

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stovadis 6,25 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Stovadis 6,25 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten
Stovadis 12,5 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Stovadis 12,5 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten
Stovadis 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Stovadis 25 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING


Elke Stovadis 6,25 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 6,25 mg carvedilol en 5 mg ivabradine (overeenkomend met 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).
Elke Stovadis 6,25 mg/7,5 mg filmomhulde tablet bevat 6,25 mg carvedilol en 7,5 mg ivabradine (overeenkomend met 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).
Elke Stovadis 12,5 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 12,5 mg carvedilol en 5 mg ivabradine (overeenkomend met 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).
Elke Stovadis 12,5 mg/7,5 mg filmomhulde tablet bevat 12,5 mg carvedilol en 7,5 mg ivabradine (overeenkomend met 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).
Elke Stovadis 25 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 25 mg carvedilol en 5 mg ivabradine (overeenkomend met 5,390 mg ivabradine als hydrochloride).
Elke Stovadis 25 mg/7,5 mg filmomhulde tablet bevat 25 mg carvedilol en 7,5 mg ivabradine (overeenkomend met 8,085 mg ivabradine als hydrochloride).


Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat (68,055 mg voor Stovadis 6,25 mg/5 mg; 65,360 mg voor Stovadis 6,25 mg/7,5 mg; 78,710 mg voor Stovadis 12,5 mg/5 mg; 76,015 mg voor Stovadis 12,5 mg/7,5 mg; 85,530 mg voor Stovadis 25 mg/5 mg en 82,835 mg voor Stovadis 25 mg/7,5 mg).


Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.


3. FARMACEUTISCHE VORM


Filmomhulde tablet.


Witte, zeshoekige, filmomhulde tablet (6,25 mg/5 mg) (langste diagonaal: 7,3 mm), gegraveerd met CI2 op één zijde en  op de andere zijde.

Gele, zeshoekige, filmomhulde tablet (6,25 mg/7,5 mg) (langste diagonaal: 7,3 mm), gegraveerd met CI3 op één zijde en  op de andere zijde.

Witte, ovale, filmomhulde tablet (12,5 mg/5 mg) (10,6 bij 5,3 mm), gegraveerd met CI4 op één zijde en  op de andere zijde.

Gele, ovale, filmomhulde tablet (12,5 mg/7,5 mg) (10,6 bij 5,3 mm), gegraveerd met CI5 op één zijde en  op de andere zijde.

Witte, achthoekige, filmomhulde tablet (25 mg/5 mg) (diameter: 7,8 mm), gegraveerd met CI6 op één zijde en  op de andere zijde.

Gele, achthoekige, filmomhulde tablet (25 mg/7,5 mg) (diameter: 7,8 mm), gegraveerd met CI7 op één zijde en  op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stovadis is geïndiceerd als vervangende therapie voor gebruik bij volwassen patiënten met een normaal sinusritme van wie de aandoening reeds onder controle is gebracht met ivabradine en carvedilol die gelijktijdig in dezelfde dosis worden ingenomen:

- voor de symptomatische behandeling van chronische, stabiele angina pectoris bij patiënten met coronaire arteriële aandoening;
- voor de behandeling van chronisch hartfalen (NYHA-klasse II-IV) met systolische disfunctie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering Stovadis is tweemaal daags één tablet, één 's ochtends en één 's avonds.

Stovadis mag alleen worden gebruikt bij patiënten van wie de aandoening onder controle is gebracht met stabiele doses van de stoffen carvedilol en ivabradine die als afzonderlijke tabletten tegelijkertijd in de optimale dosis worden toegediend.

De vaste dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Als aanpassing van de dosering noodzakelijk is, dienen de afzonderlijke stoffen carvedilol en ivabradine te worden getitreerd, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt optimale doses carvedilol en ivabradine blijft ontvangen. Het wordt aanbevolen om de beslissing om de dosis te titreren te nemen in aanwezigheid van voorzieningen voor seriële hartfrequentiemetingen, voor het opnemen van een ECG of voor ambulante 24-uursmonitoring.

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

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

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie en een creatinineklaring van meer dan 15 ml/min (zie rubriek 5.2) en systolische bloeddruk van meer dan 100 mmHg hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met creatinineklaring van minder dan 15 ml/min. Bij het gebruik van Stovadis bij deze populatie dient dan ook voorzichtigheid in acht genomen te worden.

Monitoring van de nierfunctie is aanbevolen bij patiënten met chronisch hartfalen en een systolische bloeddruk van minder dan 100 mmHg.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie kan het nodig zijn om de dosis aan te passen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Stovadis is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Ouderen

Stovadis kan met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten op leeftijd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Stovadis bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens met betrekking tot Stovadis beschikbaar. De gegevens met betrekking tot ivabradine zijn opgenomen in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De Stovadis-tablet moet tweemaal daags bij het eten worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor een andere bètablokker of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Ernstige leverinsufficiëntie;
- Acuut of instabiel/gedecompenseerd hartfalen;
- Instabiele angina pectoris;
- Prinzmetal-angina;
- Tweede- en derdegraads AV-blok;
- Sicksinussyndroom (inclusief sinoatrial blok);
- Symptomatische of ernstige bradycardie (<50 slagen per minuut);
- Acuut myocardinfarct;
- Cardiogene shock;
- Pacemakerafhankelijkheid (hartfrequentie wordt volledig bepaald door de pacemaker);
- Ernstig perifeer vaatlijden (bijv. Raynaud-fenomeen);
- Ernstige hypotensie (systolische arteriële bloeddruk van <90 mmHg, diastolische arteriële bloeddruk van <50 mmHg);
- Chronische obstructieve longaandoening geassocieerd met bronchiale obstructie;
- Voorgeschiedenis van bronchospasme of astma;
- Metabole acidose;
- Onbehandeld feochromocytoom;
- In combinatie met verapamil of diltiazem, wat matige CYP3A4-remmers zijn die de hartfrequentie kunnen doen afnemen (zie rubriek 4.5);
- Combinatie met sterke cytochrom-P450-3A4-remmers, zoals azol antischimmelmiddelen (ketoconazol, itraconazol), macrolide antibiotica (claritromycine, orale erytromycine, josamycine, telitromycine), hiv-proteaseremmers (nelfinavir, ritonavir) en nefazodon (zie rubrieken 4.5 en 5.2);
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen die zwanger kunnen worden en niet de juiste anticonceptiemethoden gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Ontbreken van gunstige effecten op de klinische resultaten bij patiënten met symptomatische, chronische, stabiele angina pectoris

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

Cardiale aritmieën

Ivabradine is niet effectief voor het behandelen of het voorkomen van cardiale aritmieën en verliest waarschijnlijk zijn werkzaamheid als zich een tachycardie voordoet (bijv. ventriculaire of supraventriculaire tachycardie). Stovadis wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten met atriumfibrilleren of andere cardiale aritmieën die de functie van de sinusknop verstoren.

Bij patiënten die worden behandeld met ivabradine is sprake van een toegenomen risico op atriumfibrilleren (zie rubriek 4.8). Atriumfibrilleren treedt vaker op 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 optreden van atriumfibrilleren (langdurig of paroxismaal). Indien klinisch geïndiceerd dient hierbij ook een ECG te worden gemaakt (bijv. bij aggraving van angina pectoris, palpities, onregelmatige polsslag).

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over tekenen en symptomen van atriumfibrilleren en moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts als deze verschijnselen zich voordoen. Wanneer atriumfibrilleren gedurende de behandeling optreedt, moeten de voordelen en risico's van het voortzetten van de Stovadis-behandeling opnieuw zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Patiënten met chronisch hartfalen met intraventriculaire geleidingsstoornissen (bundeltakblok links of bundeltakblok rechts) en ventriculaire dissynchronie dienen nauwlettend te worden gemonitord.

Gebruik bij patiënten met een lage hartfrequentie

De behandeling met Stovadis mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met een rusthartfrequentie die voorafgaand aan de behandeling lager is dan 50 slagen per minuut (zie rubriek 4.3).

Als tijdens de behandeling met Stovadis de rusthartfrequentie blijvend daalt tot onder 50 slagen per minuut of als de patiënt symptomen ervaart die verband houden met bradycardie zoals duizeligheid, vermoeidheid of hypotensie, moet neertitratie worden uitgevoerd met de afzonderlijke stoffen, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis carvedilol en ivabradine blijft ontvangen of moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.2).

Combinatie met calciumkanaalblockers

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

Chronisch hartfalen

Hartfalen moet stabiel zijn alvorens behandeling met Stovadis mag worden overwogen. Stovadis wordt niet aanbevolen bij patiënten met hartfalen met functionele NYHA-classificatie IV in verband met de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens over het gebruik van ivabradine bij deze populatie.

Bij het gebruik van Stovadis in combinatie met digitalisglycosiden dient voorzichtigheid in acht genomen te worden, omdat deze producten net als carvedilol de AV-geleiding kunnen vertragen (zie rubriek 4.5).

Beroerte

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

Gezichtsvermogen

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). In geval van een onverwachte verslechtering van het gezichtsvermogen moet beëindiging van de behandeling worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met retinitis pigmentosa.

Voorzorgen bij gebruik

Stoppen van de behandeling

De inname van ivabradine mag indien nodig worden onderbroken, maar het abrupt stoppen van de behandeling met een bètablokker moet worden vermeden, met name bij patiënten met ischemische hartaandoening. Na beëindiging van de behandeling met Stovadis moet onmiddellijk worden begonnen met het innemen van een afzonderlijke tablet carvedilol, waarbij wordt verzekerd dat de patiënt een optimale dosis carvedilol blijft ontvangen. De dosering van afzonderlijke carvediloltabletten moet geleidelijk worden verlaagd; bijvoorbeeld door de dagelijkse dosering elke drie dagen te halveren. Indien nodig moet tegelijkertijd worden begonnen met een vervangende behandeling om aggraving van angina pectoris te voorkomen. Als de patiënt symptomen ontwikkelt, moet de dosering langzamer worden verlaagd.

Nierfunctie in geval van congestief hartfalen

Reversibele achteruitgang van de nierfunctie werd waargenomen bij de behandeling met carvedilol bij patiënten met chronisch hartfalen en een lage bloeddruk (systolische bloeddruk <100 mmHg), ischemische hartaandoeningen en diffuse vasculaire aandoeningen en/of onderliggende nierinsufficiëntie.

Patiënten met hypotensie

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over patiënten met lichte tot matige hypotensie. Ivabradine dient bij deze patiënten dan ook met voorzichtigheid te worden gebruikt. Stovadis is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypotensie (systolische bloeddruk van <90 mmHg, diastolische bloeddruk van <50 mmHg) (zie rubriek 4.3).

Atriumfibrilleren - Cardiale aritmieën

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

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

Het gebruik van Stovadis bij patiënten met aangeboren QT-syndroom of patiënten behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, is nauwlettende hartmonitoring vereist. Hartfrequentiereductie, zoals veroorzaakt door ivabradine, kan de 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 kwamen episodes van verhoogde bloeddruk vaker voor bij patiënten behandeld met ivabradine (7,1%) dan bij patiënten behandeld met placebo (6,1%). Deze episodes deden zich het vaakst voor kort nadat de bloeddrukbehandeling werd aangepast, waren van voorbijgaande aard en waren niet van invloed op het behandelingseffect van ivabradine. Wanneer behandelingsaanpassingen worden doorgevoerd bij patiënten met chronisch hartfalen die worden behandeld met ivabradine dient de bloeddruk met een geschikt interval te worden gecontroleerd.

Diabetespatiënten

Carvedilol kan verschijnselen en tekenen van acute hypoglykemie verhullen. Verminderde reguleerbaarheid van de bloedglucoseconcentratie kan incidenteel voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus en hartfalen in verband met het gebruik van carvedilol. Daarom is nauwlettende monitoring van diabetische patiënten die met Stovadis worden behandeld vereist door middel van geregelde bloedglucosemetingen en zo nodig aanpassing van de antidiabetische geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Perifeer vaatlijden

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van Stovadis bij patiënten met perifeer vaatlijden, omdat bètablokkers de ziekteverschijnselen kunnen versnellen of verergeren. Dit geldt ook voor patiënten met het Raynaud-fenomeen, omdat exacerbatie of aggraving van de ziekteverschijnselen kan optreden. Stovadis is gecontra-indiceerd in geval ernstig perifeer vaatlijden (zie rubriek 4.3).

Anesthesie en grote chirurgische ingrepen

Bètablokkers verlagen het risico van hartritmestoornissen tijdens anesthesie, maar kunnen het risico van hypotensie verhogen. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het gebruik van bepaalde anesthetica vanwege de negatief synergistische, inotrope effecten van carvedilol en anesthetica (zie rubriek 4.5).

Thyrotoxicose/hyperthyreoïdie

Bètablokkers, zoals carvedilol, kunnen de tekenen van hyperthyreoïdie en de symptomen van thyrotoxicose verhullen.

Contactlenzen

Patiënten die contactlenzen dragen en behandeld worden met Stovadis moeten worden geïnformeerd over de mogelijke afname van de traansecretie als gevolg van het stof carvedilol.

Overgevoeligheid

Stovadis dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties en bij patiënten die een desensitisatiebehandeling ondergaan, omdat bètablokkers, zoals carvedilol, zowel de sensitiviteit voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties kunnen vergroten.

Psoriasis

Bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van psoriasis geassocieerd met een behandeling met bètablokkers mag Stovadis uitsluitend worden voorgeschreven nadat de risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar zijn afgewogen, omdat bètablokkers huidreacties kunnen verergeren.

Feochromocytoom

Bij patiënten met feochromocytoom dient een behandeling met een alfablokker te worden gestart voorafgaand aan het gebruik een bètablokker. Hoewel carvedilol zowel alfa- en bètaremmende farmacologische activiteiten heeft, zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik van carvedilol bij deze aandoening. Daarom is opletten geboden bij de toediening van Stovadis aan patiënten van wie wordt vermoed dat zij feochromocytoom hebben.

Verdere voorzorgen

Doordat er onvoldoende klinische gegevens beschikbaar zijn, dient carvedilol niet worden toegediend aan patiënten met labiele of secundaire hypertensie, orthostatische hypotensie, acute myocarditis, hemodynamisch relevante stenose van de hartkleppen of het ventriculaire uitstroomkanaal, perifeer vaatlijden in eindstadium of bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met een alfa-1-receptorantagonist of alfa-2-receptorantagonist.

Hulpstoffen

Omdat de tabletten lactose bevatten, dienen patiënten met de zeldzame aangeboren afwijkingen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Stovadis bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Ivabradine wordt uitsluitend gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een zeer zwakke remmer van dit cytochroom. Aangetoond is dat ivabradine geen invloed heeft op het metabolisme en de plasmaconcentraties van andere CYP3A4-substraten (lichte, matige en sterke remmers). CYP3A4-remmers en -inductoren neigen tot interactie met ivabradine en beïnvloeden het metabolisme en de farmacokinetiek ervan in klinisch significante mate. Onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben aangetoond dat

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

Carvedilol is zowel een substraat als een remmer van P-glycoproteïne. Daarom is het mogelijk dat de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die door P-glycoproteïne worden vervoerd, zal toenemen als carvedilol tegelijkertijd wordt toegediend. Daarnaast kan de biologische beschikbaarheid van carvedilol veranderen door inductoren of remmers van P-glycoproteïne.

Zowel remmers als inductoren van de CYP2D6- en CYP2C9-iso-enzymen kunnen het systemische en pre-systemische metabolisme van carvedilol op stereoselectieve wijze veranderen, wat de plasmaconcentratie van R- en S-carvedilol kan doen dalen of stijgen (zie rubriek 5.2).

Een aantal van dit soort interacties waargenomen bij patiënten of gezonde vrijwilligers worden vermeld in de lijst hieronder. Deze lijst is echter niet volledig.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
Krachtige CYP3A4-remmers (azol-antischimmelmiddelen [ketoconazol, itraconazol], macrolide-antibiotica [claritromycine, orale erytromycine, josamycine, telitromycine), hiv-proteaseremmers [nelfinavir, ritonavir] en nefazodon)	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd</i>	Farmacokinetische interactie: Het gelijktijdig gebruik van ivabradine met krachtige CYP3A4-remmers is gecontra-indiceerd. De krachtige CYP3A4-remmers ketoconazol (eenmaal daags 200 mg) en josamycine (tweemaal daags 1 g) verhoogden de gemiddelde plasmablootstelling van ivabradine met een factor zeven tot acht (<i>zie rubriek 4.3</i>)
	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Patiënten die geneesmiddelen voorgeschreven krijgen die de cytochroom-P450-enzymen (bijv. cimetidine, fluoxetine, verapamil, ketoconazol, haloperidol, erytromycine) remmen, dienen tijdens de gelijktijdige behandeling met carvedilol nauwlettend te worden gemonitord.
Matige CYP3A4-remmers (diltiazem, verapamil)	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd</i>	Farmacokinetische en farmacodynamische interactie: Specifieke interactieonderzoeken bij gezonde proefpersonen en patiënten hebben aangetoond dat de combinatie van ivabradine met de hartfrequentie verlagende middelen diltiazem of verapamil resulteerde in een toename van blootstelling aan ivabradine (AUC-verhoging met een factor 2 tot 3) en een bijkomende verlaging van de hartfrequentie van 5 slagen per minuut (<i>zie rubriek 4.3</i>).
	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Op zichzelf staande gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamisch effect) werden waargenomen wanneer carvedilol werd toegediend met diltiazem of verapamil. Net als bij andere bètablokkers wordt zorgvuldige monitoring door middel van ECG's en bloeddrukmetingen aanbevolen wanneer carvedilol tegelijkertijd oraal wordt

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
		toegediend met calciumkanaalblokkers van het type verapamil of diltiazem, omdat de gelijktijdige toediening van carvedilol met deze stoffen het risico van AV-geleidingsstoornissen kan vergroten.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
QT-verlengende geneesmiddelen <u>Cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen</u> (bijv. kinidine, disopyramide, bepridil, sotalol, ibutilide, amiodaron). <u>Niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen</u> (bijv. pimozide, ziprasidon, sertindol, mefloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, intraveneuze erytromycine).	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	Het gelijktijdig gebruik van cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire QT-verlengende geneesmiddelen met ivabradine dient te worden vermeden, omdat de QT-verlenging kan worden verergerd door verlaging van de hartfrequentie. Als de combinatie noodzakelijk blijkt, is nauwlettende hartbewaking vereist (zie rubriek 4.4).
	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen met amiodaron</i>	Bij patiënten met hartfalen verminderde amiodaron de klaring van S-carvedilol, zeer waarschijnlijk door remming van CYP2C9. De gemiddelde plasmaconcentratie van R-carvedilol bleef onveranderd. Als gevolg daarvan bestaat het risico van toegenomen bètablokkade veroorzaakt door een toename van de plasmaconcentratie van S-carvedilol. Op zichzelf staande gevallen van geleidingsstoornissen (zelden met hemodynamisch effect) werden waargenomen wanneer carvedilol werd toegediend met amioradon. Gelijktijdige toediening met carvedilol en amiodaron (oraal) moet zorgvuldig worden gemonitord, omdat bradycardie, hartstilstand en ventrikelfibrilleren zijn gerapporteerd kort na het begin van de behandeling na gelijktijdig gebruik van bètablokkers (zoals carvedilol) met amiodaron.
Intraveneuze anti-aritmica (anders dan verapamil en diltiazem)	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	In geval van gelijktijdige intraveneuze toediening van antiaritmica klasse Ia of Ic en carvedilol kan hartfalen optreden. Het gelijktijdige gebruik van bètablokkers met dit soort middelen dient zorgvuldig te worden gemonitord.
Grapefruitsap	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen</i>	De blootstelling aan ivabradine na gelijktijdige toediening met grapefruitsap steeg met een factor 2. Daarom moet de inname van grapefruitsap tijdens de behandeling met ivabradine worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
Matige CYP3A4-remmers (anders dan diltiazem en verapamil), bijv. fluconazol	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Het gelijktijdig gebruik van ivabradine met andere matige CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kan worden overwogen in een startdosering van tweemaal daags 2,5 mg als de hartfrequentie in rust hoger is dan 70 slagen per minuut, met monitoring van de hartfrequentie.
Inductoren van cytochroom-P450-enzymen	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	CYP3A4-inductoren: CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, barbituraten, fenytoïne en <i>Hypericum perforatum</i> [sint-janskruid]) kunnen de blootstelling aan en de werking van ivabradine verlagen. Het gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inducerende geneesmiddelen kan een aanpassing van de dosering ivabradine vereisen. De combinatie van ivabradine tweemaal daags 10 mg met sint-janskruid bleek de AUC van ivabradine met de helft te verminderen. De inname van sint-janskruid tijdens de behandeling met ivabradine dient te worden beperkt.
	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen met rifampicine</i>	In een studie uitgevoerd onder 12 gezonde proefpersonen leidde de toediening van rifampicine met carvedilol tot verlaging van de carvedilolplasmaconcentraties met ongeveer 70%, zeer waarschijnlijk door inductie van P-glycoproteïne. Dit veroorzaakte een verminderde opname van carvedilol in de darmen en een afname van het bloeddrukverlagende effect.
Cimetidine	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Cimetidine verhoogde de AUC van carvedilol met ongeveer 30%, maar veroorzaakte geen verandering van de C_{max} . Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die worden behandeld met remmers van gemengdefunctie-oxidase, bijv. cimetidine, omdat de serumconcentratie van carvedilol kan stijgen. Op basis van het relatief kleine effect van cimetidine op de carvedilolspiegels is de kans op een klinisch significante interactie echter minimaal.
Fluoxetine	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	In een gerandomiseerde, cross-over studie uitgevoerd onder 10 patiënten met hartfalen resulteerde de gelijktijdige toediening van carvedilol en fluoxetine, een krachtige CYP2D6-remmer, in stereoselectieve remming van het carvedilolmetabolisme met een stijging van 77% van de gemiddelde AUC van de R(+)-enantiomeer. Tussen de verschillende behandelingsgroepen werden echter geen verschillen in bijwerkingen, bloeddruk of hartslag geconstateerd.

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
Hartglycosiden (digoxine en digitoxine)	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	De gelijktijdige toediening van digoxine en carvedilol leidt tot stijging van digoxine- en digitoxineconcentraties. Digoxine, digitoxine en carvedilol verlengen allemaal de AV-geleidingstijd. Het wordt dan ook aanbevolen de digoxinespiegels vaker te controleren bij het begin, de wijziging of beëindiging van de behandeling met Stovadis.
Ciclosporine	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Bij twee studies onder nier- en harttransplantatiepatiënten behandeld met orale ciclosporine werd een stijging aangetoond van de ciclosporineplasmaconcentratie na aanvang van de behandeling met carvedilol. Carvedilol lijkt de absorptie van oraal toegediende ciclosporine te verhogen door remming van de activiteit van P-glycoproteïnen in de darmen. Bij ongeveer 30% van de patiënten was verlaging van de dosis ciclosporine noodzakelijk om de carvedilolspiegels binnen het therapeutische bereik te houden, terwijl bij andere patiënten de dosis niet aangepast hoefde te worden. De dosis werd doorgaans verlaagd met ongeveer 20%. Vanwege de grote dosisverschillen onder patiënten wordt aangeraden de ciclosporinespiegels na de start van de behandeling met Stovadis zorgvuldig te controleren en de ciclosporinedosis indien nodig aan te passen. Bij de intraveneuze toediening van ciclosporine wordt geen interactie met carvedilol verwacht.
Insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Geneesmiddelen met bètablokkerende werking kunnen de bloedglucoseverlagende effecten van insuline en orale antidiabetica versterken. Hypoglykemische verschijnselen (met name tachycardie en hartkloppingen) kunnen worden verhuld of verzwakt. De bloedglucoseconcentraties van patiënten die insuline of orale antidiabetische geneesmiddelen gebruiken, moeten dan ook nauwlettend worden gecontroleerd.
Middelen die leiden tot catecholamine depletie	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Patiënten die zowel een bètablokker (zoals carvedilol) gebruiken als een geneesmiddel dat depletie van catecholaminen kan veroorzaken (bijv. reserpine, guanethidine, methyl dopa, guanfacine en monoamineoxidaseremmers [met uitzondering van MAO-B-remmers]), dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op verschijnselen van hypotensie en/of ernstige bradycardie.

Bekende interactie met het product	Stof	Interactie met een ander geneesmiddel
Clonidine	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Gelijktijdige toediening van clonidine met bètablokkers (zoals carvedilol) kan de bloeddruk- en hartslagverlagende effecten versterken. Wanneer de gelijktijdige behandeling met bètablokkers en clonidine beëindigd moet worden, dient eerst met de bètablokker te worden gestopt. De behandeling met clonidine mag enkele dagen later worden beëindigd door de dosering geleidelijk aan af te bouwen.
Dihydropyridine	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Gelijktijdige toediening van dihydropyridinen en carvedilol dient nauwlettend te worden gemonitord, omdat bij deze combinatie hartfalen en ernstige hypotensie zijn gerapporteerd.
Anesthetica	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Tijdens anesthesie dienen de vitale functies zorgvuldig te worden gecontroleerd in verband met de synergistische, negatief-inotrope en bloeddrukverlagende effecten van carvedilol en anesthetica.
Bèta-agonistische bronchodilatoren	Carvedilol <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Niet-cardioselectieve bètablokkers neutraliseren de bronchioverwijdende effecten van bètareceptoragonisten. Deze patiënten moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden.
Kaliumverlagende diuretica (thiazidediuretica en lisdiuretica):	Ivabradine <i>Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen</i>	Hypokaliëmie kan het risico van aritmie vergroten. Aangezien ivabradine bradycardie kan veroorzaken, is de resulterende combinatie van hypokaliëmie en bradycardie is 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.

Gelijktijdig gebruik kan worden overwogen (dankzij carvedilol)

Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Antihypertensiva	Net als andere middelen met bètablokkerende werking kan carvedilol het effect versterken van andere, tegelijkertijd toegediende geneesmiddelen die een bloeddrukverlagend effect hebben (bijv. alfa-1-receptorantagonisten) of die hypotensie als bijwerking kunnen hebben.
Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)	Gelijktijdige toediening van NSAID's en bètablokkers kan leiden tot verhoging van de bloeddruk en een verminderde regelbaarheid van de bloeddruk. Het bloeddrukverlagende effect van carvedilol neemt af door water- en natriumretentie.
Oestrogenen en corticosteroïden	De bloeddrukverlagende werking van carvedilol kan worden verminderd door water- en natriumretentie bij patiënten met een gestabiliseerde bloeddruk die een aanvullende behandeling ondergaan, bijvoorbeeld met oestrogenen of corticosteroïden.

Bekende interactie met het product	Interactie met een ander geneesmiddel
Nitraten	Nitraten verhogen het bloeddrukverlagende effect.
Sympathicomimetica met alfamimetische en bètamimetische effecten	Sympathomimetica met alfamimetische en bètamimetische effecten verhogen het risico van hypotensie en excessieve bradycardie.
Ergotamine	Toegenomen vasoconstrictie
Middelen die de neuromusculaire overgang blokkeren	Toegenomen blokkade van neuromusculaire overgang
Bètablokkers in de vorm van oogdruppels	Gelijktijdig gebruik van carvedilol met andere bètablokkers in de vorm van oogdruppels kan een toename van bijwerkingen veroorzaken; bij bètablokkers geldt met name het risico van excessieve bradycardie.
Barbituraten	Gelijktijdige toediening van carvedilol met barbituraten kan leiden tot een verminderde werking van carvedilol door enzyminductie.

Specifieke onderzoeken naar de interacties tussen geneesmiddelen hebben geen klinisch significant effect laten zien van de volgende geneesmiddelen op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van ivabradine: protonpompremmers (omeprazol en lansoprazol), sildenafil, HMG-CoA-reductaseremmers (simvastatine), dihydropyridine-calciumkanaalblokkers (amlodipine, lacidipine), digoxine en warfarine. Bovendien had ivabradine geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van simvastatine, amlodipine en lacidipine, noch op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine en warfarine, noch op de farmacodynamiek van aspirine.

In belangrijke klinische fase-III-studies werden de volgende geneesmiddelen routinematig gecombineerd met ivabradine zonder dat dit problemen opleverde voor de veiligheid: angiotensine-converterend-enzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, bètablokkers, diuretica, anti-aldosteronmiddelen, kort- en langwerkende nitraten, HMG-CoA-reductaseremmers, fibraten, protonpompremmers, orale antidiabetica, aspirine en andere trombocytenuitstroomremmers.

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

Zwangerschap

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

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van carvedilol bij zwangere vrouwen. Experimentele dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Bètablokkers verminderen de perfusie van de placenta, wat kan leiden tot intra-uteriene sterfte van de foetus, en vroegtijdige bevalling van een immatuur of prematuur kind. Daarnaast kunnen bij foetussen en pasgeborenen bijwerkingen voorkomen (met name hypoglykemie, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie en hypothermie). De pasgeborene loopt mogelijk een verhoogd risico op hart- en longcomplicaties tijdens de postnatale periode.

Er zijn geen of er is slechts een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van ivabradine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek met ivabradine is reproductietoxiciteit gebleken. Uit deze studies kwam een embryotoxische en teratogene werking naar voren (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Stovadis is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Uit dierstudies blijkt dat carvedilol of de metabolieten ervan worden uitgescheiden in moedermelk. Het is niet bekend of carvedilol bij mensen wordt uitgescheiden in moedermelk.

Dierstudies laten zien dat ivabradine wordt uitgescheiden in melk. Vrouwen die behandeling met ivabradine nodig hebben, dienen te stoppen met het geven van borstvoeding en hun kind op een andere manier te voeden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar ten aanzien van de vruchtbaarheid en het gebruik van Stovadis. Studies naar carvedilol hebben verminderde vruchtbaarheid bij volwassen vrouwelijke ratten aangetoond. Onderzoek naar ivabradine bij ratten heeft aangetoond dat het middel niet van invloed is op de mannelijke, noch op de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

Vanwege de grote verscheidenheid van individuele reacties op carvedilol (zoals duizeligheid, vermoeidheid of afgenomen alertheid) kan de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen verminderen. Dit geldt in het bijzonder in het begin van de behandeling, wanneer de dosis is verhoogd, tijdens de overgang op een nieuw preparaat of in combinatie met alcohol.

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentie van de bijwerkingen van carvedilol is niet dosisafhankelijk, met uitzondering van duizeligheid, visuele stoornissen en bradycardie.

De meest voorkomende bijwerkingen van ivabradine (lichtverschijnselen [fosfenen] en bradycardie) zijn dosisafhankelijk en houden verband met het farmacologisch effect van het geneesmiddel.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met afzonderlijk toegediend carvedilol en ivabradine, en zijn gerangschikt naar lichaamssysteem volgens de MedDRA-indeling, waarbij voor de frequentie gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Carvedilol	Ivabradine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak	-
	Pneumonie	Vaak	-
	Infecties van bovenste luchtwegen	Vaak	-
	Urineweginfecties	Vaak	-
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie	Vaak	-
	Eosinofilie	-	Soms
	Trombocytopenie	Zelden	-
	Leukopenie	Zeer zelden	-
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties (overgevoeligheid)	Zeer zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie	Vaak	-
	Verminderde reguleerbaarheid van de bloedglucoseconcentratie (hyperglykemie of hypoglykemie) bij patiënten met reeds bestaande diabetes	Vaak	-
	Diabetes mellitus	Vaak	-
	Hyperurikemie	-	Soms
Psychische stoornissen	Depressieve stemming, depressie	Vaak	-
	Slaapstoornissen, nachtmerries	Soms	-
	Verwardheid	Soms	-
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak	Vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak	Vaak
	Syncope	Soms	Soms
	Presyncope	Soms	-
	Paresthesie	Soms	-
	Lichtverschijnselen (fosfenen)	-	Zeer vaak
	Verminderd gezichtsvermogen	Vaak	Soms
	Oogirritatie	Vaak	-
	Wazig zien	-	Vaak
	Traanproductie verminderd	Vaak	-
	Diplopie	-	Soms
	Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	-
Hartaandoeningen	Hartfalen	Zeer vaak	-
	Bradycardie	Vaak	Vaak
	Longoedeem	Vaak	-
	Oedeem (inclusief gegeneraliseerd en perifere oedeem, zwelling van het genitale gebied en de voeten, hypervolemie en vochtretentie)	Vaak	-
	Eerstegraads AV-blok (ECG vertoont verlengd PQ-interval)	-	Vaak
	Ventriculaire extrasystolen	-	Vaak
	Atriumfibrillatie	-	Vaak
	Angina pectoris	Soms	-
	Palpitaties	-	Soms
	Supraventriculaire extrasystolen	-	Soms
	AV-blok	Soms	-
	Tweedegraads AV-blok	-	Zeer zelden
	Derdegraads AV-blok	-	Zeer zelden
	Sicksinussyndroom	-	Zeer zelden

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Carvedilol	Ivabradine
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Zeer vaak	Soms (mogelijk verband houdend met bradycardie)
	Orthostatische hypotensie	Vaak	-
	Stoornissen van de perifere circulatie (koude extremiteiten, perifeer vaatlijden, verergering van <i>claudicatio intermittens</i> en Raynaud-fenomeen)	Vaak	-
	Niet-reguleerbare bloeddruk	-	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak	Soms
	Astma bij patiënten met aanleg daarvoor	Vaak	-
	Neusverstopping	Zelden	-
	Piepen	Zelden	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak	Soms
	Diarree	Vaak	Soms
	Buikpijn	Vaak	Soms*
	Braken	Vaak	-
	Dyspepsie	Vaak	-
	Constipatie	Soms	Soms
	Droge mond	Zelden	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties (zoals allergisch exantheem, dermatitis, urticaria, pruritus en toegenomen zweten)	Soms	-
	Reacties lijkend op <i>lichen planus</i> , psoriasis of psoriasisachtige exantheem (kan optreden enkele weken tot jaren na het begin van de behandeling). Bestaande huidlaesies kunnen verergeren	Soms	-
	Alopecia	Soms	-
	Angio-oedeem	-	Soms
	Uitslag	-	Soms
	Erytheem	-	Zelden
	Pruritus	-	Zelden
	Urticaria	-	Zelden
	Ernstige huidreacties (zoals erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse)	Zeer zelden	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Pijn in extremiteiten	Vaak	-
	Jicht	Vaak	-
	Spierspasmen	-	Soms
Nier- en urinegewaandoeningen	Nierfalen en nierfunctiestoornissen bij patiënten met diffuse vasculaire aandoeningen en/of onderliggende nierinsufficiëntie	Vaak	-
	Mictiestoornissen	Vaak	-
	Urine-incontinentie bij vrouwen	Zeer zelden	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid	Zeer vaak	Soms
	Pijn	Vaak	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie	
		Carvedilol	Ivabradine
	Malaise (mogelijk verband houdend met bradycardie)	-	Zelden
Onderzoeken	Gewichtstoename	Vaak	-
	Verhoogde bloedcreatinine	-	Soms
	ECG vertoont verlengd QT-interval	-	Soms
	Toename van transaminases ALAT, ASAT en GGT	Zeer zelden	-
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Impotentie, erectiestoornis	Soms	-

* Frequentie berekend aan de hand van klinische onderzoeken naar bijwerkingen verkregen via spontane rapportage.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Carvedilol

Duizeligheid, syncope, hoofdpijn en zwakte zijn meestal licht van aard en komen vooral voor in het begin van de behandeling.

Hartfalen wordt vaak als bijwerking gerapporteerd zowel bij patiënten behandeld met placebo als bij patiënten behandeld met carvedilol (respectievelijk 14,5% en 15,4%; bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie als gevolg van een acuut myocardinfarct).

Een reversibele achteruitgang van de nierfunctie werd waargenomen bij de behandeling met carvedilol van patiënten met chronisch hartfalen en een lage bloeddruk, ischemische hartaandoening en diffuse vasculaire aandoening en/of onderliggende nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Met name door niet-selectieve bètablokkers kan latente diabetes zich manifesteren, kan bestaande diabetes verergeren en kan de regelbaarheid van de bloedglucoseconcentratie afnemen. Tijdens de behandeling met carvedilol kan het glucose-evenwicht eveneens enigszins ontregelt raken, hoewel dat niet vaak gebeurt.

Carvedilol kan urine-incontinentie bij vrouwen veroorzaken. Het probleem verdwijnt zodra de behandeling is beëindigd.

Ivabradine

Het waarnemen van lichtverschijnselen (fosfenen) werd gemeld door 14,5% van de patiënten, beschreven als een voorbijgaande verhoogde helderheid in een beperkt gedeelte van het gezichtsveld. De verschijnselen worden gewoonlijk veroorzaakt door plotselinge variaties in lichtintensiteit. Fosfenen kunnen ook worden beschreven als een halo, beelddecompositie (stroboscopische of caleidoscopische effecten), gekleurde felle lichten of meerdere beelden (retinale 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 licht tot matig van aard. 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 na het begin van de behandeling. 0,5% van de patiënten had last van ernstige bradycardie met 40 slagen per minuut of minder.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Stovadis bij mensen.

Symptomen

Verband houdend met carvedilol

In geval van een overdosering kunnen ernstige hypotensie, bradycardie, hartfalen, cardiogene shock en hartstilstand optreden. Andere mogelijk optredende symptomen zijn ademnood, bronchospasme, braken, veranderd bewustzijn en gegeneraliseerde aanvallen.

Verband houdend met ivabradine

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

Behandeling

Naast uitvoering van de algemene maatregelen dienen de vitale functies te worden gemonitord en bijgesteld, indien nodig op de *intensive care*. Binnen 4 uur na inname kan de opname van carvedilol in het maag-darmkanaal worden beperkt door middel een maagspoeling, toediening van actieve kool en het opwekken van braken.

Patiënten moeten op hun rug worden gelegd. 0,5 tot 2 mg intraveneuze (i.v.) atropine en/of 1 tot 10 mg i.v. glucagon (gevolgd door een trage i.v. infusie van 2 tot 5 mg/uur indien nodig) mag worden toegediend in geval van ernstige bradycardie, wat een symptomatisch behandeling in een gespecialiseerde omgeving vereist. Ter ondersteuning van de ventrikel functie wordt intraveneuze toediening van glucagon of sympathicomimetica (bijv. dobutamine, isoprenaline, orciprenaline en adrenaline, in overeenstemming met lichaamsgewicht en optredend effect) aanbevolen. In geval van bradycardie met slechte hemodynamische tolerantie kan symptomatische behandeling inclusief intraveneuze bètastimulerende geneesmiddelen zoals isoprenaline worden overwogen. Indien nodig kan tijdelijk cardiale elektrische pacing worden ingesteld. Ernstige hypotensie kan worden behandeld door intraveneus vocht toe te dienen.

Als een positief-inotroop effect vereist is, moeten fosfodiësteraseremmers, bijv. milrinon, worden overwogen. In geval van geneesmiddelresistente bradycardie kan de initiatie van een pacemakerbehandeling noodzakelijk zijn. Als perifere vasodilatatie het belangrijkste vergiftigingsverschijnsel is, dient norfenefrine of noradrenaline te worden toegediend (hierbij moet de bloedcirculatie voortdurend worden gecontroleerd), in doses van 5 tot 10 microgram herhaaldelijk intraveneus afhankelijk van het effect op de bloeddruk, of van 5 microgram per minuut door middel van infusie (getitreerd naar de bloeddruk).

Voor de behandeling van bronchospasme dient ofwel een β -sympathicomimeticum (aerosol of intraveneus) ofwel aminofylline te worden toegediend (intraveneus door middel van langzame injectie of infusie).

In het geval van aanvallen wordt langzame intraveneuze injectie van diazepam of clonazepam aanbevolen.

In gevallen van ernstige overdosering met shockverschijnselen moet gedurende een voldoende lange periode een ondersteunende behandeling worden uitgevoerd, omdat verlenging van de eliminatie halfwaardetijd en redistributie van carvedilol vanuit dieper gelegen lichaamsholten te verwachten zijn. De ondersteunende behandeling dient dan ook te worden voortgezet totdat de toestand van de patiënt is gestabiliseerd. De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de overdosering.

Carvedilol wordt niet geëlimineerd door dialyse, omdat de werkzame stof niet kan worden gedialyseerd, waarschijnlijk door de hoge mate van plasma-eiwitbinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Bètablokkers, andere combinaties, **ATC-code:** C07FX06

Carvedilol

Werkingsmechanisme

Carvedilol is een vaatverwijdende, niet-selectieve bètablokker, die de weerstand in de perifere vaten verlaagt door selectieve blokkade van alfa-1-receptoren en die het renine-angiotensinesysteem onderdrukt door niet-selectieve blokkade van bètareceptoren.

De activiteit van plasmarenine wordt verlaagd. Vochtretentie komt zelden voor.

Carvedilol vertoont geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit. Net als propranolol heeft het membraanstabilerende eigenschappen.

Carvedilol is a racemaat van twee stereo-isomeren. Beide enantiomeren lieten in dierstudies zien dat ze alfa-adrenerge receptoren blokkeren. De niet-selectieve blokkade van bèta-1- en bèta-2-adrenoceptoren wordt hoofdzakelijk toegeschreven aan de S(-)-enantiomeer.

De antioxiderende eigenschappen van carvedilol en de metaboliëten ervan zijn aangetoond in *in vitro* en *in vivo* dierstudies en *in vitro* in een aantal humane celtypen.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met hypertensie wordt een daling van de bloeddruk niet geassocieerd met een gelijktijdige toename van de perifere weerstand, zoals waargenomen met pure bètablokkers. De hartslag is licht gedaald. Het slagvolume blijft onveranderd. De doorbloeding en de functie van de nieren, evenals de perifere bloedstroom blijven normaal. Daardoor worden koude extremiteiten, wat vaak voorkomt bij bètablokkers, zelden waargenomen. Bij patiënten met hypertensie verhoogt carvedilol de plasmaconcentratie van noradrenaline.

Bij langdurige behandeling van patiënten met angina pectoris werd geconstateerd dat carvedilol anti-ischemische en pijnverlichtende effecten heeft. Hemodynamische studies hebben aangetoond dat carvedilol de ventriculaire preload en afterload vermindert.

Bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie of congestief hartfalen heeft carvedilol een gunstig effect op de hemodynamiek en op de ejectionfractie en afmetingen van de linker ventrikel. Carvedilol verlaagt de mortaliteit en de noodzaak van een cardiovasculaire ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen.

Carvedilol heeft geen negatief effect op serumlipideprofiel noch op serumelektrolyten. De verhouding van HDL (*high-density-lipoproteïne*) en LDL (*low-density-lipoproteïne*) blijft normaal.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies hebben aangetoond dat een evenwicht tussen vasodilatatie en het bètablokkerende effect van carvedilol zorgt voor de volgende hemodynamische en metabolische effecten:

- Bij patiënten met hypertensie gaat verlaging van de bloeddruk niet gepaard met een toename van de algemeen perifere weerstand.
- De hartslag blijft onveranderd of daalt licht.
- De renale circulatie en glomerulaire filtratie veranderen niet.
- Carvedilol onderhoudt de perifere circulatie zodat de extremiteiten alleen in uitzonderlijke gevallen koud zullen worden.
- Een normale verhouding tussen HDL en LDL blijft behouden.

- Serumelektrolyten veranderen niet.
- Carvedilol stimuleert het renine-angiotensinesysteem niet; de plasmarenine neemt juist af. Waterretentie wordt zelden waargenomen.
- Bij patiënten met hartfalen vertoonde carvedilol gunstige effecten op de hemodynamiek en een verbetering van de grootte en ejectiefractie van de linker ventrikel. Bij patiënten met ischemische hartziekte vertoonde carvedilol anti-ischemische en anti-angineuze eigenschappen. Carvedilol vermindert de ventriculaire preload en afterload.

In een grote, multi-centrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar mortaliteit (COPERNICUS) werden 2289 patiënten die een standaardbehandeling ondergingen voor ernstig, al dan niet ischemisch, chronisch, stabiel hartfalen gerandomiseerd voor behandeling met carvedilol (1156 patiënten) of placebo (1133 patiënten). De patiënten hadden systolische linkerventrikeldisfunctie met een gemiddelde ejectiefractie van minder dan 20%. De algemene mortaliteit (overlijden door ongeacht welke oorzaak) werd verlaagd met 35 tot 19,7% in de placebogroep en met 0 tot 12,8% in de carvedilolgroep (*Cox proportional hazards*-model; $P = 0,00013$). Het gunstige effect van carvedilol op de mortaliteit was consistent bij alle onderzochte subpopulaties. Acute dood werd in de carvedilolgroep verminderd met 41% (4,2% versus 7,8%). De gecombineerde secundaire onderzoeksparameters in termen van mortaliteit of ziekenhuisopname vanwege hartfalen, mortaliteit of cardiovasculaire ziekenhuisopnamen en mortaliteit of alle ziekenhuisopnamen (ongeacht de oorzaak) verbeterden in de carvedilolgroep allemaal significant in vergelijking met de placebogroep (afnamen van respectievelijk 31%, 27% en 24%; $P = 0,00004$). De incidentie van ernstige secundaire effecten in de studie was in de carvedilolgroep lager dan in de placebogroep (39% versus 45,4%). Bij het begin van de behandeling was de incidentie van verergerd hartfalen in de beide groepen hetzelfde. De incidentie van verergerd hartfalen tijdens de studie was lager in de carvedilolgroep (14,5% versus 21,1%).

Ivabradine

Werkingsmechanisme

Ivabradine is een puur hartfrequentieverlagend middel, dat werkt via selectieve en specifieke remming van de I_f -stroom van de cardiale pacemaker, die de spontane diastolische depolarisatie in de sinusknop en de hartfrequentie reguleert. De cardiale effecten zijn specifiek voor de sinusknop en hebben geen effect op intra-atriale, atrioventriculaire of intraventriculaire geleidingstijden, noch op myocardiale contractiliteit of ventriculaire repolarisatie.

Ivabradine kan ook interactie aangaan met de retinale I_h -stroom, 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), is gedeeltelijke remming van I_h door ivabradine de oorzaak van de lichtverschijnselen die patiënten af en toe kunnen waarnemen. Het 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 specifieke dosisafhankelijke verlaging van de hartfrequentie. Analyse van hartfrequentieverlaging met doseringen tot tweemaal daags 20 mg wijst op het optreden van een plateau-effect. Dit duidt op een verlaagd risico van ernstige bradycardie bij minder dan 40 slagen per minuut (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, noch op gecorrigeerde QT-intervallen;
- bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie (linkerventrikelejectiefractie [LVEF] tussen 30 en 45%) had ivabradine geen nadelige invloed op de LVEF.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De anti-angineuze en anti-ischemische werkzaamheid van ivabradine werd onderzocht in vijf dubbelblinde, gerandomiseerde onderzoeken (drie vergeleken met placebo, één vergeleken met atenolol en één met amlodipine). Aan deze onderzoeken namen in totaal 4111 patiënten met chronische, stabiele angina pectoris deel, van wie er 2617 ivabradine kregen.

Tweemaal daags 5 mg ivabradine was effectief op inspanningstestparameters binnen 3 tot 4 weken behandeling. De werkzaamheid werd bevestigd met een behandeling van tweemaal daags 7,5 mg. In het bijzonder werd het extra voordeel boven tweemaal daags 5 mg vastgesteld in een gecontroleerd referentieonderzoek vergeleken met atenolol: na een maand behandeling met tweemaal daags 5 mg steeg de totale inspanningsduur op het dalpunt met ongeveer 1 minuut; na een geforceerde titratie tot tweemaal daags 7,5 mg werd na een extra periode van 3 maanden een verdere verbetering van bijna 25 seconden behaald. In dit onderzoek werden de anti-angineuze en anti-ischemische voordelen van ivabradine bevestigd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De werkzaamheid van tweemaal daags 5 en 7,5 mg was in alle onderzoeken consistent 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 aanvallen van angina pectoris. De tweemaal daagse dosering van ivabradine was onveranderd werkzaam gedurende 24 uur.

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

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

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

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

De anti-angineuze en anti-ischemische effecten van ivabradine bleven behouden bij diabetische patiënten (n = 457) met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel met de algemene populatie.

Een groot uitkomstonderzoek, BEAUTIFUL, werd uitgevoerd onder 10.917 patiënten met coronaire arteriële aandoeningen en linkerventrikeldisfunctie (LVEF van <40%) in aanvulling op een optimale achtergrondtherapie waarbij 86,9% van de patiënten bètablokkers kreeg. Het belangrijkste

werkzaamheids criterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut myocardinfarct of ziekenhuisopname bij hernieuwd optreden of verslechtering van hartfalen. Het onderzoek liet geen verschil zien in de cijfers van de primaire samengestelde resultaten van de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatief risico ivabradine:placebo = 1,00; P = 0,945). In een post-hoc subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris werd op het moment van randomisatie (n = 1507) geen veiligheidssignaal vastgesteld met betrekking tot cardiovasculair overlijden, ziekenhuisopname voor acuut myocardinfarct of hartfalen (ivabradine 12,0% versus placebo 15,5%; P = 0,05). Binnen deze subgroep vertoonde een postanalyse van patiënten bij de nulmeting behandeld met carvedilol (n = 254) vergelijkbare resultaten (ivabradine 8,4% versus placebo 17,9%; hazard-ratio: 0,40; 95% BI [0,19;0,83]).

Een groot uitkomstonderzoek, SIGNIFY, werd uitgevoerd onder 19.102 patiënten met coronaire hartziekte, maar zonder klinisch hartfalen (LVEF van >40%) in aanvulling op een optimale achtergrondtherapie. Er werd een behandelingschema toegepast dat de goedgekeurde dosering overschreed (aanvangsdosering: tweemaal daags 7,5 mg (tweemaal daags 5 mg bij een leeftijd van ≥ 75 jaar) gevolgd door titratie tot tweemaal daags 10 mg). Het belangrijkste werkzaamheids criterium bestond uit de samenstelling van cardiovasculair overlijden en niet-fataal hartinfarct. Het onderzoek liet geen verschil zien in de cijfers van het primaire samengestelde eindpunt in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (relatief 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). Tijdens het onderzoek gebruikte 7,1% van de patiënten verapamil, diltiazem of sterke CYP 3A4-remmers.

Een kleine statistisch significante toename van het primaire samengestelde eindpunt werd waargenomen in een van tevoren gedefinieerde subgroep van patiënten met angina pectoris in CCS-klasse II of hoger bij de nulmeting (n = 12.049; jaarlijks percentage van 3,4% versus 2,9%; relatief risico ivabradine:placebo = 1,18; P = 0,018). Dit werd echter niet waargenomen in de subgroep van de totale anginapopulatie in CCS-klasse $\geq I$ (n = 14.286; relatief risico ivabradine:placebo = 1,11; P = 0,110).

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

Het SHIFT-onderzoek was een groot multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd uitkomstonderzoek uitgevoerd bij 6.505 volwassen patiënten met stabiel chronisch hartfalen (gedurende ≥ 4 weken), NYHA-klasse II tot IV, met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (LVEF van $\leq 35\%$) 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 ivabradinegroep werd 67% van de patiënten behandeld in een dosering van tweemaal daags 7,5 mg. De mediane duur van de follow-up was 22,9 maanden. Behandeling met ivabradine werd geassocieerd met een gemiddelde daling van de hartfrequentie van 15 spm ten opzichte van de 80 spm bij de nulmeting. Het verschil in hartfrequentie tussen ivabradine- en placebogroepen was 10,8 spm na 28 dagen, 9,1 spm na 12 maanden en 8,3 spm na 24 maanden.

Het onderzoek toonde een klinisch en statistisch significante verlaging aan van het relatieve risico van 18% 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 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 = 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	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Ziekenhuisopname voor verergerend HF	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Andere secundaire eindpunten:				
- Overlijden door ongeacht welke oorzaak	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Overlijden als gevolg van HF	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Ziekenhuisopname door ongeacht welke oorzaak	1.231 (37,98)	1.356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Ziekenhuisopname om CV reden	977 (30,15)	1.122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

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

Bij de laatst gerapporteerde waarde werd een significante verbetering in NYHA-klasse waargenomen: bij 887 (28%) patiënten die ivabradine kregen was sprake van verbetering, terwijl 776 (24%) patiënten die placebo kregen verbetering lieten zien ($P = 0,001$).

In de subgroep van patiënten met hartfrequentie van ≥ 75 spm ($n = 4.150$) werd een sterkere verlaging waargenomen voor 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 cardiovasculaire 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 van de algemene populatie.

Er werd een significant effect opgemerkt op het primaire samengestelde eindpunt in de algemene patiëntengroep die werd behandeld met bètablokkers (hazard-ratio: 0,85; 95% BI [0,76;0,94]). In de subgroep van patiënten met hartfrequentie van ≥ 75 spm en behandeld met de aanbevolen targetdosis van bètablokker werd geen statistisch significant voordeel op het primaire samengestelde eindpunt waargenomen (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]).

In de subgroep van patiënten die bij de nulmeting carvedilol kregen ($n = 2.596$), werd een significante verlaging van het relatieve risico waargenomen op het primaire samengestelde eindpunt in de ivabradinegroep vergeleken met de placebogroep (hazard-ratio: 0,80; 95% BI [0,68;0,94]). In de subgroep van patiënten met hartfrequentie van ≥ 75 spm die bij de nulmeting carvedilol kregen ($n = 1.654$) werd een constante trend waargenomen (hazard-ratio: 0,79; 95% BI [0,65;0,95]).

In een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie onder 97 patiënten 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 visuele zenuwbanen (bijv. elektroretinogram, statisch en kinetisch gezichtsveld, kleurwaarneming en gezichtsscherpte) en uitgevoerd bij patiënten die gedurende 3 jaar met ivabradine werden behandeld voor chronische stabiele angina pectoris.

Pediatrische patiënten

Ivabradine

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 chronisch hartfalen en gedilateerde cardiomyopathie. In aanvulling op de optimale basisbehandeling kregen 74 van hen ivabradine (verhouding 2:1). De aanvangsdosering was tweemaal daags 0,02 mg/kg voor de subgroep van [6-12[maanden oud, tweemaal daags 0,05 mg/kg voor de patiënten van [1-3[jaar oud en [3-18[jaar oud van <40 kg, en tweemaal daags 2,5 mg voor de patiënten van [3-18[jaar oud van ≥40 kg. De dosering werd aangepast aan de hand van de therapeutische respons met een maximale dosering van respectievelijk tweemaal daags 0,2 mg/kg, tweemaal daags 0,3 mg/kg en tweemaal daags 15 mg. Ivabradine werd in deze studie tweemaal daags toegediend in de vorm van een orale vloeibare formulering 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% van de hartfrequentie, zonder brachycardie, werd bereikt bij 69,9% van de patiënten in de ivabradinegroep en bij 12,2% van de patiënten in de placebogroep tijdens de titratieperiode van 2 tot 8 weken (odds ratio: E = 17,24; 95% BI [5,91; 50,30]). De gemiddelde doseringen ivabradine waarmee een verlaging van 20% in de hartfrequentie kon worden bereikt, waren respectievelijk tweemaal daags 0,13 ± 0,04 mg/kg, tweemaal daags 0,10 ± 0,04 mg/kg en tweemaal daags 4,1 ± 2,2 mg voor respectievelijk 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 ivabradinegroep, vergeleken met 35,4% tot 42,3% in de placebogroep. Er was sprake van een verbetering in de NYHA-klasse bij 37,7% van de ivabradinepatiënten, terwijl er bij 25,0% van de patiënten in de placebogroep verbetering werd waargenomen. 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 behandeling met ivabradine tijdens de jeugd voor de verlaging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit zijn niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en mate van absorptie van ivabradine en carvedilol van Stovadis verschillen niet significant van de snelheid en mate van absorptie van ivabradine en carvedilol wanneer deze afzonderlijk als monotherapie worden ingenomen.

Carvedilol

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediende carvedilol is ongeveer 25%. De maximale plasmaconcentratie wordt ongeveer 1 uur na de toediening bereikt. Er is een lineair verband tussen dosis en plasmaconcentraties. Bij patiënten met een trage hydroxylering van debrisoquine steeg de plasmaconcentratie van carvedilol met een factor 2 tot 3, vergeleken met een snel metabolisme van debrisoquine. De inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid, hoewel het langer duurt voordat de maximale plasmaconcentratie wordt bereikt.

Distributie

Carvedilol is zeer lipofiel. De plasmaeiwitbinding is ongeveer 98 tot 99%. Het distributievolume is ongeveer 2 l/kg. Het *first-pass*-effect na orale toediening is ongeveer 60 tot 75%.

Biotransformatie

Carvedilol wordt op grote schaal omgezet in verschillende metabolieten die hoofdzakelijk via gal worden uitgescheiden. Het *first-pass*-metabolisme na orale toediening is ongeveer 60 tot 75%. De enterohepatische circulatie van de oorspronkelijke moederverbinding is aangetoond bij dieren.

Carvedilol wordt omgezet in de lever, hoofdzakelijk door middel van oxidatie van de aromatische ring en door glucuronidering. Door demethylering en hydroxylering aan de fenolring ontstaan drie actieve metabolieten met bètablokkerende werking. Deze drie actieve metabolieten hebben vergeleken met carvedilol een zwak vaatverwijdend effect. Volgens preklinische studies is de bètablokkerende werking van de metaboliet 4-hydroxyfenol ongeveer 13 keer sterker dan die van carvedilol. De metabolietconcentraties bij mensen zijn echter ongeveer 10 keer lager dan die van carvedilol. Twee van de

carbazoal-hydroxy-metabolieten van carvedilol zijn extreem krachtige antioxidanten, waardoor ze 30 tot 80 keer krachtiger dan carvedilol zijn.

De oxidatieve omzetting van carvedilol is stereoselectief. R-enantiomeer wordt hoofdzakelijk omgezet door CYP2D6 en CYP1A2, terwijl S-enantiomeer vooral wordt omgezet door CYP2C9 en in mindere mate door CYP2D6. Andere CYP450-iso-enzymen die bijdragen aan de omzetting van carvedilol zijn onder meer CYP3A4, CYP2E1 en CYP2C19. De maximale plasmaconcentratie van R-carvedilol is ongeveer twee keer zo hoog als de concentratie van S-carvedilol. R-enantiomeer wordt grotendeels omgezet hydroxylering. Bij mensen met een traag metabolisme van CYP2D6 kan een verhoging van de plasmaconcentratie van carvedilol optreden, grotendeels van de R-enantiomeer, wat leidt tot een toename van de alfablokkerende werking.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van carvedilol ligt tussen 6 en 10 uur. De plasmaklaring is ongeveer 590 ml/min. Eliminatie vindt hoofdzakelijk plaats via gal. Excretie vindt hoofdzakelijk plaats via ontlasting. Een klein deel wordt via de nieren uitgescheiden in de vorm van metabolieten.

Speciale patiëntengroepen

- Ouderen: De farmacokinetiek van carvedilol is leeftijdsafhankelijk. De plasmaconcentraties van carvedilol zijn bij ouderen ongeveer 50% hoger dan bij jongeren.
- Leverinsufficiëntie: Bij een studie onder patiënten met levercirrose was de biologische beschikbaarheid van carvedilol vier keer hoger, de maximale plasmaconcentratie vijf keer hoger en het distributievolume drie keer hoger dan bij gezonde proefpersonen.
- Nierinsufficiëntie: Bij sommige patiënten met hypertensie en een matige (creatinineklaring van 20-30 ml/min) of ernstige (creatinineklaring van <20 ml/min) nierinsufficiëntie werd een toename van de plasmaconcentraties van carvedilol van ongeveer 40-55% waargenomen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Binnen de resultaten was echter sprake van een grote variatie.

Ivabradine

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

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Ivabradine wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentratie na ongeveer 1 uur wordt bereikt indien het op nuchtere maag is ingenomen. 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%. Aanbevolen wordt de tablet tijdens de maaltijd in te nemen teneinde de intra-individuele 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 rond de 100 l. De maximale plasmaconcentratie na langdurige toediening van de aanbevolen dosering van tweemaal daags 5 mg is 22 nanogram/ml (CV = 29%). De gemiddelde plasmaconcentratie in *steady state* is 10 nanogram/ml (CV = 38%).

Biotransformatie

Ivabradine wordt op grote schaal omgezet door de lever en darmen via oxidatie door uitsluitend cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4). De belangrijkste actieve metaboliet is het N-gedemethyleerde derivaat (S 18982) met een blootstelling van circa 40% van dat van de moederverbinding. Ook CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van deze actieve metaboliet. Ivabradine heeft een lage affiniteit voor CYP3A4 en vertoont geen klinisch relevante CYP3A4-inductie of -remming. Daarom is het niet waarschijnlijk dat ivabradine het metabolisme of de plasmaconcentraties van het CYP3A4-substraat wijzigt. Omgekeerd kunnen krachtige

remmers en inductoren een aanzienlijke invloed hebben op de plasmaconcentraties van ivabradine (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

De kinetiek van ivabradine is lineair in een oraal dosisbereik van 0,5 tot 24 mg.

Speciale patiëntengroepen

- 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).
- Nierinsufficiëntie: de invloed van een nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 15 tot 60 ml/min) op de farmacokinetiek van ivabradine is minimaal, vanwege de lage bijdrage van de nierklaring (circa 20%) ten opzichte van de totale eliminatie van zowel ivabradine als zijn belangrijkste metaboliet S 18982 (zie rubriek 4.2).
- Leverinsufficiëntie: bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (*Child-Pugh*-score tot 7) waren de AUC van ongebonden ivabradine en de belangrijkste actieve metaboliet ongeveer 20% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie. Er zijn onvoldoende gegevens om conclusies te trekken bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).
- Pediatriche patiënten: het farmacokinetische profiel van ivabradine bij pediatriche patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot 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 (FK/FD) relatie(s)

Analyse van de FK/FD-relatie heeft laten zien dat de hartfrequentie bijna lineair afneemt met de verhoging van de plasmaconcentraties van ivabradine en S 18982 voor doseringen tot tweemaal daags 15-20 mg. Bij hogere doseringen is de vermindering van de hartfrequentie niet langer evenredig aan de plasmaconcentraties van ivabradine en neigt deze ertoe een plateau te bereiken. Hoge blootstelling aan ivabradine, wat kan optreden als ivabradine wordt gegeven in combinatie met sterke CYP3A4-remmers, kan resulteren in een overmatige verlaging van de hartfrequentie ofschoon dit risico wordt verminderd met gematigde CYP3A4-remmers (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5). De FK/FD-relatie van ivabradine bij pediatriche patiënten met chronisch hartfalen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar is vergelijkbaar met de FK/FD-relatie beschreven voor volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische studies met Stovadis uitgevoerd.

Carvedilol

Niet-klinische studies naar de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeniteit onthulden geen speciaal gevaar voor mensen. Bij studies naar reproductietoxiciteit leidden hoge doses tot verminderde vruchtbaarheid, embryotoxiciteit (toegenomen verlies na innesteling, verminderd foetaal lichaamsgewicht en vertraagde skeletontwikkeling) en toegenomen neonatale mortaliteit een week na de geboorte.

Ivabradine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis 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 van mannelijke en vrouwelijke ratten. Bij drachtige dieren die tijdens organogenese werden behandeld met blootstellingen dicht bij de therapeutische doses werd bij

ratten een hogere incidentie waargenomen van foetussen met hartafwijkingen en bij konijnen een klein aantal foetussen met ectrodactylie.

Bij honden die één jaar lang ivabradine kregen (doseringen van 2, 7 of 24 mg/kg/dag), werden reversibele veranderingen in de retinale functie waargenomen, die echter niet geassocieerd werden 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 studies naar herhalingsdoses op de lange termijn en carcinogeniteit brachten geen klinisch relevante veranderingen aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Gepregelatineerd maïszetmeel

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E468)

Maltodextrine

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling van tablet

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat (E470b)

Titaandioxide (E171)

Geel ijzeroxide (E172) (voor 6,25 mg/7,5 mg, 12,5 mg/7,5 mg en 25 mg/7,5 mg)

Macrogol 6000 (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen verpakt in kartonnen doosjes:

Kalenderverpakkingen die 14, 28, 56, 98 of 112 filmomhulde tabletten bevatten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

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

Stovadis 6,25 mg/5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117820
Stovadis 6,25 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117821
Stovadis 12,5 mg/5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117822
Stovadis 12,5 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117823
Stovadis 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117824
Stovadis 25 mg/7,5 mg filmomhulde tabletten	RVG 117825

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2017
Datum van laatste verlenging: 13 januari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 11 november 2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, www.cbg-meb.nl.