

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Arparial 25 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Arparial 50 mg/5 mg, filmomhulde tabletten
Arparial 25 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten
Arparial 50 mg/7,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg metoprololtartraat en 5 mg ivabradine (overeenkomend met 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg metoprololtartraat en 5 mg ivabradine (overeenkomend met 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg metoprololtartraat en 7,5 mg ivabradine (overeenkomend met 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg metoprololtartraat en 7,5 mg ivabradine (overeenkomend met 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet (25/5 mg) van 7,3 mm diameter, gegraveerd met 1 op één zijde en * op de andere.

Witte, ronde, filmomhulde tablet (50/5 mg) van 8,5 mm diameter, gegraveerd met 2 op één zijde en * op de andere.

Witte, langwerpige, filmomhulde tablet (25/7,5 mg) van 9,3 mm lang en 5,8 mm breed, gegraveerd met 3 op één zijde en * op de andere.

Witte, langwerpige, filmomhulde tablet (50/7,5 mg) van 10,8 mm lang en 6,7 mm breed, gegraveerd met 4 op één zijde en * op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Arparial is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris als vervangende therapie bij volwassen patiënten met een normaal sinusritme van wie de aandoening reeds onder controle wordt gebracht met metoprolol en ivabradine die gelijktijdig in dezelfde dosis worden ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis Arparial is één tablet tweemaal daags, één 's ochtends en één 's avonds.

Arparial mag alleen worden gebruikt bij patiënten van wie de aandoening onder controle wordt gebracht met stabiele doses van de tegelijkertijd toegediende afzonderlijke bestanddelen wanneer metoprolol in de optimale dosis wordt toegediend.

Het wordt aanbevolen om de beslissing 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 en titratie dient te gebeuren met de afzonderlijke bestanddelen metoprolol en ivabradine, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis metoprolol en ivabradine blijft ontvangen. Als tijdens de behandeling de hartfrequentie daalt tot onder 50 slagen per minuut in rust of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, dient neertitratie te gebeuren met de afzonderlijke bestanddelen metoprolol en ivabradine, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis metoprolol blijft ontvangen. Na de vermindering van de dosis dient de hartfrequentie te worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

De behandeling dient te worden gestopt als de hartfrequentie onder 50 slagen per minuut blijft of de symptomen van bradycardie voortduren ondanks de vermindering van de dosis.

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie en creatinineklaring boven 15 ml/min (zie rubriek 5.2).

Arparial dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Leverinsufficiëntie

Arparial kan worden toegediend bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening aan patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie.

Arparial is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Ouderen

Arparial kan met voorzichtigheid worden toegediend aan oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Arparial bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Arparial dient tweemaal per dag bij de maaltijd via de mond te worden ingenomen. De blootstelling aan metoprolol is hoger bij toediening met voedsel (zie rubriek 5.2). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten die metoprolol in nuchtere toestand innemen en overschakelen op Arparial.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere bètablokkers (er kan kruisgevoeligheid tussen bètablokkers optreden)
- Symptomatische bradycardie
- Cardiogene shock
- Sick sinus syndroom (inclusief sinoatriaal blok)
- 2e en 3e graads AV-blok
- Acut myocard infarct of patiënten met vermoed acut myocardinfarct dat wordt gecompliceerd door significante bradycardie, eerstegraads hartblok, systolische hypotensie (minder dan 100 mmHg) en/of ernstig hartfalen
- Ernstige (< 90/50 mmHg) of symptomatische hypotensie
- Instabiel of acut hartfalen

- Patiënten die intermitterende inotrope therapie met bèta-receptoragonist ondergaan
- Pacemaker-afhankelijkheid (hartfrequentie uitsluitend bepaald door de pacemaker)
- Instabiele angina pectoris
- Ernstig perifeer vaatlijden
- Onbehandeld feochromocytoom
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Metabole acidose
- 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 zwanger kunnen worden 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

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

Meting van de hartfrequentie

Gegeven het feit dat de hartfrequentie aanzienlijk kan fluctueren na verloop van tijd, moet seriële meting van deze frequentie, ECG of ambulante 24-uursmonitoring worden overwogen bij het bepalen van de rusthartfrequentie bij patiënten die met ivabradine worden behandeld wanneer titratie wordt overwogen. Dit is eveneens van toepassing op patiënten met een lage hartfrequentie, in het bijzonder wanneer de hartfrequentie daalt tot beneden 50 slagen per minuut, of na een vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2).

Cardiale aritmieën

Ivabradine is niet werkzaam bij het behandelen of voorkomen van cardiale aritmieën en raakt zijn werkzaamheid waarschijnlijk kwijt als zich een tachyarritmie voordoet (bijv. ventriculaire of supraventriculaire tachycardie). Arparial 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 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-arrhythmica gebruiken. Geadviseerd wordt om patiënten die met Arparial worden behandeld regelmatig klinisch te controleren op het voorkomen van atriumfibrilleren (langdurig of paroxysmaal). Indien klinisch geïndiceerd hoort hier ook ECG-registratie bij (bijv. bij aggraving van angina pectoris, palpities, onregelmatige polsslag). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van atriumfibrilleren en moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze zich voordoen.

Wanneer atriumfibrilleren zich voordoet gedurende de behandeling, moet de verhouding tussen de voordelen en de 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 dienen nauwlettend te worden gemonitord.

Gebruik bij patiënten met een lage hartfrequentie

Ivabradine dient niet geïnitieerd te worden bij patiënten met een rusthartfrequentie die voor behandeling lager is dan 70 slagen per minuut.

Als tijdens de behandeling de rusthartfrequentie voortdurend daalt tot onder 50 slagen per minuut of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of

hypotensie, moet neertitratie worden uitgevoerd met de afzonderlijke bestanddelen, zodat wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis metoprolol blijft ontvangen, of moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Combinatie met calciumkanaalblockers

Gelijktijdig gebruik van Arparial 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. In verband met de beperkte hoeveelheid informatie in deze populatie dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van Arparial bij patiënten met hartfalen met NYHA functionele classificatie IV.

Beroerte

Het gebruik van Arparial wordt niet aanbevolen onmiddellijk na een beroerte omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over deze situaties met ivabradine.

Gezichtsfunctie

Ivabradine beïnvloedt de functie van de retina. Er is geen bewijs dat een langetermijn behandeling met ivabradine een toxisch effect heeft op de retina (zie rubriek 5.1). Het staken van de behandeling met Arparial 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

Stoppen van de behandeling

Abrupt stoppen van de behandeling met een bètablokker moet worden vermeden, met name bij patiënten met ischemische hartziekte. Het stoppen van de behandeling moet onmiddellijk worden gevolgd door het innemen van het afzonderlijke bestanddeel metoprolol, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis metoprolol blijft ontvangen. De inname van ivabradine kan indien nodig worden onderbroken. De dosering van het afzonderlijke bestanddeel metoprolol moet geleidelijk worden verlaagd; in het ideale geval gedurende een periode van ten minste twee weken, terwijl ondertussen de vervangende therapie wordt gestart, indien nodig. Als de patiënt symptomen ontwikkelt, moet de dosis langzamer worden verlaagd.

Patiënten met hypotensie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over met ivabradine behandelde patiënten met lichte tot matige hypotensie en Arparial dient daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Arparial 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 (excessieve) bradycardie bij terugkeer naar sinusritme als wordt gestart met farmacologische cardioversie bij met ivabradine behandelde patiënten. Echter door het ontbreken van uitgebreide gegevens dient niet-urgente DC-cardioversie te worden overwogen 24 uur na de laatste dosis ivabradine.

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

Het gebruik van Arparial bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen dient vermeden te 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 dient de bloeddruk met een geschikte tussenpoos te worden gecontroleerd.

Bronchiale astma en chronische obstructieve longziekten

Hoewel metoprolol een cardioselectieve bètablokker is, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met bronchiale astma en chronische obstructieve longziekten.

Indien nodig worden tegelijkertijd bronchodilatoren voorgeschreven die selectief bijvoorbeeld de β -2-receptoren stimuleren, zoals terbutaline. Als de patiënt reeds een β -2-receptorstimulator gebruikt, kan het soms nodig zijn om de dosis aan te passen.

Ernstige perifere arteriële ziekte

Bij patiënten die lijden aan perifere arteriële stoornissen (ziekte of syndroom van Raynaud, arteritis of chronische oclusieve arteriële ziekte van de onderste ledematen), kunnen bètablokkers de aandoening verergeren. In deze gevallen moet de behandeling met Arparial worden gestopt en moet er met de afzonderlijke bestanddelen worden getitreerd. Een cardioselectieve bètablokker met gedeeltelijke agonistactiviteit verdient de voorkeur en dient met voorzichtigheid te worden toegediend.

Feochromocytoom

Bij bekend of vermoed feochromocytoom moeten bètablokkers altijd in combinatie met een alfablokker worden gegeven.

Diabetespatiënten

Voorzichtigheid is geboden wanneer Arparial wordt gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus, vooral bij degenen die insuline of orale antidiabetesgeneesmiddelen gebruiken. Het wordt aanbevolen om diabetespatiënten te informeren dat bètablokkers de hypoglykemische tachycardie kunnen verhullen. Andere tekenen van hypoglykemie zoals sufheid en zweten worden echter niet noodzakelijkerwijs onderdrukt en toegenomen zweten kan zich voordoen.

Prinzmetal-angina

Bètablokkers kunnen bij patiënten met Prinzmetal-angina het aantal en de duur van aanvallen verhogen. Het gebruik van een cardioselectieve bèta-1-blokker is bij lichte en geassocieerde vormen mogelijk, mits hij met een vasodilatator wordt toegediend.

Psoriasis

Bij het gebruik van bètablokkers is verergering van psoriasis gemeld. Patiënten met psoriasis of met een voorgeschiedenis van psoriasis mogen alleen na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's bètablokkers krijgen.

Thyrotoxicose

Bètablokkers kunnen de symptomen van thyrotoxicose verhullen.

Algemene anesthesie

Voorafgaand aan grote chirurgische ingrepen mag een langdurige behandeling met bètablokkers niet als standaard worden gestopt. Het verminderde vermogen van het hart om te reageren op adrenerge stimulatie kan de risico's verbonden met algemene anesthesie en chirurgische ingrepen verhogen. Voorafgaand aan elke chirurgie waarvoor algemene anesthesie noodzakelijk is, moet de anesthesist ervan op de hoogte worden gesteld dat de patiënt met een bètablokker wordt behandeld. Als het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling met de bètablokker te stoppen, moet dit geleidelijk worden gedaan en ongeveer 48 uur voorafgaand aan de algemene anesthesie voltooid zijn.

Ouderen

Oudere patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd omdat een overmatige afname van de bloeddruk of hartfrequentie door bètablokkers kan leiden tot een onvoldoende bloedtoevoer naar vitale organen.

Allergische reacties

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties en patiënten die desensibilisatietherapie ondergaan, omdat er een risico van ernstigere anafylactische reacties is. Metoprolol kan de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van anafylactische reacties verhogen.

Behandeling met adrenaline heeft niet altijd het gewenste therapeutische effect bij individuele patiënten die met bètareceptorblokkers worden behandeld (zie ook rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een interactiestudie onder gezonde vrijwilligers zijn geen interacties tussen metoprolol en ivabradine waargenomen. Informatie over interacties met andere middelen die bekend zijn voor de afzonderlijke werkzame stoffen, staat hieronder vermeld.

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

Verbonden met ivabradine

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 7- tot 8-voudig.

Verbonden met ivabradine en metoprolol

- Matige CYP3A4-remmers: specifieke interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen en patiënten hebben aangetoond dat de combinatie van ivabradine met de hartfrequentie verlagende 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 slagen per minuut. Gelijktijdig gebruik van ivabradine met deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- Calciumkanaalblokkers zoals intraveneus toegediend verapamil of diltiazem kunnen het verlagende effect van bètablokkers op de bloeddruk, hartfrequentie, myocardiale contractiliteit en atrioventriculaire geleiding versterken. Er kan zich een toename in negatieve inotrope en chronotrope effecten voordoen en daarom mogen deze geneesmiddelen niet intraveneus worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met bètablokkers (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Verbonden met ivabradine

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

Het gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen met ivabradine dient te 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).

- Grapefruitsap: de blootstelling aan ivabradine was 2-voudig verhoogd na gelijktijdige toediening met grapefruitsap. Daarom moet de inname van grapefruitsap worden vermeden.

Verbonden met metoprolol

De volgende combinaties met metoprolol moeten worden vermeden:

- Barbituurzuurderivaten: barbituraten (onderzocht voor pentobarbital) induceren het metabolisme van metoprolol door enzyminductie. Verlaagde plasmaconcentraties van metoprolol met verminderde klinische effecten (sneller metabolisme door de lever) zijn met fenobarbital waargenomen.
- Centraal werkende antihypertensiva (bv. clonidine)
- Er kan een significante bloeddrukstijging optreden als de behandeling met het centraal werkende antihypertensivum plotseling wordt gestopt. Vermijd het abrupt stoppen met het centraal werkende antihypertensivum. Abrupt stoppen, met name voorafgaand aan beëindiging van behandeling met een bètablokker, kan het risico van “rebound-hypertensie” verhogen.
- Het gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve bètablokker, en mogelijk ook met een selectieve bètablokker, verhoogt het risico van rebound-hypertensie. Als clonidine gelijktijdig wordt toegediend, moet de toediening van de clonidine medicatie enige tijd na het stoppen met de bètablokkertherapie worden voortgezet.
- Antiarritmische middelen van klasse 1 (bv. kinidine, tocaïnide, procaïnamide, aimaline, amiodaron, flecaïnide en disopyramide)

Bètablokkers kunnen het negatieve inotrope effect van antiarritmische middelen en hun effect op de atriale geleidingstijd versterken. Met name bij patiënten met eerdere sinusknopdisfunctie kan gelijktijdige toediening van amiodaron bijkomende elektrofysiologische effecten veroorzaken, waaronder bradycardie, sinusarrest en atrioventriculair blok. Amiodaron heeft een uiterst lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen), wat inhoudt dat er lang na beëindiging van het preparaat interacties kunnen optreden.

Antiarritmische middelen zoals kinidine, tocaïnide, procaïnamide, aimaline, amiodaron, flecaïnide en disopyramide kunnen het effect van metoprolol op de hartfrequentie en atrioventriculaire geleiding versterken.

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Verbonden met ivabradine

- 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.
- Matige CYP3A4-remmers: het gelijktijdig gebruik van ivabradine met andere matige CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kan worden overwogen bij een startdosis van 2,5 mg tweemaal daags als de hartfrequentie in rust hoger is dan 70 slagen per minuut en met monitoring van de hartfrequentie.
- CYP3A4-inductoren: CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, barbituraten, fenytoïne, *Hypericum perforatum* [sint-janskruid]) kunnen de blootstelling aan en werking van ivabradine verminderen. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 opwekkende 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 dient beperkt te worden.

Verbonden met metoprolol

Metoprolol is een substraat voor CYP2D6, een iso-enzym van cytochroom P450.

Enzym-inducerende en enzym-remmende stoffen kunnen invloed hebben op de plasmaconcentratie van metoprolol.

- Rifampicine verlaagt de plasmaconcentratie van metoprolol.

- Cimetidine, alcohol en hydralazine kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen. Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, gemetaboliseerd door het leverenzym cytochroom CYP 2D6 (zie ook rubriek 5.2).
- Stoffen met een remmend effect op CYP 2D6, zoals bv. selectieve serotonine-heropnameremmers als paroxetine, fluoxetine en sertraline, evenals difenhydramine, hydroxychloroquine, celecoxib, terbinafine, neuroleptica (bv. chlorpromazine, triflupromazine, chlorprothixeen) en mogelijk propafenon kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen.

Er is ook een remmend effect op CYP 2D6 gemeld voor amiodaron en kinidine (antiaritmische middelen).

Metoprolol kan de eliminatie van andere geneesmiddelen (bv. lidocaïne) verminderen.

Bij patiënten die bètareceptorblokkers gebruiken wordt het bradycardische effect versterkt door geïnhaleerde anesthetica.

Bij het instellen van de behandeling met de volgende geneesmiddelen bij patiënten die met metoprolol worden behandeld, moet de dosis metoprolol mogelijk worden verlaagd:

- Nitraten kunnen het hypotensieve effect van metoprolol versterken
- Digitalisglucosiden (digoxine)
Digitalisglycosiden in combinatie met bètareceptorblokkers kunnen de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen en bradycardie induceren.
- Bètareceptorblokkers (bv. oogdruppels) of MAO-remmers
Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met metoprolol en andere bètareceptorblokkers (bv. oogdruppels) of MAO-remmers moeten nauwlettend worden gecontroleerd. Gelijktijdige toediening van bètablokkers kan leiden tot bradycardie en een versterkt hypotensief effect.
- Adrenaline: als onder bepaalde omstandigheden adrenaline wordt toegediend aan patiënten die bètareceptorblokkers gebruiken, hebben cardioselectieve bètareceptorblokkers een duidelijk kleiner effect op de beheersing van de bloeddruk dan niet-selectieve bètareceptorblokkers (zie ook rubriek 4.4).
- Parasympathomimetische geneesmiddelen
Het gelijktijdig gebruik van parasympathomimetica kan langdurige bradycardie veroorzaken.
- Niet-steroïde anti-inflammatoire/antireumatische middelen (NSAID's)
Het gelijktijdig gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen zoals indomethacine kunnen het antihypertensief effect van metoprolol verminderen.
- Insuline en orale antidiabetica
Metoprolol kan het hypoglykemische effect ervan versterken en symptomen van hypoglykemie verhullen. In dit geval moet de dosis van het orale bloedglucoseverlagende geneesmiddel worden aangepast.

Combinatiegebruik waarmee rekening moet worden gehouden

Verbonden met ivabradine

Specifieke onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben geen klinisch significant effect te zien gegeven van de volgende geneesmiddelen op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van ivabradine: protonpompremmers (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, HMG CoA-reductaseremmers (simvastatine), dihydropyridine calciumkanaalblokkers (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: angiotensine-converterend-enzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers, diuretica, anti-aldosteronmiddelen, kort- en langwerkende nitraten, HMG CoA-reductaseremmers, fibraten, protonpompremmers, orale antidiabetica, aspirine en andere trombocytenuitstroomremmers.

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 het metabolisme en de farmacokinetiek ervan in een klinisch significante mate. Onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben aangetoond dat CYP3A4-remmers de plasmaconcentraties van ivabradine verhogen, terwijl inductoren deze verlagen. Verhoogde plasmaconcentraties van ivabradine kunnen geassocieerd worden met het risico op excessieve bradycardie (zie rubriek 4.4).

Verbonden met metoprolol

Tricyclische antidepressiva en neuroleptica: versterkt antihypertensief effect en risico van orthostatische hypotensie (additief effect).

Mefloquine: risico van overmatige bradycardie (additieve bradycardie-effecten).

Dipyridamol (IV): versterkt antihypertensief effect.

Urologische alfablokkers (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, terazosine): versterkt hypotensief effect. Hoger risico van orthostatische hypotensie.

Ergotamine: versterking van het vasoconstrictief effect.

Skelet-spierontspanners: spierontspanners van het type curare (versterking van het neuromusculaire blok).

Floctafenine: bètablokkers belemmeren mogelijk de compenserende cardiovasculaire reacties verbonden met hypotensie of shock die mogelijk door floctafenine worden geïnduceerd.

Antacida: er is een verhoging in de plasmaconcentraties van metoprolol waargenomen wanneer het geneesmiddel gelijktijdig met een antacidum werd toegediend.

Pediatrische patiënten

Verbonden met ivabradine

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten de juiste anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Op grond van bestaande gegevens over de afzonderlijke bestanddelen is het gebruik van Arparial gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met ivabradine is reproductietoxiciteit gebleken. Uit deze studies kwam een embryotoxische en teratogene werking naar voren (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom is ivabradine gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen. Dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit met metoprolol (zie rubriek 5.3). Metoprolol mag tijdens de zwangerschap alleen worden toegediend wanneer dit absoluut noodzakelijk is. Bètablokkers verminderen de perfusie van de placenta, wat kan leiden tot intra-uteriene sterfte van de foetus, miskraam of voortijdige bevalling. Daarnaast kunnen foetussen en pasgeborenen getroffen worden door schadelijke effecten zoals

hypoglykemie, bradycardie, hypotensie en ademhalingsproblemen. Het risico van hart- en longcomplicaties is hoger tijdens de postnatale periode. In het geval van behandeling tijdens de zwangerschap moeten foetussen nauwlettend worden gecontroleerd tot enkele dagen na de bevalling.

Borstvoeding

Arparial is gecontra-indiceerd bij borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Dierstudies laten zien dat ivabradine wordt uitgescheiden in melk. Vrouwen die behandeling met ivabradine nodig hebben, dienen te stoppen met het geven van borstvoeding en hun kind op een andere manier te voeden. Metoprolol wordt in moedermelk geconcentreerd in een gehalte dat overeenkomt met drie keer het gehalte in het plasma van de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens ten aanzien van de vruchtbaarheid en het gebruik van Arparial.

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

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

Op grond van de bestaande gegevens over de afzonderlijke bestanddelen kan Arparial invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ivabradine kan de rijvaardigheid van de patiënt beïnvloeden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat ivabradine tijdelijke lichtverschijnselen kan veroorzaken (voornamelijk fosfenen). Lichtverschijnselen kunnen optreden in situaties waarin er plotselinge variaties in lichtintensiteit optreden, met name bij het rijden in het donker. Ivabradine heeft geen invloed op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens postmarketingervaring zijn echter gevallen van verminderde rijvaardigheid als gevolg van visuele symptomen gemeld.

Metoprolol kan effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat hoofdpijn, duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden. Deze effecten worden mogelijk versterkt in het geval van gelijktijdig gebruik van alcohol of na overschakeling op een ander geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Het hieronder beschreven veiligheidsprofiel van Arparial is gebaseerd op het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij ivabradine, lichtverschijnselen (fosfenen) en bradycardie, zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologisch effect van het geneesmiddel. De vaakst gemelde bijwerkingen van metoprolol zijn bradycardie, nachtmerries, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, duizeligheid, palpitations, orthostatische hypotensie, perifeer koud gevoel, ziekte van Raynaud, dyspneu bij inspanning, misselijkheid, constipatie, diarree, buikpijn, braken, vermoeidheid en libidostoornis.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met afzonderlijk toegediend ivabradine en metoprolol, en zijn gerangschikt naar lichaamssysteem volgens de MedDRA-indeling en gebruikmakend van de volgende conventie voor de frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA | Bijwerkingen | Frequentie | |
|-------------------------------------|-----------------|------------|------------|
| | | Ivabradine | Metoprolol |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Eosinofilie | Soms | - |
| | Trombocytopenie | - | Zelden |

| Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA | Bijwerkingen | Frequentie | |
|---|---|-------------|-------------|
| | | Ivabradine | Metoprolol |
| | Leukopenie | - | Zeer zelden |
| Immuunsysteemaandoeningen | Verergering van psoriasis | - | Soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hyperuricemie | Soms | - |
| | Hypoglykemie | | Soms |
| | Nachtmerries, abnormale dromen | - | Vaak |
| | Depressie | - | Soms |
| | Verwarring | - | Soms |
| | Hallucinatie | - | Soms |
| | Nervositeit | - | Zelden |
| | Angst | - | Zelden |
| | Depersonalisatie | - | Zeer zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Vaak | Vaak |
| | Slaperigheid | - | Vaak |
| | Slapeloosheid | - | Vaak |
| | Duizeligheid | Vaak | Vaak |
| | Syncope | Soms* | Zelden |
| | Paresthesie | - | Soms |
| | Stupor | - | Soms |
| | Alertheid verminderd, bewustzijn verminderd | - | Soms |
| | Geheugenverlies | - | Zeer zelden |
| Oogaandoeningen | Lichtverschijnselen (fosfenen) | Zeer vaak | - |
| | Wazig zien | Vaak | - |
| | Verminderd zicht | Soms* | Zelden |
| | Droge ogen | - | Soms |
| | Oogirritatie | - | Soms |
| | Diplopie | Soms* | - |
| | Conjunctivitis | - | Zelden |
| | Taansecretie verminderd | - | Zelden |
| | Xeroftalmie | - | Zeer zelden |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Vertigo | Soms | - |
| | Tinnitus | - | Zelden |
| | Verminderd gehoor, hypoacusis | - | Zeer zelden |
| | Doofheid | - | Zeer zelden |
| Hartaandoeningen | Bradycardie | Vaak | Vaak |
| | AV-blok eerste graad (ECG verlengd PQ-interval) | Vaak | - |
| | Ventriculaire extrasystolen | Vaak | - |
| | Atriumfibrilleren | Vaak | - |
| | Palpaties | Soms | Vaak |
| | Supraventriculaire extrasystolen | Soms | - |
| | Hartfalen | - | Soms |
| | Cardiogene shock | - | Soms |
| | Pijn op de borst | - | Soms |
| | AV-blok eerste graad | | Soms |
| | Aritmieën | - | Zelden |
| | Hartgeleidingsstoornis | - | Zelden |
| | AV-blok tweede graad | Zeer zelden | - |
| | AV-blok derde graad | Zeer zelden | - |
| | Sick sinus syndroom | Zeer zelden | - |
| | Verergering van aanvallen bij patiënten met angina pectoris | - | Zeer zelden |
| Bloedvataandoeningen | Ongecontroleerde bloeddruk | Vaak | - |
| | Orthostatische hypotensie (met syncope) | - | Vaak |
| | Perifeer koud gevoel | - | Vaak |
| | Ziekte van Raynaud | - | Vaak |
| | Hypotensie (mogelijk verbonden met bradycardie) | Soms* | - |
| | Intermitterende claudicatie | - | Soms |

| Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA | Bijwerkingen | Frequentie | |
|---|---|------------|-------------|
| | | Ivabradine | Metoprolol |
| | Bloeddruk verlaagd | - | Soms |
| | Droge gangreen (bij patiënten met een eerdere ernstige vermindering van de perifere circulatie) | - | Zeer zelden |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Dyspneu bij inspanning | - | Vaak |
| | Dyspneu | Soms | - |
| | Bronchospasme (ook bij patiënten zonder obstructieve longziekte) | - | Soms |
| | Rhinitis | - | Zelden |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Misselijkheid | Soms | Vaak |
| | Obstipatie | Soms | Vaak |
| | Diarree | Soms | Vaak |
| | Buikpijn | Soms * | Vaak |
| | Braken | - | Vaak |
| | Droge mond | - | Zelden |
| | Dysgeusie | - | Zelden |
| | Retroperitoneale fibrose | - | Zeer zelden |
| | Abnormale leverfunctietest | - | Zelden |
| | Leverfunctie abnormaal | - | Zelden |
| | Hepatitis | - | Zeer zelden |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Angio-oedeem | Soms* | - |
| | Rash | Soms* | Soms |
| | Psoriasis, psoriasiforme huiduitslag | - | Soms |
| | Huid dystrofie | - | Soms |
| | Urticaria | Zelden* | Soms |
| | Hyperhidrose | - | Soms |
| | Alopecia | - | Zelden |
| | Erytheem | Zelden* | - |
| | Pruritus | Zelden* | - |
| | Lichtgevoeligheidsreactie | - | Zeer zelden |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Spierspasmen | Soms | Soms |
| | Spierzwakte | - | Zelden |
| | Artralgie | - | Zeer zelden |
| | Vermoeidheid | Soms* | Zeer vaak |
| | Asthenie (mogelijk verbonden met bradycardie) | Soms* | - |
| | Oedeem | - | Soms |
| | Gewichtstoename | - | Soms |
| | Malaise (mogelijk verbonden met bradycardie) | Zelden* | - |
| Onderzoeken | Bloedcreatinine verhoogd | Soms | - |
| | ECG verlengd QT-interval | Soms | - |
| | Transaminases verhoogd | - | Zelden |
| | Libidostoornis | - | Vaak |
| | Seksuele disfunctie/impotentie | - | Zelden |
| | Ziekte van Peyronie | - | Zeer zelden |

* Frequentie berekend uit klinische onderzoeken naar geconstateerde bijwerkingen van spontane rapportage

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) werd gemeld door 14,5% van de patiënten, beschreven als een voorbijgaande verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld. Ze worden gewoonlijk veroorzaakt door plotselinge variaties in lichtintensiteit. Fosfenen kunnen ook worden beschreven als een aureool, beelddecompositie (stroboscopische of caleidoscopische effecten), gekleurde felle lichten of meerdere beelden (retinale nawerking). 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 dagelijks 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 begin van de behandeling. 0,5% van de patiënten had last van een ernstige bradycardie onder of gelijk aan 40 slagen per minuut.

In de SIGNIFY-studie werd atriumfibrilleren waargenomen in 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 waarin meer dan 40.000 patiënten waren geïnccludeerd, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Arparial bij mensen.

Symptomen

Verbonden met ivabradine

Overdosering kan leiden tot ernstige en langdurige bradycardie.

Verbonden met metoprolol

Vergiftiging door overdosering met metoprolol kan leiden tot ernstige hypotensie, sinusbradycardie, atrioventriculair blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasme, verminderd bewustzijn, coma, misselijkheid, braken en cyanose.

De symptomen kunnen verergeren bij het gelijktijdig gebruik van alcohol, bloeddrukverlagende geneesmiddelen, kinidines of barbituraten.

De eerste manifestaties verschijnen doorgaans 20 minuten tot twee uur na inname van het geneesmiddel.

Behandeling

Naast de algemene maatregelen (bv. maagspoeling die binnen 4 uur na inname kan worden overwogen, en in het geval van ernstige vergiftiging, actieve kool) dienen patiënten te worden overgebracht naar een intensive care, waar de vitale functies kunnen worden bewaakt en indien nodig gecorrigeerd.

Ernstige bradycardie dient symptomatisch te worden behandeld. In het geval van bradycardie met slechte hemodynamische tolerantie kan symptomatische behandeling inclusief intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Tijdelijke cardiale elektrische pacing kan indien nodig worden ingesteld.

Mogelijke tegengiften tegen metoprolol zijn onder meer orciprenaline 0,5-1 mg i.v., atropine 0,5-2 mg i.v. en in eerste instantie glucagon 1-5 mg (max. 10 mg) i.v.. Daarnaast kunnen bèta-sympathomimetische middelen worden toegediend, waarbij de exacte doses afhangen van het lichaamsgewicht en het effect (bv.

dobutamine, isoprenaline, orciprenaline en adrenaline). De dosering moet mogelijk hoger dan de aanbevolen therapeutische niveaus zijn.

Langzame intraveneuze toediening van diazepam wordt aanbevolen in het geval van convulsies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bètablokkers , andere combinaties, ATC-code: C07FX05.

Ivabradine

Werkingsmechanisme

Ivabradine is een puur hartfrequentie verlagend middel, dat werkt via selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker I_f -stroom, welke de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknop en de hartfrequentie bepaalt. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknop 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 door patiënten. Waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) wordt beschreven als een voorbijgaande verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld (zie rubriek 4.8).

Farmacodynamische effecten

De belangrijkste farmacodynamische eigenschap van ivabradine bij mensen is een specifiek dosisafhankelijke verlaging van de hartfrequentie. Analyse van de verlaging van de hartfrequentie met doseringen 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 slagen per minuut (zie rubriek 4.8).

Bij normaal aanbevolen doses is de hartfrequentieverlaging ongeveer 10 slagen per minuut 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 inotroop effect) of ventriculaire repolarisatie:

- in klinische elektrofysiologie onderzoeken had ivabradine geen effect op atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden of gecorrigeerde QT-intervallen;
- bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie (linkerventrikejectiefractie (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 4111 patiënten deel met chronisch stabiele angina pectoris, van wie er 2617 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 met een referentiegeneesmiddel gecontroleerd onderzoek 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 pectoris, tijd tot aanvang van angina pectoris en tijd tot 1 mm ST-segmentdepressie) en werd geassocieerd met een vermindering van circa 70% in het aantal angina pectoris aanvallen. De tweemaal daagse dosering van ivabradine was onveranderd werkzaam gedurende 24 uur.

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd 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 placebo-gecontroleerd onderzoek onder 725 patiënten gaf ivabradine geen extra werkzaamheid te zien bovenop amlodipine 10 mg eenmaal daags 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 placebo-gecontroleerd onderzoek onder 1277 patiënten vertoonde ivabradine een statistisch significante extra werkzaamheid op de respons op behandeling (gedefinieerd als een afname van minstens 3 angina-aanvallen per week en/of een toename in de tijd tot 1 mm ST-segmentdepressie van minstens 60 s tijdens een ETT op een loopband) bovenop amlodipine 5 mg eenmaal daags of nifedipine GITS 30 mg eenmaal daags op het dalpunt van geneesmiddelactiviteit (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 vertoonde geen extra werkzaamheid op secundaire eindpunten van ETT-parameters op het dalpunt van geneesmiddelactiviteit, terwijl er extra werkzaamheid werd waargenomen bij de piek (3-4 uur na orale inname van ivabradine).

De werkzaamheid van ivabradine werd volledig gehandhaafd in de 3 of 4 maanden durende behandelingsperioden in de werkzaamheidsonderzoeken. Er waren geen aanwijzingen voor farmacologische tolerantie (verlies van werkzaamheid) tijdens de behandeling noch van reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. De anti-angineuze en anti-ischemische effecten van ivabradine werden 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 één 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 diabetische patiënten (n = 457) met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als in 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 kreeg. Het belangrijkste werkzaamheids criterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of ziekenhuisopname voor hernieuwd optreden van of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek gaf geen verschil te zien in de cijfers van het primaire samengestelde eindpunt in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatieve risico ivabradine: placebo 1,00, p=0,945).

In een post-hoc subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris op het moment van randomisatie (n=1507) werd 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 ≥ 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 primaire samengestelde eindpunt (PSE) in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatieve risico ivabradine: placebo 1,08, $p=0,197$). Bradycardie werd gerapporteerd bij 17,9% van de patiënten in de ivabradinegroep (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 de PSE werd waargenomen in een tevoren gedefinieerde deelgroep van patiënten met angina pectoris in CCS klasse II of hoger bij de start van het onderzoek ($n=12.049$) (jaarlijks percentage 3,4% versus 2,9%, relatieve risico ivabradine: placebo 1,18, $p=0,018$), maar niet in de deelgroep van de totale anginapopulatie in CCS klasse \geq I ($n=14.286$) (relatieve risico ivabradine: placebo 1,11, $p=0,110$).

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

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 97 deelnemers bleek geen enkele retinale toxiciteit uit de gegevens die werden verzameld tijdens specifieke oftalmologische onderzoeken, gericht op het documenteren van de functie van het visuele systeem van staafjes, kegeltjes en afferente zenuwbanen (bijv. elektroretinografie, statisch en kinetisch gezichtsveldonderzoek, kleurwaarnemingstest en gezichtsscherpteonderzoek), uitgevoerd bij patiënten die gedurende 3 jaar met ivabradine werden behandeld voor chronische stabiele angina pectoris.

Metoprolol

Werkingsmechanisme

Metoprolol is een cardioselectieve bètablokker. Het blokkeert bèta-1-adrenerge receptoren (die zich voornamelijk in het hart bevinden) in lagere doses dan die welke nodig zijn voor het blokkeren van bèta-2-receptoren (die zich voornamelijk in de bronchiën en perifere vaten bevinden). Het heeft noch een membraan-stabiliserend effect, noch een intrinsieke sympathomimetische activiteit (ISA).

Farmacodynamische effecten

Metoprolol vermindert of remt het effect van de catecholamines op het hart. Dit leidt tot vermindering in het ritme, de contractiliteit en de capaciteit van het hart. Metoprolol heeft een antihypertensief effect, zowel in de orthostatische als liggende houding. Het vermindert ook de bloeddrukstijging als gevolg van inspanning.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij patiënten met angina pectoris verlaagt metoprolol de frequentie en ernst van ischemische episoden en verbetert het de tolerantie voor inspanning. Deze positieve effecten kunnen het gevolg zijn van een verminderde zuurstofbehoefte van de hartspier wegens een verlaagde hartfrequentie en contractiliteit van de hartspier.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting tot het indienen van de resultaten van studies met Arparial in alle deelgroepen van de pediatrische patiënten bij de behandeling van ischemische coronaire hartziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en mate van absorptie van respectievelijk ivabradine en metoprolol uit Arparial verschillen niet significant van de snelheid en mate van absorptie van ivabradine en metoprolol wanneer deze apart als monotherapie worden ingenomen.

Ivabradine

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 metaboliet 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 de 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 voor ongeveer 70% aan plasma-eiwit gebonden en het distributievolume 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-gedemethyleerde derivaat (S 18982), met een blootstelling ten opzichte van de moederverbinding van circa 40%. Het CYP3A4 is 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 metabolisme of de plasmaconcentraties van CYP3A4-substraat wijzigt. Omgekeerd kunnen krachtige remmers en inductoren een aanzienlijke invloed hebben op de plasmaconcentraties van ivabradine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ivabradine wordt uitgescheiden met een hoofdzakelijke plasmahalfwaardetijd van 2 uur (70-75% van de AUC) en heeft een effectieve halfwaardetijd van 11 uur. De totale klaring is circa 400 ml/min en de renale klaring is circa 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 kinetiek 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 (circa 20%) ten opzichte van de totale eliminatie van zowel ivabradine als zijn belangrijkste metaboliet S 18982 (zie rubriek 4.2).
- Leverfunctiestoornis: bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (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 leverfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Analyse van het FK/FD-verband heeft laten zien dat de hartfrequentie bijna lineair afneemt met de verhoging van de plasmaconcentraties van ivabradine en S 18982 voor doses tot 15-20 mg tweemaal daags. Bij hogere doses is de vermindering van de hartfrequentie niet langer evenredig met de plasmaconcentraties van ivabradine 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 ofschoon dit risico wordt verminderd met gematigde CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Metoprolol

Absorptie en distributie

Metoprolol wordt na een orale dosis volledig geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties 1,5–2 uur na toediening optreden. Wegens een duidelijk first-pass-metabolisme voor metoprolol is de biologische beschikbaarheid van één orale dosis ongeveer 50%. Gelijktijdige inname van voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid met ongeveer 30-40%. Slechts een kleine fractie van metoprolol (ongeveer 5-10%) bindt aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Metoprolol wordt gemetaboliseerd door oxidatie in de lever. Van de drie belangrijkste bekende metabolieten is aangetoond dat ze geen klinisch significant bèta-blokkerend effect hebben.

Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, door het leverenzym cytochroom (CYP) 2D6 gemetaboliseerd. Wegens polymorfie van het CYP 2D6-gen variëren de omzettingssnelheden per individu. Individuen met een slechte metabole capaciteit (ongeveer 7-8%) vertonen hogere plasmaconcentraties en langzamere eliminatie dan individuen met goede metabole capaciteit.

Eliminatie

De plasmaconcentraties zijn stabiel en reproduceerbaar bij individuen, maar meer dan 95% van een orale dosis wordt in de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden; in enkele gevallen tot 30%. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol in plasma is gemiddeld 3,5 uur (interval 1-9 uur). De totale klaring is ongeveer 1 l/min.

Speciale populaties

- Ouderen: De farmacokinetiek van metoprolol is bij ouderen niet significant anders dan in jongere populaties.
- Leverfunctiestoornis: Verhoogde biologische beschikbaarheid en verlaagde totale klaring.
- Zwangerschap: Metoprolol komt in de placenta terecht. De gemiddelde verhouding tussen de concentraties van metoprolol in navelstrengbloed en moederlijk bloed is 1.
- Borstvoeding: Metoprolol wordt in de moedermelk uitgescheiden. De gemiddelde verhouding tussen de concentraties metoprolol in moedermelk en moederlijk bloed is 3,7.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ivabradine

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_T -stroom van de cardiale pacemaker.

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

Metoprolol

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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. In een 3 maanden durende studie bij honden werd een verlenging van het QT-interval waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet

Zetmeel, gepregelatiniseerd (mais)
Cellulose, microkristallijn
Maltodextrine
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470B)

Filmomhulsel

Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E470B)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aluminium/PVDC/PVC blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doosjes:30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVDC/PVC blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doosjes:
Kalenderverpakkingen die 14, 28, 56, 98 of 112 filmomhulde tabletten bevatten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

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

Arparial 25mg/5mg, filmomhulde tabletten - RVG 114309
Arparial 50mg/5mg, filmomhulde tabletten - RVG 114310
Arparial 25mg/7,5mg, filmomhulde tabletten - RVG 114311
Arparial 50mg/7,5mg, filmomhulde tabletten - RVG 114312

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2016

Datum van laatste verlenging: 19 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 30 januari 2020.

Laatste wijziging betreft de opmaak: 08 juli 2022