosis van tweemaal daags 5 mg worden gehandhaafd.

Wanneer tijdens de behandeling de hartfrequentie aanhoudend daalt tot onder de 50 slagen per minuut (spm) in rust of als de patiënt symptomen in verband met bradycardie ondervindt, moet de dosis tot de volgende lagere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 7,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen. Wanneer de hartfrequentie aanhoudend stijgt tot boven de 60 slagen per minuut in rust, kan de dosis tot de volgende hogere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen.

De behandeling moet worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 spm blijft of als de symptomen van bradycardie aanhouden (zie rubriek 4.4).

Speciale populatie

Ouderen

Bij patiënten van 75 jaar of ouder moet, indien noodzakelijk, voordat men titreert naar hogere doseringen een lagere startdosis worden overwogen (2,5 mg tweemaal daags, d.w.z. een halve 5 mg tablet tweemaal daags).

Verstoorde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie en creatinineklaring boven 15 ml/min (zie rubriek 5.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met creatinineklaring onder 15 ml/min. Ivabradine moet daarom voorzichtig gebruikt worden bij deze populatie.

Verstoorde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ivabradine bij patiënten met een matige verstoorde leverfunctie. Ivabradine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, omdat dit niet is onderzocht bij deze populatie en een grote toename van systemische blootstelling wordt verwacht (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivabradine bij de behandeling van chronisch hartfalen bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Tabletten moeten tweemaal daags oraal worden ingenomen, d.w.z. één keer 's ochtends en één keer 's avonds tijdens de maaltijd (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hartfrequentie in rust lager dan 70 slagen per minuut vóór de behandeling
- Cardiogene shock
- Acut myocardinfarct
- Ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Sick sinus syndroom
- Sino-atriaal blok
- Instabiel of acut hartfalen
- Pacemakerafhankelijkheid (hartfrequentie uitsluitend bepaald door de pacemaker)
- Instabiele angina
- 3^e graads AV-blok
- Combinatie met sterke cytochroom P450 3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine *oraal*, josamycine, telitromycine), hiv-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon (zie rubrieken 4.5 en 5.2)
- Combinatie met verapamil of diltiazem welke matige CYP3A4-remmers zijn die de hartfrequentie kunnen doen afnemen (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en niet de juiste anticonceptie maatregelen gebruiken (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Ontbreken van gunstig effect op de klinische resultaten bij patiënten met symptomatische chronische stabiele angina pectoris

Ivabradine is uitsluitend geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris omdat ivabradine geen gunstig effect heeft op cardiovasculaire resultaten (bv. myocardinfarct of cardiovasculair overlijden) (zie rubriek 5.1).

Meting van de hartfrequentie

Gezien het feit dat de hartfrequentie aanzienlijk kan fluctueren in de tijd, moet seriële meting van deze

frequentie, opname van het ecg of ambulante 24-uurs monitoring worden overwogen bij het vaststellen van de hartfrequentie in rust voorafgaand aan het starten van de behandeling met ivabradine en bij patiënten die reeds behandeld worden met ivabradine maar bij wie dosistitratie wordt overwogen. Dit is eveneens van toepassing op patiënten met een lage hartfrequentie, in het bijzonder wanneer de hartfrequentie daalt tot beneden 50 spm, of na een vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2).

Cardiale aritmie

Ivabradine is niet werkzaam bij het behandelen of voorkomen van cardiale aritmieën en raakt zijn werkzaamheid waarschijnlijk kwijt als zich een tachyarritmie voordoet (bv. ventriculaire of supraventriculaire tachycardie). Ivabradine wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met atriumfibrilleren of andere cardiale aritmieën die de functie van de sinusknop verstoren.

Bij patiënten die worden behandeld met ivabradine is er sprake van een toegenomen risico op atriumfibrilleren (zie rubriek 4.8). Atriumfibrilleren treedt vaker op bij patiënten die tegelijkertijd amiodaron of sterke klasse-I anti-arritmica gebruiken. Geadviseerd wordt patiënten die met ivabradine worden behandeld regelmatig klinisch te controleren op het voorkomen van atriumfibrilleren (langdurig of paroxysmaal). Indien klinisch geïndiceerd hoort hier ook ecg-registratie bij (bv. bij verslechtering van angina pectoris, palpitaties, onregelmatige polsslagen).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van atriumfibrilleren en moeten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen.

Wanneer atriumfibrilleren zich voordoet gedurende de behandeling, moet de verhouding tussen voordelen en risico's van het voortzetten van de behandeling met ivabradine zorgvuldig worden heroverwogen.

Patiënten met chronisch hartfalen met intraventriculaire geleidingsstoornissen (linkerbundeltakblok, rechterbundeltakblok) en ventriculaire dissynchronie moeten nauwlettend worden gemonitord.

Gebruik bij patiënten met een 2^e graads AV-blok

Ivabradine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een 2^e graads AV-blok.

Gebruik bij patiënten met een lage hartfrequentie

Ivabradine mag niet geïnitieerd worden bij patiënten met een rusthartfrequentie die voor behandeling lager is dan 70 slagen per minuut (zie rubriek 4.3).

Als tijdens de behandeling de rusthartfrequentie aanhoudend daalt tot onder 50 spm of als de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, moet de dosis naar beneden worden getitreerd of moet de behandeling worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 spm blijft of als de symptomen van bradycardie aanhouden (zie rubriek 4.2).

Combinatie met calciumkanaalblockers

Gelijktijdig gebruik van ivabradine met calciumkanaalblockers die de hartfrequentie verlagen zoals verapamil of diltiazem is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Er zijn geen veiligheidsproblemen gemeld met betrekking tot de combinatie van ivabradine met nitraten en dihydropyridine calciumkanaalblockers zoals amlodipine. Extra werkzaamheid van ivabradine in combinatie met dihydropyridine calciumkanaalblockers is niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Chronisch hartfalen

Hartfalen moet stabiel zijn alvorens behandeling met ivabradine te overwegen. Als gevolg van de beperkte hoeveelheid informatie bij deze populatie is voorzichtigheid geboden met het gebruik van ivabradine bij patiënten met hartfalen met NYHA functionele classificatie IV.

Beroerte

Het gebruik van ivabradine wordt niet aanbevolen onmiddellijk na een beroerte omdat er geen gegevens

beschikbaar zijn over deze situaties.

Gezichtsfunctie

Ivabradine heeft invloed op de functie van de retina (zie rubriek 5.1). Tot op heden is er geen bewijs van een toxische werking van ivabradine op de retina, maar de gevolgen voor de functie van de retina van behandeling met ivabradine op lange termijn langer dan één jaar zijn momenteel nog niet bekend. Staken van de behandeling moet worden overwogen als er een onverwachte verslechtering in de gezichtsfunctie optreedt. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met retinitis pigmentosa.

Voorzorgen bij gebruik

Patiënten met hypotensie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten met lichte tot matige hypotensie, daarom moet ivabradine bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt. Ivabradine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg) (zie rubriek 4.3).

Atriumfibrilleren - Cardiale aritmieën

Er zijn geen aanwijzingen van een risico op (bovenmatige) bradycardie bij terugkeer naar sinusritme als wordt gestart met farmacologische cardioversie bij met ivabradine behandelde patiënten. Door het ontbreken van uitgebreide gegevens moet niet-dringende DC-cardioversie echter worden overwogen 24 uur na de laatste dosis ivabradine.

Gebruik bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of patiënten die behandeld worden met QT-verlengende geneesmiddelen

Het gebruik van ivabradine bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of bij patiënten die worden behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen moet vermeden worden (zie rubriek 4.5). Als de combinatie noodzakelijk blijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist.

Hartfrequentiereductie, zoals veroorzaakt door ivabradine, kan QT-verlenging verergeren, wat ernstige aritmieën kan veroorzaken, in het bijzonder *torsade de pointes*.

Patiënten met hypertensie die aanpassingen van bloeddrukbehandeling nodig hebben

In het SHIFT-onderzoek hebben meer patiënten episodes met verhoogde bloeddruk ondervonden tijdens de behandeling met ivabradine (7,1%) in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo (6,1%). Deze episodes deden zich het vaakst voor kort nadat de bloeddrukbehandeling werd aangepast, waren van voorbijgaande aard en waren niet van invloed op het behandelingseffect van ivabradine. Wanneer behandelingsaanpassingen worden aangebracht bij patiënten met chronisch hartfalen die worden behandeld met ivabradine, moet de bloeddruk met een geschikt interval worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Omdat de tabletten lactose bevatten, mogen patiënten met de zeldzame aangeboren afwijkingen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

QT-verlengende geneesmiddelen

- Cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen (bv. kinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodaron).
- Niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen (bv. pimozide, ziprasidon, sertindol, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, intraveneuze erytromycine).

Het gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen met ivabradine moet worden vermeden omdat QT-verlenging kan worden verergerd door de verlaging van de

hartfrequentie. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Kaliumverlagende diuretica (thiazidediuretica en lisdiuretica): hypokaliëmie kan het risico van aritmie vergroten. Omdat ivabradine bradycardie kan veroorzaken, is de resulterende combinatie van hypokaliëmie en bradycardie een predisponerende factor voor het optreden van ernstige aritmieën, vooral bij patiënten met het lange-QT-syndroom, ongeacht of dit is aangeboren of stofgeïnduceerd.

Farmacokinetische interacties

Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradine wordt uitsluitend gemetaboliseerd door CYP3A4 en het is een zeer zwakke remmer van dit cytochroom. Het is gebleken dat ivabradine niet van invloed was op het metabolisme en de plasmaconcentraties van andere CYP3A4-substraten (lichte, matige en sterke remmers). CYP3A4-remmers en -inductoren neigen tot interactie met ivabradine en beïnvloeden diens metabolisme en farmacokinetiek in een klinisch significante mate. Onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben aangetoond dat CYP3A4-remmers concentraties van ivabradine-plasma verhogen, terwijl inductoren deze verlagen. Verhoogde plasmaconcentraties van ivabradine kunnen geassocieerd worden met het risico van excessieve bradycardie (zie rubriek 4.4).

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

Het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine *oraal*, josamycine, telitromycine), hiv-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De krachtige CYP3A4-remmers ketoconazol (200 mg eenmaal daags) en josamycine (1 g tweemaal daags) verhoogden de gemiddelde plasmablootstelling van ivabradine met factor 7 tot 8.

Matige CYP3A4-remmers: specifieke interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers en patiënten hebben aangetoond dat de combinatie van ivabradine met de hartfrequentieverlagende middelen diltiazem of verapamil resulteerde in een toename van blootstelling aan ivabradine (2 tot 3-voudige toename in AUC) en een extra verlaging van de hartfrequentie van 5 spm. Gelijktijdig gebruik van ivabradine met deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Pompelmoessap: blootstelling aan ivabradine werd met factor 2 verhoogd na het gelijktijdige gebruik van pompelmoessap. Daarom moet het nuttigen van pompelmoessap worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

- Matige CYP3A4-remmers: het gelijktijdige gebruik van ivabradine met andere matige CYP3A4-remmers (bv. fluconazol) kan worden overwogen bij een startdosis van 2,5 mg tweemaal daags als de hartfrequentie in rust hoger is dan 70 spm en met monitoring van de hartfrequentie.
- CYP3A4-inductoren CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, barbituraten, fenytoïne, *Hypericum perforatum* [sint-janskruid]) kunnen de blootstelling aan en werking van ivabradine verminderen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducerende geneesmiddelen kan een aanpassing vereisen van de dosis ivabradine. De combinatie van ivabradine 10 mg tweemaal daags met sint-janskruid bleek de AUC van ivabradine met de helft te verminderen. De inname van sint-janskruid tijdens de behandeling met ivabradine moet beperkt worden.

Ander gelijktijdig gebruik

Specifieke onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben geen klinisch significant effect aangetoond van de volgende geneesmiddelen op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van ivabradine: protonpompremmers (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA-reductaseremmers (simvastatine), dihydropyridine calciumkanaalblockers (amlodipine, lacidipine), digoxine en warfarine. Bovendien was er geen klinisch significant effect van ivabradine op de farmacokinetiek van simvastatine, amlodipine,

lacidipine, op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine en op de farmacodynamiek van aspirine.

In centrale fase III klinische onderzoeken werden de volgende geneesmiddelen routinematig gecombineerd met ivabradine zonder dat dit problemen opleverde voor de veiligheid: angiotensineconverteerend-enzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers, diuretica, antialdosteronmiddelen, kort- en langwerkende nitraten, HMG CoA-reductaseremmers, fibraten, protonpompremmers, orale antidiabetica, aspirine en andere antiaggregantia.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten de juiste anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. Deze studies hebben embryotoxische en teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Ivabradine is daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Onderzoeken bij dieren tonen aan dat ivabradine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Ivabradine is daarom gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die behandeling met ivabradine nodig hebben, moeten stoppen met het geven van borstvoeding en hun kind op een andere manier voeden.

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij ratten heeft geen invloed aangetoond op de vruchtbaarheid van mannetjes- en vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Een specifiek onderzoek om de mogelijke invloed van ivabradine te beoordelen op rijvaardigheid is uitgevoerd met gezonde vrijwilligers waarbij geen verandering in de rijvaardigheid werd waargenomen. In postmarketingervaring zijn echter gevallen van verminderde rijvaardigheid ten gevolge van visuele symptomen gemeld. Ivabradine kan het waarnemen van lichtverschijnselen van voorbijgaande aard veroorzaken, die hoofdzakelijk bestaan uit fosfenen (zie rubriek 4.8). Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines in situaties waarbij onverwachte variaties in lichtintensiteit kunnen voorkomen, moet rekening worden gehouden met deze lichtverschijnselen, met name als er 's nachts gereden wordt. Ivabradine heeft geen invloed op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ivabradine is onderzocht in klinische onderzoeken waarbij bijna 45.000 deelnemers betrokken waren. De bijwerkingen die het vaakst voorkomen met ivabradine, lichtverschijnselen (fosfenen) en bradycardie, zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologisch effect van het geneesmiddel.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

een verhoogde helderheid van voorbijgaande aard in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld. Deze verschijnselen worden gewoonlijk veroorzaakt door plotselinge variaties in lichtintensiteit. Fosfenen kunnen ook worden beschreven als een halo, beelddecompositie (stroboscopische of caleidoscopische effecten), gekleurde felle lichten of meerdere beelden (retinale persistentie). Fosfenen beginnen in het algemeen in de eerste twee maanden van behandeling waarna zij herhaalde malen kunnen voorkomen. Fosfenen werden in het algemeen gemeld als zijnde van een lichte tot matige intensiteit. Alle fosfenen verdwenen tijdens of na de behandeling, de meerderheid (77,5%) ervan verdween tijdens de behandeling. Minder dan 1% van de patiënten paste zijn dagelijkse leefpatroon aan of stopte met de behandeling in verband met fosfenen.

Bradycardie werd gemeld door 3,3% van de patiënten vooral in de eerste 2 tot 3 maanden van het starten van de behandeling. 0,5% van de patiënten had last van een ernstige bradycardie onder of gelijk aan 40 spm.

In het SIGNIFY-onderzoek werd atriumfibrilleren waargenomen bij 5,3% van de patiënten die werden behandeld met ivabradine vergeleken met 3,8% in de placebogroep. In een gecombineerde analyse van alle fase II/III dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van ten minste 3 maanden en waaraan meer dan 40.000 patiënten deelnamen, was de incidentie van atriumfibrilleren 4,86% bij de met ivabradine behandelde patiënten vergeleken met 4,08% in de controlegroep, hetgeen overeenkomt met een hazard ratio van 1,26, 95% BI [1,15 – 1,39].

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en

Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel

Website: <http://www.fagg.be>

E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan leiden tot ernstige en langdurige bradycardie (zie rubriek 4.8).

Behandeling

Ernstige bradycardie moet symptomatisch worden behandeld in een gespecialiseerde omgeving. In het geval van bradycardie met slechte hemodynamische tolerantie, kan symptomatische behandeling inclusief intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Er kan indien nodig tijdelijke cardiale elektrische stimulatie worden ingesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen informatie over overdosering bij pediatrische patiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cardiale therapie, overige cardiale preparaten, ATC-code: C01EB17.

Werkingsmechanisme

Ivabradine is een zuiver hartfrequentieverlagend middel, dat werkt via selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker *If*-stroom, welke de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknoop en de hartfrequentie bepaalt. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknoop zonder effecten op intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden, evenmin als op myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Ivabradine kan ook interactie aangaan met de retinale stroom I_h die veel lijkt op cardiale I_f . Het neemt deel aan de tijdelijke resolutie van het visuele systeem, door vermindering van de retinale respons op felle lichtprikkels. Onder omstandigheden die daartoe aanleiding geven (bijvoorbeeld snelle wisselingen in lichtsterkte), kan een gedeeltelijke inhibitie van I_h door ivabradine de oorzaak zijn van het af en toe waarnemen van lichtverschijnselen. Het waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) wordt beschreven als een verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.8).

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste farmacodynamische eigenschap van ivabradine bij mensen is een specifieke dosisafhankelijke verlaging van de hartfrequentie. Analyse van de verlaging van de hartfrequentie met doses tot 20 mg tweemaal daags geven een trend aan naar een plateau-effect dat consistent is met een verminderd risico van ernstige bradycardie onder 40 spm (zie rubriek 4.8).

Bij normaal aanbevolen doses, is de hartfrequentieverlaging ongeveer 10 spm in rust en tijdens inspanning. Dit leidt tot een vermindering van de cardiale belasting en het myocardiaal zuurstofverbruik. Ivabradine heeft geen invloed op intracardiale geleiding, contractiliteit (geen negatief inotropo effect) of ventriculaire repolarisatie:

- in klinische elektrofysiologieonderzoeken had ivabradine geen effect op atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden of gecorrigeerde QT- intervallen;
- bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie (linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) tussen 30 en 45%), had ivabradine geen nadelige invloed op de LVEF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De anti-angineuze en anti-ischemische werkzaamheid van ivabradine werd onderzocht in vijf dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken (drie vergeleken met placebo, en één vergeleken met atenolol en één met amlodipine). Aan deze onderzoeken namen in totaal 4.111 patiënten deel met chronisch stabiele angina pectoris, van wie er 2.617 ivabradine kregen.

Ivabradine 5 mg tweemaal daags was effectief op inspanningstestparameters binnen 3 tot 4 weken behandeling. De werkzaamheid werd bevestigd met 7,5 mg tweemaal daags. In het bijzonder werd het extra voordeel boven 5 mg tweemaal daags vastgesteld in een gecontroleerd referentieonderzoek vergeleken met atenolol: met 5 mg tweemaal daags werd na een maand behandeling de totale inspanningsduur op het dalpunt met ongeveer 1 minuut verhoogd en na een geforceerde titratie tot 7,5 mg tweemaal daags werd na een extra periode van 3 maanden een verdere verbetering met bijna 25 seconden behaald. In dit onderzoek werden de anti-angineuze en anti-ischemische voordelen van ivabradine bevestigd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De werkzaamheid van 5 en 7,5 mg tweemaal daags was consistent in alle onderzoeken op inspanningstestparameters (totale duur van de inspanning, tijd tot limiterende angina, tijd tot aanvang van angina en tijd tot 1 mm ST segmentdepressie) en werd geassocieerd met een vermindering van ongeveer 70% in het aantal angina-aanvallen. De tweemaal daagse dosering van ivabradine was onveranderd effectief gedurende 24 uur.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij 889 patiënten liet ivabradine in aanvulling op atenolol 50 mg eenmaal daags extra werkzaamheid zien op alle inspanningstestparameters op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname).

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek onder 725 patiënten, gaf ivabradine geen extra werkzaamheid te zien bovenop amlodipine op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname) terwijl er tijdens de piek sprake was van extra werkzaamheid (3-4 uur na orale inname).

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek onder 1.277 patiënten gaf ivabradine een statistisch significante toename van de werkzaamheid in reactie op de behandeling te zien (gedefinieerd als een afname van ten minste 3 angina-aanvallen per week en/of een toename in de tijd tot een 1 mm ST segmentdepressie

van ten minste 60 sec tijdens een loopbandtest [ETT]) bovenop amlodipine (eenmaal daags 5 mg) of nifedipine GITS (eenmaal daags 30 mg) op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname van ivabradine) gedurende een behandelingsperiode van 6 weken (OR=1,3; 95% BI [1,0-1,7]; p=0,012). Ivabradine gaf geen toename van de werkzaamheid te zien voor de secundaire eindpunten van ETT-parameters op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel, terwijl er tijdens de piek (3-4 uur na orale inname van ivabradine) sprake was van toename van de werkzaamheid.

De werkzaamheid van ivabradine werd volledig gehandhaafd in de 3 of 4 maanden durende behandelingsperioden in de werkzaamheidsonderzoeken. Er was geen sprake van farmacologische tolerantie (verlies van werkzaamheid) tijdens de behandeling noch van reboundverschijnselen na het abrupt staken van de behandeling. De anti-angineuze en anti-ischemische werkzaamheid van ivabradine werd geassocieerd met dosisafhankelijke verlagingen van de hartfrequentie en met een aanzienlijke verlaging van het 'rate pressure product' (hartfrequentie x systolische bloeddruk) in rust en tijdens inspanning. De invloed op de bloeddruk en perifere vaatweerstand was gering en klinisch niet-significant.

Er werd een blijvende verlaging van de hartfrequentie aangetoond bij patiënten die minstens 1 jaar (n=713) met ivabradine waren behandeld. Er werd geen invloed waargenomen op glucose- of lipidenmetabolisme.

De anti-angineuze en anti-ischemische werkzaamheid van ivabradine bleef behouden bij diabetici (n = 457) met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als bij de algemene populatie.

Een groot uitkomstonderzoek, BEAUTIFUL, werd uitgevoerd onder 10.917 patiënten met coronaire hartziekte en linkerventrikeldisfunctie (LVEF<40%) bovenop optimale achtergrondtherapie waarbij 86,9% van de patiënten bètablokkers kregen. Het belangrijkste werkzaamheids criterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of ziekenhuisopname bij hernieuwd optreden van of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek gaf geen verschil te zien in de cijfers van het primaire samengestelde eindpunt in de ivabradine-groep vergeleken met de placebogroep (relatief risico ivabradine: placebo 1,00, p=0,945).

In een post-hoc subgroep van patiënten met symptomatische angina op het moment van randomisatie (n=1.507) werd er geen veiligheidssignaal vastgesteld met betrekking tot cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of hartfalen (ivabradine 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

Een groot uitkomstonderzoek, SIGNIFY, werd uitgevoerd onder 19.102 patiënten met coronaire hartziekte en zonder klinisch hartfalen (LVEF > 40%) bovenop optimale achtergrondtherapie. Een behandelingschema dat de goedgekeurde dosering overschreed, werd toegepast (startdosis 7,5 mg tweemaal daags (5 mg tweemaal daags bij een leeftijd \geq 75 jaar) gevolgd door titratie tot 10 mg tweemaal daags). Het belangrijkste werkzaamheids criterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden of een niet-fataal MI. Het onderzoek toonde geen verschil in het percentage van het primair samengestelde eindpunt (PSE) in de ivabradine-groep vergeleken met de placebogroep (relatief risico ivabradine/placebo 1,08, p=0,197). Bradycardie werd gemeld bij 17,9% van de patiënten in de ivabradine-groep (2,1% in de placebogroep). Verapamil, diltiazem of sterke CYP 3A4-remmers werden gebruikt door 7,1% van de patiënten tijdens het onderzoek.

Een kleine statistisch significante toename van het PSE werd waargenomen in een, vooraf gedefinieerde, deelgroep van patiënten met angina in CCS klasse II of hoger bij de start van het onderzoek (n=12.049) (jaarlijks percentage 3,4% versus 2,9%, relatief risico ivabradine/placebo 1,18, p=0,018), maar niet in de deelgroep van de totale anginapopulatie in CCS klasse \geq I (n=14.286) (relatief risico ivabradine/placebo 1,11, p=0,110).

Deze resultaten konden niet geheel worden verklaard door de hoger dan toegestane dosis in dit onderzoek.

Het SHIFT-onderzoek was een groot multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 6.505 volwassen patiënten met stabiel chronisch CHF (gedurende \geq 4 weken), NYHA-klasse II tot IV, met een verminderde linkerventrieklejectiefraction (LVEF \leq 35%) en een hartfrequentie in rust van \geq 70 spm.

Patiënten hebben standaardzorg ontvangen inclusief bètablokkers (89%), ACE-remmers en/of angiotensine-II-antagonisten (91%), diuretica (83%) en anti-aldosteronmiddelen (60%). In de groep met ivabradine werd

67% van de patiënten behandeld met tweemaal daags 7,5 mg. De mediane duur van de follow-up was 22,9 maanden. Behandeling met ivabradine werd in verband gebracht met een gemiddelde daling van de hartfrequentie van 15 spm vanaf een uitgangswaarde van 80 spm. Het verschil in hartfrequentie tussen ivabradine- en placebogroepen was 10,8 spm op 28 dagen, 9,1 spm op 12 maanden en 8,3 spm op 24 maanden.

Het onderzoek heeft een klinisch en statistisch significante relatieve risicovermindering van 18% aangetoond van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit en ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (hazard ratio: 0,82, 95% BI [0,75;0,90] – $p < 0,0001$) duidelijk binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling. De absolute risicoverlaging was 4,2%. De resultaten op het primaire eindpunt worden voornamelijk veroorzaakt door de hartfaleneindpunten, ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (absoluut risico verlaagd met 4,7%) en overlijden als gevolg van hartfalen (absoluut risico verlaagd met 1,1%).

Behandelingseffect op het primaire samengestelde eindpunt, de componenten ervan en secundaire eindpunten

	Ivabradine (N=3.241) n (%)	Placebo (N=3.264) n (%)	Hazard ratio [95% BI]	p-waarde
Primair samengesteld eindpunt	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componenten van de samenstelling:				
- Cardiovasculair overlijden	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Ziekenhuisopname voor verergerend HF	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Andere secundaire eindpunten:				
- Overlijden door ongeacht welke oorzaak	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Overlijden als gevolg van HF	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Ziekenhuisopname door ongeacht welke oorzaak	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Ziekenhuisopname om CV redenen	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

De vermindering in het primaire eindpunt werd consistent opgemerkt, ongeacht geslacht, NYHA- klasse, etiologie van ischemisch of niet-ischemisch hartfalen en van antecedenten van diabetes of hypertensie.

In de subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 75 spm ($n=4.150$) werd een sterkere verlaging opgemerkt in het primaire samengestelde eindpunt van 24% (hazard ratio: 0,76 - 95% BI [0,68;0,85] – $p < 0,0001$) en voor andere secundaire eindpunten inclusief overlijden door ongeacht welke oorzaak (hazard ratio: 0,83 - 95% BI [0,72;0,96] – $p=0,0109$) en CV overlijden (hazard ratio: 0,83 - 95% BI [0,71;0,97] – $p=0,0166$). In deze patiëntensubgroep is het veiligheidsprofiel van ivabradine in lijn met dat voor de algemene populatie.

Er werd een significant effect opgemerkt op het primaire samengestelde eindpunt in de algemene patiëntengroep die bètablokkertherapie kreeg (hazard ratio: 0,85, 95% BI [0,76;0,94]). In de subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 75 spm en op de aanbevolen doeldosis bètablokkers, werd geen statistisch significante baat op het primaire samengestelde eindpunt (hazard ratio: 0,97, 95% BI [0,74;1,28]) en andere secundaire eindpunten, inclusief ziekenhuisopname voor verergerend hartfalen (hazard ratio: 0,79, 95% BI [0,56;1,10]) of overlijden als gevolg van hartfalen (hazard ratio: 0,69, 95% BI [0,31;1,53]).

Er was een significante verbetering in NYHA-klasse bij de laatst gerapporteerde waarde, 887 (28%) patiënten die ivabradine hebben gekregen verbeterden versus 776 (24%) patiënten die placebo hebben gekregen ($p=0,001$).

Pediatrische patiënten

Er werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd onder 116 pediatrische patiënten (17 in de leeftijd van [6-12 [maanden, 36 in de leeftijd van [1-3[jaar en 63 in de leeftijd van [3-18[jaar) met CHF en gedilateerde cardiomyopathie (DCM) bovenop de optimale basisbehandeling. 74 van hen kregen ivabradine (verhouding 2:1). De aanvangsdosis was 0,02 mg/kg tweemaal daags voor de deelgroep van [6-12 [maanden, 0,05 mg/kg tweemaal daags voor [1- 3 [jaar en [3-18[jaar voor <40 kg, en 2,5 mg tweemaal daags voor [3-18 [jaar en ≥40 kg. De dosis werd aangepast afhankelijk van de therapeutische respons met maximale doses van respectievelijk 0,2 mg/kg tweemaal daags, 0,3 mg/kg tweemaal daags en 15 mg tweemaal daags. In dit onderzoek werd ivabradine tweemaal daags toegediend als drank of tablet. In een open-label, gerandomiseerd onderzoek in twee perioden met cross-over onder 24 volwassen, gezonde vrijwilligers werd geen farmacokinetisch verschil aangetoond tussen de twee formuleringen.

Een verlaging van 20% in de hartfrequentie, zonder bradycardie, werd bereikt bij 69,9% van de patiënten in de ivabradine-groep, vergeleken met 12,2% in de placebogroep tijdens de titratieperiode van 2 tot 8 weken (odds ratio: E = 17,24, 95% BI [5,91; 50,30]).

De gemiddelde doses ivabradine waarmee een verlaging van 20% in de hartfrequentie kon worden bereikt, waren respectievelijk $0,13 \pm 0,04$ mg/kg tweemaal daags, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg tweemaal daags en $4,1 \pm 2,2$ mg tweemaal daags voor de leeftijdsgroepen [1-3[jaar, [3-18[jaar en <40 kg, en [3-18[jaar en ≥40 kg.

De gemiddelde LVEF steeg van 31,8% tot 45,3% bij M012 in de ivabradine-groep, vergeleken met 35,4% tot 42,3% in de placebogroep. Er was een verbetering in de NYHA-klasse bij 37, 7% van de ivabradine-patiënten vergeleken met 25,0% in de placebogroep. Deze verbeteringen waren niet statistisch significant. Het veiligheidsprofiel over één jaar was vergelijkbaar met hetgeen werd beschreven bij volwassen CHF-patiënten.

De langetermijneffecten van ivabradine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling, alsook de werkzaamheid op lange termijn van therapie met ivabradine in de jeugd voor de verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn niet onderzocht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ivabradine in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angina pectoris.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ivabradine bij kinderen in de leeftijd van 0 tot jonger dan 6 maanden met chronisch hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Onder fysiologische omstandigheden wordt ivabradine snel afgegeven uit tabletten en is sterk oplosbaar in water (>10 mg/ml). Ivabradine is het S-enantiomeer waarbij geen bioconversie is aangetoond *in vivo*. Het N-gedemethyleerde derivaat van ivabradine is geïdentificeerd als de belangrijkste actieve metabooliet bij de mens.

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Ivabradine wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening waarbij het piekplasmaniveau, indien nuchter, wordt bereikt na ongeveer 1 uur. De absolute biologische beschikbaarheid van de filmomhulde tabletten ligt rond 40%, vanwege het first-pass-effect in de darmen en lever.

Voedsel vertraagde de absorptie met ongeveer 1 uur en verhoogde plasmablootstelling met 20 tot 30%. De inname van de tablet tijdens de maaltijd wordt aanbevolen om de variabiliteit tussen individuen aan blootstelling te verminderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Ivabradine wordt ongeveer 70% aan plasma-eiwit gebonden en de omvang van de distributie in steady state ligt dicht bij 100 l bij patiënten. De maximum plasmaconcentratie na chronische toediening van de aanbevolen dosis van 5 mg tweemaal daags is 22 ng/ml (CV = 29%). De gemiddelde plasmaconcentratie is

10 ng/ml (CV = 38%) in steady state.

Biotransformatie

Ivabradine wordt alleen uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en de darmen via oxidatie door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). De belangrijkste actieve metaboliet is het N-gedemethyleerd derivaat (S 18982), met een blootstelling ten opzichte van de moederverbinding van ongeveer 40%. Het CYP3A4 wordt ook betrokken bij het metabolisme van deze actieve metaboliet. Ivabradine heeft een lage affiniteit voor CYP3A4, en vertoont geen klinisch relevante CYP3A4-inductie of -remming en het is daarom niet waarschijnlijk dat ivabradine het CYP3A4-substraatmetabolisme of de -plasmaconcentraties wijzigt. Omgekeerd kunnen krachtige remmers en inductoren een aanzienlijke invloed hebben op de plasmaconcentraties van ivabradine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ivabradine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met een plasmahalfwaardetijd van 2 uur (70-75% van de AUC) en heeft een effectieve halfwaardetijd van 11 uur. De totale klaring is ongeveer 400 ml/min en de renale klaring is ongeveer 70 ml/min. Excretie van metabolieten vindt in een soortgelijke mate plaats via feces en urine. Ongeveer 4% van een orale dosis wordt onveranderd in urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetica van ivabradine is lineair in een oraal dosisbereik van 0,5 – 24 mg.

Speciale populaties

- Ouderen: er zijn geen farmacokinetische verschillen (AUC en C_{max}) waargenomen tussen bejaarde (≥ 65 jaar) of hoogbejaarde patiënten (≥ 75 jaar) en de algemene populatie (zie rubriek 4.2).
- Nierfunctiestoornis: de invloed van een nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 15 tot 60 ml/min) op de farmacokinetiek van ivabradine is minimaal, vanwege de lage bijdrage van de nierklaring (ongeveer 20%) ten opzichte van de totale eliminatie van zowel ivabradine als zijn belangrijkste metaboliet S 18982 (zie rubriek 4.2).
- Verstoorde leverfunctie: bij patiënten met een licht verstoorde leverfunctie (Child Pugh score tot 7) waren de ongebonden AUC van ivabradine en de belangrijkste actieve metaboliet ongeveer 20% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matig verstoorde leverfunctie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).
- Pediatrische patiënten: het farmacokinetische profiel van ivabradine bij pediatrische patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met de farmacokinetiek die beschreven is voor volwassenen, wanneer een titratieschema op basis van leeftijd en gewicht wordt toegepast.

Farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) relatie(s)

Analyse van de PK/PD-relatie heeft aangetoond dat de hartfrequentie bijna lineair afneemt met de verhoging van ivabradine- en S 18982-plasmaconcentraties voor doses tot 15-20 mg tweemaal daags. Bij hogere doses is de vermindering van de hartfrequentie niet langer proportioneel voor ivabradineplasmaconcentraties en neigt ertoe een plateau te bereiken. Hoge blootstelling aan ivabradine, wat kan voorkomen als ivabradine wordt gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan resulteren in een overmatige verlaging van de hartfrequentie hoewel dit risico wordt verminderd met matige CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5). De PK/PD-relatie van ivabradine bij pediatrische patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met de PK/PD-relatie die beschreven is voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Toxiciteitsonderzoeken met betrekking tot de voortplanting hebben geen effect aangetoond van ivabradine op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Als drachtige dieren tijdens organogenese werden behandeld met blootstellingen die dicht tegen therapeutische doseringen

aanzaten, was er een hogere incidentie van foetussen met hartafwijkingen bij ratten en een klein aantal foetussen met ectrodactylie bij konijnen.

Bij honden die één jaar lang ivabradine hadden gekregen (doses van 2, 7 of 24 mg/kg/dag), werden reversibele veranderingen in retinale functie waargenomen, maar niet in verband gebracht met eventuele schade aan oogstructuren. Deze gegevens zijn consistent met het farmacologische effect van ivabradine gerelateerd aan de interactie ervan met hyperpolarisatie-geactiveerde I_h stromen in de retina, die uitgebreide homologie delen met de I_f -stroom van de cardiale pacemaker.

Andere herhalingsdoses op lange termijn en carcinogeniciteitsonderzoeken brachten geen klinisch relevante veranderingen aan het licht.

Environmental Risk Assessment (ERA)

De milieurisicobeoordeling van ivabradine is uitgevoerd volgens Europese richtlijnen voor ERA. De resultaten van deze evaluaties onderschrijven het ontbreken van milieurisico van ivabradine en ivabradine vormt geen bedreiging voor het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Magnesiumstearaat (E470B)

Maïszetmeel

Maltodextrine

Colloïdaal watervrij silica (E551)

Lactose monohydraat

Filmomhulling

Lactose monohydraat

Titaandioxide (E171)

Hypromellose

Macrogol (E1521)

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide-Aluminium-PVC / Aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: verpakkingen met 14, 28, 56, 84, 98, 100 en 112 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ivabradine AB 5 mg: BE515351

Ivabradine AB 7,5 mg: BE515377

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

B. Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 05/2017

Datum van goedkeuring: 09/2017