

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivabradine Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten
Ivabradine Sandoz 7,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ivabradine Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ivabradine (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 70,965 mg lactose.

Ivabradine Sandoz 7,5 mg, filmomhulde tabletten
Een filmomhulde tablet bevat 7,5 mg ivabradine (als oxalaat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet bevat 106,449 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ivabradine Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten
Geel gekleurde, ronde (6,0 mm) filmomhulde tablet met de inscriptie "5" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ivabradine Sandoz 7,5 mg, filmomhulde tabletten
Oranje-geel gekleurde, ronde (6,5 mm), biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "7,5" aan een zijde.

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 bij wie de angina met een optimale bètablokkerdosis onvoldoende onder controle is.

Behandeling van chronisch hartfalen

Ivabradine is geïndiceerd 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, waaronder 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, dan wel de dosis te titreren, te nemen bij beschikbaarheid van seriële metingen van de hartfrequentie, ECG of ambulante 24-uursmonitoring.

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

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

Voorts 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 3 maanden.

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

Behandeling van chronisch hartfalen

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

De gewoonlijk aanbevolen aanvangsdosis ivabradine is tweemaal daags 5 mg. Na een behandelingsduur van twee weken kan de dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 7,5 mg als de hartfrequentie in rust voortdurend boven de 60 spm is of worden verlaagd tot tweemaal daags 2,5 mg (tweemaal daags een halve tablet van 5 mg) als de hartfrequentie in rust voortdurend onder de 50 spm is of bij symptomen in verband met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie. Als

de hartfrequentie tussen de 50 en 60 spm is, dient de dosis van tweemaal daags 5 mg te worden gehandhaafd.

Als tijdens de behandeling de hartfrequentie voortdurend daalt tot onder de 50 spm in rust, of als de patiënt bradycardiegerelateerde symptomen ondervindt, moet de dosis tot de onmiddellijk lagere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 7,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen. Als de hartfrequentie voortdurend stijgt tot boven de 60 spm in rust, kan de dosis tot de onmiddellijk hogere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen. Als de hartfrequentie lager blijft dan 50 spm of als symptomen van bradycardie aanhouden, moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig 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 dient daarom voorzichtig gebruikt te worden bij deze populatie.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ivabradine bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Ivabradine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, omdat het middel niet is onderzocht in deze populatie en een grote toename van totale blootstelling wordt verwacht (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hartfrequentie in rust lager dan 70 slagen per minuut vóór behandeling
- Cardiogene shock
- Acut myocardinfarct
- Ernstige hypotensie (<90/50 mm Hg)
- Ernstige leverinsufficiëntie

- Sick-sinussyndroom
- Sinoatriaal blok
- Instabiel of acuut hartfalen
- Pacemakerafhankelijkheid (hartfrequentie uitsluitend bepaald door de pacemaker)
- Instabiele angina pectoris
- Derdegraads 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 rubriek 4.5 en 5.2)
- Combinatie met verapamil of diltiazem, matige CYP3A4-remmers die de hartfrequentie kunnen doen afnemen (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen goede anticonceptie 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 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 (bijv. hartinfarct 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, het ECG of ambulante 24-uursmonitoring worden overwogen bij het bepalen van de hartfrequentie in rust voordat de behandeling met ivabradine begonnen wordt of bij patiënten die reeds behandeld worden met ivabradine en bij wie dosistitratie wordt overwogen. Dit geldt ook voor patiënten met een lage hartfrequentie, in het bijzonder wanneer de hartfrequentie daalt tot beneden de 50 spm, of na een vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2).

Cardiale aritmieën

Ivabradine is niet werkzaam bij de behandeling of preventie van cardiale aritmieën en verliest waarschijnlijk zijn werkzaamheid als zich een tachyarritmie voordoet (bijv. ventriculaire of supraventriculaire tachycardie). Ivabradine wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met atriumfibrilleren of andere cardiale aritmieën die de functie van de sinusknoop verstoren.

Bij patiënten die worden behandeld met ivabradine, is het risico op atriumfibrilleren verhoogd (zie rubriek 4.8). Atriumfibrilleren treedt vaker op bij patiënten die tegelijkertijd amiodaron of sterke klasse-I anti-aritmica gebruiken. Geadviseerd wordt om patiënten die met ivabradine worden behandeld, regelmatig klinisch te controleren op het voorkomen van atriumfibrilleren (langdurig of paroxismaal). Hier hoort ook ECG-registratie bij indien klinisch geïndiceerd (bijv. bij aggraving van angina pectoris, palpitaties, onregelmatige pols).

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.

Als atriumfibrilleren optreedt gedurende de behandeling, moet de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het voortzetten van de ivabradinebehandeling 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 tweedegraads AV-blok

Ivabradine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een tweedegraads AV-blok.

Gebruik bij patiënten met een lage hartfrequentie

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

Als tijdens de behandeling de rusthartfrequentie voortdurend daalt tot onder de 50 spm of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, dient de dosering naar beneden te worden getitreerd of de behandeling te worden gestopt als de hartfrequentie onder de 50 spm blijft of de symptomen van bradycardie voortduren (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 rubriek 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. Wegens de beperkte hoeveelheid informatie bij patiënten met hartfalen van functionele NYHA-klasse IV dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van ivabradine in deze populatie.

Beroerte

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

Gezichtsfunctie

Ivabradine beïnvloedt de functie van de retina. Er is geen bewijs dat een langlopende behandeling met ivabradine een toxisch effect heeft op de retina (zie rubriek 5.1). Het 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 en ivabradine dient daarom bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt. Ivabradine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie (bloeddruk <90/50 mm Hg) (zie rubriek 4.3).

Atriumfibrilleren - cardiale aritmieën

Er zijn geen aanwijzingen voor een risico op (excessieve) bradycardie bij terugkeer naar sinusritme als wordt gestart met farmacologische cardioversie bij met ivabradine behandelde patiënten. Wanneer

uitgebreide gegevens echter ontbreken, 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 ivabradine bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of die behandeld worden met QT-verlengende geneesmiddelen, dient vermeden te worden (zie rubriek 4.5). Als de combinatie noodzakelijk lijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist.

Hartfrequentieverlaging, 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 doorgemaakt tijdens 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 hadden geen invloed op het behandelingseffect van ivabradine. Bij aanpassingen van de behandeling bij patiënten met chronisch hartfalen die worden behandeld met ivabradine, dient de bloeddruk met geschikte tussenpozen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Ivabradine Sandoz bevat lactose en natrium

Patiënten met de zeldzame aangeboren afwijkingen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

QT-verlengende geneesmiddelen

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

Gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen met ivabradine dient te worden vermeden omdat QT-verlenging kan worden verergerd door verlaging van de hartfrequentie. Als de combinatie noodzakelijk lijkt, is nauwlettende cardiale bewaking vereist (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Kaliumverlagende diuretica (thiazidediuretica en lisdiuretica): hypokaliëmie kan het risico op 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 stof-geïnduceerd.

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 geen effect had 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 geneesmiddelinteracties hebben aangetoond dat CYP3A4-remmers de plasmaconcentraties van ivabradine verhogen, terwijl inductoren deze verlagen. Verhoogde plasmaconcentraties van ivabradine kunnen in verband gebracht worden met het risico op excessieve bradycardie (zie rubriek 4.4).

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

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.

Matige CYP3A4-remmers: specifieke interactie-onderzoeken bij gezonde proefpersonen 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 van de 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 niet aanbevolen

Grapefruitsap: de blootstelling aan ivabradine was verdubbeld na gelijktijdig gebruik van grapefruitsap. Daarom moet het nuttigen van grapefruitsap worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

- Matige CYP3A4-remmers: gelijktijdig gebruik van ivabradine met andere matige CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kan worden overwogen met 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 (bijv. 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 dient beperkt te worden.

Ander gelijktijdig gebruik

Specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties 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 zijn de volgende geneesmiddelen routinematig gecombineerd met ivabradine zonder dat dit problemen opleverde voor de veiligheid: angiotensine-converterend-enzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers, diuretica, anti-alдостeronmiddelen, kort- en langwerkende nitraten, HMG CoA-reductaseremmers, fibraten, protonpompremmers, orale antidiabetica, aspirine en andere antithrombotica.

Pediatische patiënten

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 goede anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Er zijn weinig tot geen gegevens over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek 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).

Borstvoeding

Dierstudies laten zien dat ivabradine wordt uitgescheiden in melk. Daarom is ivabradine gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Vruchtbaarheid

Onderzoek bij ratten heeft geen invloed aangetoond op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Een specifiek onderzoek naar de mogelijke invloed van ivabradine op de rijvaardigheid is uitgevoerd met gezonde proefpersonen; hierbij werd geen verandering in de rijvaardigheid waargenomen. In postmarketingervaring zijn echter gevallen van verminderde rijvaardigheid ten gevolge van visuele symptomen gerapporteerd. Ivabradine kan tijdelijke lichtgevaarwordingen veroorzaken, die hoofdzakelijk bestaan uit fosfenen (zie rubriek 4.8). Bij deelname aan het verkeer of het bedienen van machines in situaties waarbij onverwachte variaties in lichtintensiteit kunnen voorkomen, dient men rekening te houden met deze lichtgevaarwordingen, met name als '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 waarin bijna 45.000 deelnemers betrokken waren.

De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij ivabradine, lichtgeaarwordingen (fosfenen) en bradycardie, zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologische effect van het geneesmiddel.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken; ze zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: 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	Frequentie	Voorkeursterm
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Eosinofilie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hyperurikemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, in het algemeen tijdens de eerste maand van de behandeling Duizeligheid, mogelijk verband houdend met bradycardie
	Soms*	Syncope, mogelijk verband houdend met bradycardie
Oogaandoeningen	Zeer vaak	Lichtgeaarwordingen (fosfenen)
	Vaak	Wazig zien
	Soms*	Diplopie Verminderd gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie Eerstegraads AV-blok (ECG verlengd PQ-interval) Ventriculaire extrasystolen Atriumfibrilleren
		Soms
	Zeer zelden	Tweedegraads AV-blok, derdegraads AV-blok Sick-sinussyndroom
Bloedvataandoeningen	Vaak	Ongereguleerde bloeddruk
	Soms*	Hypotensie, mogelijk verband houdend met bradycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Dyspnoe
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid
		Obstipatie
		Diarree

		Abdominale pijn*
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms*	Angio-oedeem
		Rash
	Zelden*	Erytheem
		Pruritus
		Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Spierkrampen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms*	Asthenie, mogelijk verband houdend met bradycardie
		Vermoeidheid, mogelijk verband houdend met bradycardie
	Zelden*	Malaise, mogelijk verband houdend met bradycardie
Onderzoeken	Soms	Verhoogd creatinine in het bloed
		ECG verlengd QT-interval

*Frequentie berekend uit klinisch onderzoek naar geconstateerde bijwerkingen van spontane rapportage

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lichtgewaarwordingen (fosfenen) werden gemeld door 14,5% van de patiënten, beschreven als een voorbijgaande toegenomen helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld. Ze 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 nawerking). Fosfenen beginnen in het algemeen in de eerste twee maanden van behandeling waarna zij herhaalde malen kunnen voorkomen. De intensiteit van de fosfenen werd in het algemeen omschreven als licht tot matig. 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 de behandeling. 0,5% van de patiënten had last van een ernstige bradycardie van 40 spm of lager.

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, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van ten minste 3 maanden, waarin meer dan 40.000 patiënten waren geïncludeerd, was de incidentie van atriumfibrilleren 4,86% bij de met ivabradine behandelde patiënten vergeleken met 4,08% in de controlegroep, wat 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

Symptomen

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

Behandeling

Ernstige bradycardie dient symptomatisch te worden behandeld in een gespecialiseerde omgeving. In het geval van bradycardie met slechte hemodynamische tolerantie kan symptomatische behandeling met intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Indien nodig kan tijdelijke cardiale elektrische pacing worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, overige cardiaca, ATC-code: C01EB17.

Werkingsmechanisme

Ivabradine is een puur hartfrequentie verlagend middel, dat werkt via selectieve en specifieke remming van de cardiale pacemaker I_f -stroom, die de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknoop en de hartfrequentie reguleert. 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 een interactie aangaan met de retinale stroom I_h die veel lijkt op de cardiale I_f . Het neemt deel aan de temporele resolutie van het visuele systeem, door de retinale respons op felle lichtprikkels te begrenzen. Onder omstandigheden die daartoe aanleiding geven (bijvoorbeeld snelle wisselingen van lichtsterkte), kan een gedeeltelijke inhibitie van I_h door ivabradine de oorzaak zijn van het af en toe waarnemen van lichtgewaarwordingen. Deze lichtgewaarwordingen (fosfenen) worden beschreven als een voorbijgaande toegenomen helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld (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 doseringen tot 20 mg tweemaal daags geven een trend aan naar een plateau-effect dat consistent is met een verminderd risico op ernstige bradycardie van lager dan 40 spm (zie rubriek 4.8).

Bij de gebruikelijke aanbevolen doses is de hartfrequentieverlaging ongeveer 10 spm in rust en tijdens inspanning. Dit leidt tot een vermindering van de cardiale belasting en het myocardiale zuurstofverbruik. Ivabradine heeft geen effect op intracardiale geleiding, contractiliteit (geen negatief inotrop 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 nadelig effect op de LVEF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De antiangineuze en anti-ischemische werkzaamheid van ivabradine is 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 bleek binnen 3 tot 4 weken behandeling effect te hebben op inspanningstestparameters. 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 was na een maand behandeling de totale inspanningsduur op het dalpunt met ongeveer 1 minuut verlengd 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 antiangineuze en anti-ischemische voordelen van ivabradine bevestigd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De werkzaamheid van 5 en 7,5 mg tweemaal daags 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) was consistent in alle onderzoeken en ging gepaard met een vermindering van circa 70% van het aantal angina-aanvallen. De tweemaal daagse toediening van ivabradine bleef 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 bij 725 patiënten liet ivabradine in aanvulling op amlodipine (eenmaal daags 10 mg) geen extra werkzaamheid zien op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname) terwijl er tijdens de piek (3-4 uur na orale inname) sprake was van extra werkzaamheid.

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek bij 1277 patiënten vertoonde ivabradine een statistisch significante toename van de werkzaamheid in reactie op de behandeling (gedefinieerd als een afname van ten minste 3 angina-aanvallen per week en/of een toename van de tijd tot een 1-mm-ST-segmentdepressie van ten minste 60 s tijdens een loopbandtest [ETT]) in aanvulling op 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 (odds ratio=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 bleef volledig gehandhaafd in de 3 of 4 maanden durende behandelingsperioden in de werkzaamheidsonderzoeken. Er waren geen aanwijzingen voor het ontstaan van farmacologische tolerantie (verlies van werkzaamheid) tijdens de behandeling noch van reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. De antiangineuze en anti-ischemische effecten van ivabradine gingen gepaard 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 effecten op de bloeddruk en perifere vaatweerstand waren gering en klinisch niet significant.

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

De antiangineuze 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, is uitgevoerd bij 10.917 patiënten met coronaire hartziekte en linkerventrikeldisfunctie (LVEF<40%) in aanvulling op optimale achtergrondtherapie waarbij 86,9% van de patiënten bètablokkers kregen. Het belangrijkste werkzaamheidscriterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname wegens acuut MI of ziekenhuisopname wegens voor het eerst optreden of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek liet geen verschil 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 geïdentificeerd met betrekking tot cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname wegens acuut MI of hartfalen (ivabradine 12,0% versus placebo 15,5%; p=0,05).

Een groot uitkomstonderzoek, SIGNIFY, is uitgevoerd bij 19.102 patiënten met coronaire hartziekte en zonder klinisch hartfalen (LVEF>40%) in aanvulling op 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 werkzaamheidscriterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden of 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 het 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.

Het SHIFT-onderzoek was een groot multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd dubbelblind placebo-gecontroleerd uitkomstonderzoek uitgevoerd bij 6505 volwassen patiënten met stabiel chronisch hartfalen (CHF) (gedurende ≥ 4 weken), NYHA-klasse II tot IV, met een verminderde linkerventriek-ejectiefractie (LVEF $\leq 35\%$) en een hartfrequentie in rust van ≥ 70 spm.

Patiënten kregen standaardzorg met bètablokkers (89%), ACE-remmers en/of angiotensine-II-antagonisten (91%), diuretica (83%) en anti-aldosteronmiddelen (60%). In de ivabradinegroep werden 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 ging gepaard met een gemiddelde daling van de hartfrequentie van 15 spm vanaf een uitgangswaarde van 80 spm. Het verschil in hartfrequentie tussen

de ivabradine- en de placebogroep was 10,8 spm na 28 dagen, 9,1 spm na 12 maanden en 8,3 spm na 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 wegens verergerend hartfalen (hazard-ratio: 0,82; 95% BI [0,75-0,90] – $p < 0,0001$) dat duidelijk werd binnen 3 maanden na aanvang van de behandeling. De absolute risicoverlaging was 4,2%. De resultaten met betrekking tot het primaire eindpunt worden voornamelijk veroorzaakt door de hartfalen eindpunten, 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=3241) n (%)	Placebo (N=3264) 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:				
- CV overlijden	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Ziekenhuisopname wegens verergerend HF	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Andere secundaire eindpunten:				
- Overlijden door alle oorzaken	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 wegens alle oorzaken	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Ziekenhuisopname om een CV reden	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

De vermindering in het primaire eindpunt werd consequent gezien, ongeacht geslacht, NYHA-klasse, ischemische of niet-ischemische etiologie van hartfalen en geschiedenis van diabetes of hypertensie.

In de subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 75 spm ($n=4150$) werd een sterkere verlaging gezien van het primaire samengestelde eindpunt van 24% (hazard-ratio: 0,76; 95% BI [0,68-0,85] – $p < 0,0001$) en van andere secundaire eindpunten waaronder overlijden door alle oorzaken (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 gezien 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 targetdosis bètablokkers werden geen statistisch significante gunstige effecten op het primaire samengestelde eindpunt (hazard-ratio: 0,97; 95% BI [0,74; 1,28]) en andere secundaire eindpunten, waaronder 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]) gezien.

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

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) en uitgevoerd bij patiënten die gedurende 3 jaar met ivabradine werden behandeld voor chronische stabiele angina pectoris.

Pediatrische patiënten

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd 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) in aanvulling op de optimale basisbehandeling. 74 van hen kregen ivabradine (verhouding 2:1). De aanvangsdosis was 0,02 mg/kg b.i.d. voor de deelgroep van 6-12 maanden, 0,05 mg/kg b.i.d. voor 1-3 jaar en 3-18 jaar bij <40 kg, en 2,5 mg b.i.d. voor 3-18 jaar bij ≥ 40 kg. De dosis werd aangepast op basis van de therapeutische respons met maximale doses van respectievelijk 0,2 mg/kg b.i.d., 0,3 mg/kg b.i.d. en 15 mg b.i.d. 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 volwassenen, gezonde vrijwilligers werd geen farmacokinetisch verschil aangetoond tussen de twee formuleringen.

Een verlaging van 20% van de hartfrequentie, zonder bradycardie, werd bereikt bij 69,9% van de patiënten in de ivabradinegroep, 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% van de hartfrequentie kon worden bereikt, waren respectievelijk $0,13 \pm 0,04$ mg/kg b.i.d., $0,10 \pm 0,04$ mg/kg b.i.d. en $4,1 \pm 2,2$ mg b.i.d. voor de leeftijdsgroepen 1-3 jaar, 3-18 jaar bij <40 kg, en 3-18 jaar bij ≥ 40 kg.

De gemiddelde LVEF steeg van 31,8% tot 45,3% bij M012 in de ivabradinegroep, vergeleken met 35,4% tot 42,3% in de placebogroep. Er was een verbetering in de NYHA-klasse bij 37,7% van de ivabradinepatiënten vergeleken met 25,0% in de placebogroep. Deze verbeteringen waren niet statistisch significant.

Het veiligheidsprofiel over één jaar was vergelijkbaar met dat beschreven bij volwassen CHF-patiënten.

De langetermijneffecten van ivabradine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling, alsmede de werkzaamheid over de 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 het referentiemiddel dat ivabradine bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met angina pectoris.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiemiddel dat ivabradine bevat bij kinderen in de leeftijd van 0 tot minder dan 6 maanden met chronisch hartfalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Onder fysiologische omstandigheden wordt ivabradine snel afgegeven uit tabletten en is het 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 piek plasmaniveau onder nuchtere omstandigheden na ongeveer 1 uur wordt bereikt. 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%. Inname van de tablet tijdens de maaltijd wordt aanbevolen om de interindividuele variabiliteit van de blootstelling te verminderen (zie rubriek 4.2).

Distributie

Ivabradine wordt voor ongeveer 70% aan plasma-eiwit gebonden en het distributievolume in steady state ligt bij patiënten dicht bij 100 l. De maximum plasmaconcentratie na chronische toediening van de aanbevolen dosis van 5 mg tweemaal daags is 22 ng/ml (CV=29%). De gemiddelde plasmaconcentratie bij steady state is 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformatie

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

Eliminatie

Ivabradine wordt uitgescheiden met een plasmahalfwaardetijd van 2 uur (70-75% van de AUC) en 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 metaboolieten vindt in vergelijkbare mate plaats via feces en urine. Ongeveer 4% van een orale dosis wordt onveranderd in de 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 (circa 20%) aan de totale eliminatie van zowel ivabradine als zijn belangrijkste metabooliet S 18982 (zie rubriek 4.2).
- Leverfunctiestoornis: bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score tot 7) was de ongebonden AUC van ivabradine en van de belangrijkste actieve metabooliet ongeveer 20%

- hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matige leveraandoening. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 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 beschreven voor volwassenen, wanneer een titratieschema op basis van leeftijd en gewicht wordt toegepast.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Analyse van het PK/PD-verband heeft laten zien dat de hartfrequentie bijna lineair afneemt met de stijging van de plasmaconcentraties van ivabradine en S 18982 voor doses tot 15-20 mg tweemaal daags. Bij hogere doses is de verlaging van de hartfrequentie niet langer proportioneel met de 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 kleiner wordt met matige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5). Het PK/PD-verband van ivabradine bij pediatriche patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met dat beschreven 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 carcinogene potentieel. Reproductietoxiciteitsonderzoeken hebben geen effect aangetoond van ivabradine op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Als drachtige dieren tijdens de organogenese werden behandeld met blootstellingen die dicht bij de therapeutische doses lagen, 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 die gingen niet gepaard met enige 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 onderzoeken met herhaalde doses en carcinogeniteitsonderzoeken op de lange termijn 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 ondersteunen het ontbreken van milieurisico van ivabradine en ivabradine vormt geen bedreiging voor het milieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactose, watervrij

Siliciumdioxide, colloidaal watervrij
Croscarmellose natrium (E468)
Butylhydroxytolueen (E321)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulsel

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 6000
Magnesiumstearaat (E470b)
IJzeroxide geel (E172)
Glycerol (E422)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

HDPE fles: 18 maanden

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen of PVC/PE/PVdC-aluminium blisterverpakkingen of zijn verpakt in een HDPE fles met PP draaidop, die moeilijk te openen is voor kinderen, met droogmiddel (silica gel).

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 of 112 filmomhulde tabletten.

Kalenderverpakkingen: 28, 30, 56, 60 of 98 filmomhulde tabletten.

Fles: 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Ivabradine Sandoz 5 mg, filmomhulde tabletten - RVG 118268
Ivabradine Sandoz 7,5 mg, filmomhulde tabletten - RVG 118269

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 februari 2017
Datum van laatste verlenging: 20 oktober 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 17 februari 2021