1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ivabradine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 63,91 mg lactosemonohydraat.

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 7,5 mg ivabradine (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat 61,215 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten
Zalmkleurige, langwerpige (8,5 mm lange, 4,5 mm brede), filmomhulde tablet met aan beide zijden een breukstreep, met “5” op één kant en op de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten
Zalmkleurige, driehoekige (7 mm x 7 mm x 7 mm), filmomhulde tablet met “7,5” op één kant en op de andere kant.

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 voor gebruik:

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 in aanwezigheid van voorzieningen voor het serieel meten van de hartfrequentie, voor het opnemen van het ECG of voor ambulante 24-uurs monitoring.
De startdosis ivabradine mag niet hoger zijn dan 5 mg tweemaal daags in patiënten jonger dan 75 jaar. 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 60 slagen per minuut (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 50 spm in rust of de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, dient de dosering naar beneden worden getitreerd inclusief de laagste dosis van 2,5 mg tweemaal daags (een halve 5 mg tablet tweemaal daags). 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 spm blijft of de symptomen van bradycardie voortduren ondanks de vermindering 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 wanneer 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) wanneer de hartfrequentie in rust voortdurend onder de 50 spm is of bij symptomen in verband met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie. Wanneer de hartfrequentie tussen de 50 en 60 spm is, dient de dosis van tweemaal daags 5 mg te worden gehandhaafd.
Wanneer tijdens de behandeling de hartfrequentie voortdurend daalt tot onder de 50 spm in rust, of de patiënt symptomen in verband met bradycardie ondervindt, moet de dosis tot de volgende lagere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 7,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen. Wanneer de hartfrequentie voortdurend stijgt tot boven de 60 spm in rust, kan de dosis tot de volgende hogere dosis worden getitreerd bij patiënten die tweemaal daags 2,5 mg of tweemaal daags 5 mg krijgen.
Wanneer de hartfrequentie lager blijft dan 50 spm of symptomen van bradycardie aanhouden, moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

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

Nierfunctiestoornis
Er is geen aanpassing van de dosering 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 dit 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 bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Momenteel beschikbare gegevens voor de behandeling van chronisch hartfalen worden in rubrieken 5.1 en 5.2 beschreven, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.
Er zijn geen gegevens voor symptomatische behandeling van chronische stabiele angina pectoris beschikbaar.

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 spm vóór behandeling
- Cardiogene shock
- Acuut myocard infarct
- Ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Sick sinus syndroom
- Sino-atriaal blok
- Instabiel of acuut hartfalen
- Pacemakerafhankelijkheid (hartfrequentie uitsluitend bepaald door de pacemaker)
- Instabiele angina pectoris
- 3e graads AV-blok
- Combinatie met sterke cytochroom P450 3A4-remmers zoals azol-antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, erytromycine oraal, josamycine, telitromycine), HIV-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon (zie rubriek 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 anticonceptiemaatregelen gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ontbreken van gunstig effect op de klinische resultaten in 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
Gegeven het feit dat de hartfrequentie aanzienlijk kan fluctueren in de tijd, moet seriële meting van deze frequentie, opname van het ECG of ambulante 24-uurs monitoring worden overwogen teneinde de hartfrequentie in rust vast te stellen voorafgaand aan het starten van de behandeling met ivabradine alsmede in patiënten die reeds behandeld worden met ivabradine maar bij wie dosis-titratie wordt overwogen. Dit is eveneens van toepassing op patiënten met een lage hartfrequentie, in het bijzonder wanneer de hartfrequentie daalt tot beneden 50 spm, of na een vermindering van de dosis (zie rubriek 4.2).

Cardiale aritmieën
Ivabradine is niet werkzaam bij het behandelen of voorkomen van cardiale aritmieën en raakt zijn werkzaamheid waarschijnlijk kwijt als zich een tachyaritmie 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.
In patiënten die worden behandeld met ivabradine is sprake van een toegenomen risico op atriumfibrilleren (zie rubriek 4.8). Atriumfibrilleren treedt vaker op in 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). Indien klinisch geïndiceerd hoort hier ook ECG-registratie bij (bijv. bij aggravatie van angina pectoris, palpitaties, onregelmatige polsslag).
Patiënten dienen te worden geïnformeerd over klachten 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 ivabradine behandeling 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 2e graads AV-blok
Ivabradine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een 2e graads AV-blok.

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 spm (zie rubriek 4.3).
Als tijdens de behandeling de rusthartfrequentie voortdurend daalt tot onder 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 50 spm blijft of de symptomen van bradycardie voortduren (zie rubriek 4.2).

Combinatie met calciumkanaalblokkers
Gelijktijdig gebruik van ivabradine met calciumkanaalblokkers 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 calciumkanaalblokkers zoals amlodipine. Extra werkzaamheid van ivabradine in combinatie met dihydropyridine calciumkanaalblokkers 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 ivabradine bij patiënten met hartfalen met NYHA functionele classificatie IV.

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

Gezichtsfunctie
Ivabradine 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.

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 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 ivabradine 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
Wanneer behandelingsaanpassingen worden aangebracht bij patiënten met chronisch hartfalen die worden behandeld met ivabradine dient de bloeddruk met een geschikte tussenpoos te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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, ziprasidone, 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).

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

Farmacokinetische interacties

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 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. Interactieonderzoeken hebben aangetoond dat CYP3A4-remmers ivabradineplasmaconcentraties verhogen, terwijl inductoren deze verlagen. Verhoogde plasmaconcentraties van ivabradine kunnen geassocieerd worden met het risico op excessieve bradycardie (zie rubriek 4.4).

Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik
Krachtige CYP3A4-remmers
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.

Matige CYP3A4-remmers
Specifieke interactie onderzoeken 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 spm. Gelijktijdig gebruik van ivabradine met deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen
Ivabradineblootstelling werd 2-voudig verhoogd na het gelijktijdige gebruik van grapefruitsap. Daarom moet het nuttigen van grapefruitsap worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen
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 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 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.

Ander gelijktijdig gebruik
Specifieke interactieonderzoeken hebben geen klinisch significant effect te zien gegeven van de volgende geneesmiddelen op de farmacokinetica en farmacodynamica 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 farmacokinetica van simvastatine, amlodipine, lacidipine, op de farmacokinetica en farmacodynamica van digoxine, warfarine en op de farmacodynamica 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 anti-bloedplaatjes geneesmiddelen.

Pediatrische 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 de juiste anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken. 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 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

Ivrabradine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op het vermogen om machines te bedienen.
Een specifiek onderzoek om de mogelijke invloed van ivabradine te beoordelen op rijvaardigheid is uitgevoerd met gezonde proefpersonen waarbij geen verandering in de rijvaardigheid werd waargenomen. In postmarketingervaring zijn echter gevallen van verminderde rijvaardigheid ten gevolge van visuele symptomen gerapporteerd. Ivabradine kan waarnemen van lichtverschijnselen veroorzaken van voorbijgaande aard, die hoofdzakelijk bestaan uit fosfenen (zie rubriek 4.8). Indien men gaat rijden of machines bedient in situaties waarbij onverwachte variaties in lichtintensiteit kunnen voorkomen, dient men rekening te houden met deze lichtverschijnselen, met name als 's nachts gereden wordt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De bijwerkingen die het vaakst voorkomen bij ivabradine zijn lichtverschijnselen (fosfenen) (14,5 %) en bradycardie (3,3 %). Deze zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologisch effect van het geneesmiddel.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en zijn volgens de volgende frequentie gerangschikt: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Voorkeurterm**
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	Lichtverschijnselen (fosfenen)
	Vaak	Wazig zien
	Soms*	Diplopia

		Verstoord gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie
		1e graads AV-blok (ECG verlengd PQ-interval)
		Ventriculaire extrasystolen
		Atriumfibrilleren
	Soms	Palpitaties, supraventriculaire extrasystolen, ECG verlengd QT-interval
	Zeer zelden	2e graads AV-blok, 3e graads AV-blok
		Sicksinussyndroom
Bloedvataandoeningen	Vaak	Ongecontroleerde 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	Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verhoogde creatinine in het bloed
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms*	Asthenie, mogelijk verband houdend met bradycardie
		Vermoeidheid, mogelijk verband houdend met bradycardie
	Zelden*	Malaise, mogelijk verband houdend met bradycardie

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) werden 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 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. 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 spm.

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 geïncludeerd, was de incidentie van atriumfibrilleren 4,86% in de met ivabradine behandelde patiënten vergeleken met 4,08% in de controlegroep, hetgeen overeenkomt met een hazard ratio van 1,26, 95% CI [1,15 – 1,39].

In de SHIFT-studie ondervonden meer patiënten episoden van verhoogde bloeddruk terwijl ze met ivrabradine werden behandeld (7,1%) in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld (6,1%). Deze episoden traden het vaakst op kort nadat de bloeddrukbehandeling werd aangepast, waren van voorbijgaande aard en hadden geen invloed op het behandelingseffect van ivrabradine.

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 :

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

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 inclusief intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Tijdelijke cardiale elektrische pacing kan indien nodig worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiale therapie, overige cardiale preparaten, 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, welke de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknoop en de hartfrequentie bepaalt. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknoop zonder effecten op intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden, evenmin als op myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Ivabradine kan ook interactie aangaan met de retinale stroom I_h die veel lijkt op cardiale I_f. Het neemt deel aan de tijdelijke resolutie van het visuele systeem, door vermindering van de retinale respons op felle lichtprikkels. Onder omstandigheden die daartoe aanleiding geven (bijvoorbeeld snelle wisselingen in lichtsterkte), kan een gedeeltelijke inhibitie van I_h door ivabradine de oorzaak zijn van het af en toe waarnemen van lichtverschijnselen. 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 spm (zie rubriek 4.8).
Bij normaal aanbevolen doses, is de hartfrequentieverlaging ongeveer 10 spm in rust en tijdens inspanning. Dit leidt tot een vermindering van de cardiale belasting en het myocardiaal zuurstofverbruik. Ivabradine heeft geen invloed op intracardiale geleiding, contractiliteit (geen negatief 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 linkerventrikel disfunctie (linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) tussen 30 en 45%), had ivabradine geen nadelige invloed op de

LVEF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Ivabradine 5 mg tweemaal daags was effectief op inspanningstestparameters binnen 3 tot 4 weken behandeling. De effectiviteit werd bevestigd met 7,5 mg tweemaal daags. In het bijzonder werd het extra voordeel boven 5 mg tweemaal daags vastgesteld in een gecontroleerd referentieonderzoek vergeleken met atenolol: met 5 mg tweemaal daags werd na een maand behandeling de totale inspanningsduur op het dalpunt met ongeveer 1 minuut verhoogd en na een geforceerde titratie tot 7,5 mg tweemaal daags werd na een extra periode van 3 maanden een verdere verbetering met bijna 25 seconden behaald. In dit onderzoek werden de anti-angineuze en anti-ischemische voordelen van ivabradine bevestigd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De effectiviteit 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 effectief 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 (eenmaal daags 10 mg) op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname) terwijl er tijdens de piek sprake was van extra werkzaamheid (3-4 uur na orale inname).

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek onder 1.277 patiënten gaf ivabradine een statistisch significante toename van de werkzaamheid in reactie op de behandeling te zien (gedefinieerd als een afname van ten minste 3 angina-aanvallen per week en/of een toename in de tijd tot een 1-mm-ST-segmentdepressie van ten minste 60 sec. tijdens een loopbandtest [ETT]) bovenop amlodipine (eenmaal daags 5 mg) of nifedipine GITS (eenmaal daags 30 mg) op het dalpunt van de werkzaamheid van het geneesmiddel (12 uur na orale inname van ivabradine) gedurende een behandelingsperiode van 6 weken (OR=1,3; 95% CI [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 effectiviteit van ivabradine werd volledig gehandhaafd in de 3 of 4 maanden durende behandelingsperioden in de effectiviteitsonderzoeken. Er was geen sprake van farmacologische tolerantie (verlies van effectiviteit) tijdens de behandeling noch van reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling. De anti-angineuze en anti-ischemische effectiviteit van ivabradine werd geassocieerd met dosisafhankelijke verlagingen van de hartfrequentie en met een aanzienlijke verlaging van het rate pressure product (hartfrequentie x systolische bloeddruk) in rust en tijdens inspanning. De invloed op de bloeddruk en perifere vaatweerstand was gering en klinisch niet significant.

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

De anti-angineuze en anti-ischemische effectiviteit 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 kregen. Het belangrijkste werkzaamheidscriterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut MI of ziekenhuisopname bij hernieuwd optreden van of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek gaf geen verschil te zien in de cijfers van het primaire samengestelde eindpunt in de 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=1.507) 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 behandelschema 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 een niet-fataal MI. Het onderzoek toonde geen verschil in het percentage van het primair samengestelde eindpunt (PSE) in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatieve risico ivabradine: placebo 1,08, p=0,197). Bradycardie werd gerapporteerd in 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 ≥ 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 onderzoek uitgevoerd bij 6505 volwassen patiënten met stabiel chronisch CHF (gedurende ≥ 4 weken), NYHA-klasse II tot IV, met een verminderde linkerventrikelejectiefractie (LVEF ≤ 35%) en een hartfrequentie in rust van ≥ 70 spm.
Patiënten hebben standaardzorg ontvangen inclusief bètablokkers (89%), ACE-remmers en/of angiotensine-II-antagonisten (91%), diuretica (83%) en anti-aldosteronmiddelen (60%). In de groep met ivabradine werd 67% van de patiënten behandeld met tweemaal daags 7,5 mg. De mediane duur van de follow-up was 22,9 maanden. Behandeling met ivabradine werd in verband gebracht met een gemiddelde daling van de hartfrequentie van 15 spm vanaf een basislijnwaarde van 80 spm. Het verschil in hartfrequentie tussen ivabradine- en placebogroepen was 10,8 spm op 28 dagen, 9,1 spm op 12 maanden en 8,3 spm op 24 maanden.

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

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

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

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

In de subgroep van patiënten met hartfrequentie ≥ 75 spm (n=4150) werd een sterkere verlaging opgemerkt in het primaire samengestelde eindpunt van 24% (hazard-ratio: 0,76, 95% BI [0,68;0,85] – p<0,0001) en voor andere secundaire eindpunten inclusief overlijden door ongeacht welke oorzaak (hazard-ratio: 0,83, 95% BI [0,72;0,96] – p=0,0109) en CV overlijden (hazard-ratio: 0,83, 95% BI [0,71;0,97] – p=0,0166). In deze patiëntensubgroep is het veiligheidsprofiel van ivabradine in lijn met dat voor de algemene populatie.

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

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

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 97 deelnemers bleek geen enkele retinale toxiciteit uit de gegevens die werden verzameld tijdens specifieke ofthalmologe 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 werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd onder 116 pediatrische patiënten (17 in de leeftijd van [6-12[maanden, 36 in de leeftijd van [1-3[jaar en 63 in de leeftijd van [3-18[jaar) met CHF en gedilateerde cardiomyopathie (DCM) bovenop de optimale basisbehandeling. 74 van hen kregen ivabradine (verhouding 2:1). De aanvangsdosis was 0,02 mg/kg 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 voor <40 kg, en 2,5 mg b.i.d. voor [3-18[jaar en ≥40 kg. De dosis werd aangepast afhankelijk van de therapeutische respons met maximale doses van respectievelijk 0,2 mg/kg 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 volwassen, gezonde vrijwilligers werd geen farmacokinetisch verschil aangetoond tussen de twee formuleringen.
Een verlaging van 20% in de hartfrequentie, zonder brachycardie, werd bereikt bij 69,9% van de patiënten in de ivabradine-groep, vergeleken met 12,2% in de placebogroep tijdens de titratieperiode van 2 tot 8 weken (odds ratio: E = 17,24, 95% BI [5,91; 50,30]).
De gemiddelde doses ivabradine waarmee een verlaging van 20% in de hartfrequentie kon worden bereikt, waren respectievelijk 0,13 ± 0,04 mg/ kg b.i.d., 0,10 ± 0,04 mg/kg b.i.d. en 4,1 ± 2,2 mg b.i.d. voor de leeftijdsgroepen [1-3[jaar, [3-18[jaar en <40 kg, en [3-18[jaar en ≥40 kg.
De gemiddelde LVEF steeg van 31,8% tot 45,3% bij M012 in de ivabradine-groep, vergeleken met 35,4% tot 42,3% in de placebogroep. Er was een verbetering in de NYHA-klasse bij 37,7% van de ivabradine-patiënten vergeleken met 25,0% in de placebogroep. Deze verbeteringen waren niet statistisch significant.
Het veiligheidsprofiel over één jaar was vergelijkbaar met hetgeen werd beschreven bij volwassen CHF-patiënten.

De langetermijneffecten van ivabradine op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling, 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 Procoralan 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 Procoralan 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 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 biobeschikbaarheid
Ivabradine wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening waarbij het piek plasmaniveau, indien nuchter, wordt bereikt na ongeveer 1 uur. De absolute biobeschikbaarheid van de filmomhulde tabletten ligt rond 40%, vanwege het first-pass-effect in de darmen en lever.
Voedsel vertraagde de absorptie met ongeveer 1 uur en verhoogde plasmablootstelling met 20 tot 30%. De inname van de tablet tijdens de maaltijd wordt aanbevolen om de variabiliteit tussen individuen aan blootstelling te verminderen (zie rubriek 4.2).

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

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

Eliminatie
Ivabradine wordt hoofdzakelijk uitgescheiden met een plasmahalfwaardetijd van 2 uur (70-75% van de AUC) en heeft een effectieve halfwaardetijd van 11 uur. De totale klaring is 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 kinetica van ivabradine is lineair in een oraal dosisbereik van 0,5 – 24 mg.

Speciale populaties
Ouderen
Er zijn geen farmacokinetische verschillen (AUC en Cmax) 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 farmacokinetica 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).

Leverstoornis
Bij patiënten met een lichte leverstoornis (Child Pugh score tot 7) waren de ongebonden AUC van ivabradine en de belangrijkste actieve metaboliet ongeveer 20% hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matige leveraandoening. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige leverstoornis (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 die beschreven is 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 verhoging van ivabradine- en S 18982-plasmaconcentraties voor doses tot 15-20 mg tweemaal daags. Bij hogere doses is de vermindering van de hartfrequentie niet langer proportioneel voor ivabradineplasmaconcentraties en neigt ertoe een plateau te bereiken. Hoge blootstelling aan ivabradine, wat kan voorkomen als ivabradine wordt gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan resulteren in een overmatige verlaging van de hartfrequentie ofschoon dit risico wordt verminderd met gematigde CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5). Het PK/PD verband van ivabradine bij pediatrische patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot minder dan 18 jaar is vergelijkbaar met het PK/PD verband dat beschreven is voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Toxiciteitsonderzoeken met betrekking tot de voortplanting hebben geen effect aangetoond van ivabradine op de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjesratten. Als drachtige dieren tijdens organogenese werden behandeld met blootstellingen die dicht tegen therapeutische doseringen aanzaten, was er een hogere incidentie van foetussen met hartafwijkingen bij ratten en een klein aantal foetussen met ectrodactylie bij konijnen.
Bij honden die één jaar lang ivabradine hadden gekregen (doses van 2, 7 of 24 mg/kg/dag), werden reversibele veranderingen in retinale functie waargenomen, maar niet in verband gebracht met eventuele schade aan oogstructuren. Deze gegevens zijn consistent met het farmacologische effect van ivabradine gerelateerd aan de interactie ervan met hyperpolarisatie-geactiveerde I_h stromen in de retina, die uitgebreide homologie delen met de I_f-stroom van de cardiale pacemaker.
Andere herhalingsdoses op de lange termijn en carcinogeniciteitsonderzoeken brachten geen klinisch relevante veranderingen aan het licht.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Lactose monohydraat
Magnesiumstearaat (E 470 B)
Maïszetmeel
Maltodextrine
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E 551)

Filmomhulsel
Hypromellose (E 464)
Titaandioxide (E 171)
Macrogol (6000)
Glycerol (E 422)
Magnesiumstearaat (E 470 B)
IJzeroxide geel (E 172)
IJzeroxide rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/PVC blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doosjes.

Verpakkingsgrootten
Kalenderverpakkingen bevatten 14, 28, 56, 84, 98, 100 of 112 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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

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

Procoralan 5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/05/316/008-014

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/10/2005
Datum van laatste verlenging

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.