

Ivabradine + CYP3A4-remmers

M 845

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Procoralan + Scientific discussion	ketoconazol	↑ AUC ivabradine 7-8 x en Cmax 3-4 x met ketoconazol, matig hogere AUC actieve S18982-metaboliet (AUC ratio met/zonder 1.1 vs 1.9); vergelijkbaar effect na herhaalde toediening combinatie. Ketoconazol 200 mg/dag gedurende 4 dagen gevolgd door 1-malig 10 mg ivabradine.	2A
	diltiazem, verapamil	vrijwilligers: ↑AUC ivabradine 2-3 x en Cmax 1.9-2.4x, hogere AUC S18982 1.2-1.5x. patiënten: ↑ AUC en Cmax ivabradine 3x en hogere AUC S18982 1.5x en Cmax 2.3x; extra verlaging hartfrequentie van 5 slagen per min. Diltiazem of verapamil 120 mg 2dd.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Procoralan + Scientific discussion	ivabradine + CYP3A4-remmers	ivabradine wordt uitsluitend gemetaboliseerd door CYP3A4. Combinatie met krachtige CYP3A4-remmers is gecontraïndiceerd. Combinatie met verapamil of diltiazem is gecontraïndiceerd omdat beide middelen hartfrequentie verlagen. Overdosering kan leiden tot ernstige en langdurige bradycardie. Scientific discussion: de relatie tussen plasmaspiegel en effect op de hartfrequentie bereikt een plateau bij doseringen van > 10 mg 2x per dag. Standaarddosering = 5-7.5 mg 2dd.
SPC Isoptin, diltiazem generiek		contra-indicatie met ivabradine omdat beide middelen hartslag verlagen

Opmerkingen

GIC 12 juli 2016: bij advies passage geschrap 'De combinatie van ivabradine met diltiazem of verapamil kan bewust worden voorgeschreven door dezelfde specialist.' Niet te achterhalen waarom dat destijds is opgenomen.

Aanvullende informatie fabrikant 2008:

- bradycardie en visuele symptomen zijn de meest voorkomende bijwerkingen; deze bijwerkingen zijn duidelijk gerelateerd aan de ivabradinedosis;

in de belangrijkste studies naar effectiviteit en veiligheid zijn geen meldingen ontvangen van excessieve bradycardie bij patiënten die gelijktijdig ivabradine en sterke CYP3A4-remmers gebruikten;

- het remmende effect van claritromycine, erytromycine en ritonavir is *in vitro* onderzocht. De voorspelde (met/zonder) AUC ratio's van ivabradine zijn geschat op 1.6, 3.0 en 7.7.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 maart 2008