



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 januari 2015
EMA/35715/2015

Europees Geneesmiddelenbureau adviseert maatregelen om het risico op hartproblemen bij gebruik van Corlentor/Procoralan (ivabradine) te verminderen

Op 20 november 2014 rondde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een beoordeling af van Corlentor/Procoralan (ivabradine) en deed het aanbevelingen gericht op het verminderen van het risico op hartproblemen, waaronder hartaanvallen en bradycardie (overmatig lage hartfrequentie), bij patiënten die het geneesmiddel voor angina pectoris gebruiken. Corlentor/Procoralan wordt gebruikt om symptomen van angina pectoris (pijn op de borst als gevolg van problemen met de bloedtoevoer naar het hart) te behandelen en om hartfalen te behandelen.

Bij gebruik voor angina pectoris mag alleen met Corlentor/Procoralan worden begonnen als de hartfrequentie in rust van de patiënt ten minste zeventig slagen per minuut (spm) bedraagt. Omdat van Corlentor/Procoralan niet is aangetoond dat het voordelen zoals verlaging van het risico op een hartaanval of cardiovasculair overlijden (overlijden als gevolg van hartproblemen) biedt, dient het geneesmiddel alleen te worden gebruikt om symptomen van angina pectoris te verlichten. Artsen dienen te overwegen de behandeling stop te zetten als na drie maanden geen sprake is van verbetering in de symptomen van angina pectoris, of als de verbetering slechts beperkt is.

Andere aanbevelingen zijn dat artsen Corlentor/Procoralan niet samen mogen voorschrijven met de geneesmiddelen verapamil of diltiazem, die de hartfrequentie verlagen, en dat ze hun patiënten dienen te controleren op atriumfibrillatie (onregelmatige snelle samentrekkingen van de bovenste hartcompartimenten). Als tijdens behandeling atriumfibrillatie ontstaat, dienen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling met Corlentor/Procoralan zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen.

Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beoordeling door het EMA van de definitieve gegevens van het SIGNIFY-onderzoek¹, waaruit bleek dat in een subgroep van patiënten met symptomatische angina pectoris sprake was van een kleine maar significante stijging in het gecombineerde risico op cardiovasculair overlijden of een niet-fatale hartaanval bij gebruik van Corlentor/Procoralan in vergelijking met placebo (jaarlijkse incidentiepercentages: 3,4% vs. 2,9%). De gegevens wezen ook

¹ Fox K., Ford I, Steg PG, et al., *Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure*. N Engl J Med 2014; 371: 1091-9. Beschikbaar op: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406430> (geraadpleegd op 14/11/2014).



op een hoger risico op bradycardie bij gebruik van Corlantor/Procoralan in vergelijking met placebo (17,9% vs. 2,1%).

Bij haar beoordeling beoordeelde het EMA ook aanvullende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Corlantor/Procoralan waaruit bleek dat er bij met Corlantor/Procoralan behandelde patiënten een verhoogd risico op atriumfibrillatie is in vergelijking met controlepatiënten (4,9% vs. 4,1%). In het SIGNIFY-onderzoek werd atriumfibrillatie waargenomen bij 5,3% van de patiënten die Corlantor/Procoralan gebruikten, vergeleken met 3,8% in de placebogroep.

Patiënten in het SIGNIFY-onderzoek begonnen met een hogere dan aanbevolen dosis Corlantor/Procoralan en kregen tot 10 mg tweemaal daags, wat hoger is dan de op dit moment goedgekeurde maximale dagdosis (7,5 mg tweemaal daags). Het EMA was van mening dat de bij het onderzoek gebruikte hogere dosis de bevindingen niet volledig verklaarde. Het Europees Geneesmiddelenbureau herhaalde echter dat de aanvangsdosis voor angina pectoris niet meer dan 5 mg tweemaal daags mag zijn en dat de maximale dosis niet meer dan 7,5 mg tweemaal daags mag zijn.

De beoordeling van Corlantor/Procoralan werd eerst uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau. De aanbevelingen van het PRAC zijn goedgekeurd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 15 januari 2015 een in de hele EU geldig juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Corlantor/Procoralan is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van symptomen van angina pectoris (pijn op de borst als gevolg van problemen met de bloedtoevoer naar het hart) en voor het behandelen van hartfalen. Omdat patiënten die voor symptomen van angina pectoris met Corlantor/Procoralan worden behandeld een verhoogd risico op hartproblemen zoals een hartaanval kunnen hebben, zijn aanbevelingen gedaan om dit risico te verlagen en te waarborgen dat de voordelen blijven opwegen tegen de risico's.
- Uw arts zal alleen met Corlantor/Procoralan beginnen als uw hartfrequentie in rust ten minste zeventig slagen per minuut (spm) bedraagt. Uw arts zal regelmatig uw hartfrequentie meten, met name voordat de behandeling wordt gestart en wanneer de dosis wordt aangepast.
- Uw arts zal de behandeling met Corlantor/Procoralan starten met een dosis van maximaal 5 mg tweemaal daags en deze indien nodig verhogen tot maximaal 7,5 mg tweemaal daags.
- Uw arts zal de behandeling met Corlantor/Procoralan stopzetten als uw symptomen van angina pectoris (zoals kortademigheid) niet binnen drie maanden verbeteren of als de verbetering slechts beperkt is.
- Corlantor/Procoralan mag niet samen worden gebruikt met de geneesmiddelen verapamil of diltiazem, die de hartfrequentie verlagen.
- Aangezien Corlantor/Procoralan kan zorgen voor onregelmatige snelle samentrekkingen van de bovenste hartcompartimenten (een aandoening die 'atriumfibrillatie' wordt genoemd), zal uw arts regelmatig uw hartfunctie controleren en zal hij/zij de behandeling heroverwegen als atriumfibrillatie ontstaat.

- Als u vragen hebt of zich zorgen maakt, dient u uw arts of een andere professionele zorgverlener te raadplegen.

Informatie voor professionele zorgverleners

Professionele zorgverleners dienen zich aan de volgende aanbevelingen te houden:

- De baten-risicoverhouding van Corlentor/Procoralan blijft voor de goedgekeurde indicaties positief. Vanwege de kleine maar significante toename van het gecombineerde risico op cardiovasculair overlijden, myocardinfarct en hartfalen dat in het SIGNIFY-onderzoek bij patiënten met symptomatische angina pectoris werd waargenomen, zijn aanbevelingen gedaan om dit risico te verlagen.
- De gegevens van SIGNIFY hebben niet aangetoond dat Corlentor/Procoralan een gunstig effect heeft op cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met coronaire hartziekte zonder klinisch hartfalen. Het gebruik ervan is alleen gunstig voor symptomatische behandeling bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris die niet kunnen worden behandeld met bètablokkers, of in combinatie met bètablokkers in het geval dat hun ziekte hiermee alleen niet onder controle is.
- Bij de symptomatische behandeling van patiënten met chronische stabiele angina pectoris dient alleen met Corlentor/Procoralan te worden begonnen als de hartfrequentie in rust van de patiënt ten minste zeventig slagen per minuut (spm) bedraagt.
- De aanvangsdosis van Corlentor/Procoralan mag niet meer zijn dan 5 mg tweemaal daags en de onderhoudsdosis van Corlentor/Procoralan mag niet meer zijn dan 7,5 mg tweemaal daags.
- De behandeling met Corlentor/Procoralan dient te worden stopgezet als de symptomen van angina pectoris niet binnen drie maanden verbeteren. Daarnaast dient stopzetting te worden overwogen als de verbetering slechts zeer beperkt is en als er geen klinisch relevante afname van de hartfrequentie in rust optreedt binnen drie maanden.
- Het gelijktijdige gebruik van Corlentor/Procoralan en verapamil of diltiazem is nu gecontra-indiceerd.
- Voordat de behandeling wordt gestart of als titratie wordt overwogen, dient het gebruik van seriële hartfrequentiemetingen, ECG of ambulante 24-uurscontrole te worden overwogen wanneer de hartfrequentie wordt bepaald.
- Bij met Corlentor/Procoralan behandelde patiënten is er een verhoogd risico op het ontstaan van atriumfibrillatie. Er wordt aanbevolen regelmatig op het optreden van atriumfibrillatie te controleren. Als tijdens behandeling atriumfibrillatie ontstaat, dienen de voordelen en risico's van voortzetting van de behandeling met Corlentor/Procoralan zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen.
- Als tijdens behandeling de hartfrequentie in rust tot onder 50 spm daalt of de patiënt symptomen in verband met bradycardie ondervindt, moet de dosis worden verlaagd (de laagste dosis is 2,5 mg tweemaal daags). Als ondanks dosisverlaging de hartfrequentie onder 50 spm blijft of symptomen van bradycardie aanhouden, moet de behandeling worden stopgezet.
- Professionele zorgverleners zijn schriftelijk over deze nieuwe aanbevelingen geïnformeerd, en de productinformatie voor Corlentor/Procoralan is dienovereenkomstig aangepast.

Meer over het geneesmiddel

Corlantor en Procoralan zijn identieke geneesmiddelen die de werkzame stof ivabradine bevatten. Corlantor/Procoralan wordt gebruikt voor het behandelen van symptomen van langdurige stabiele angina pectoris (pijn op de borst als gevolg van problemen met de bloedtoevoer naar het hart) bij volwassenen met coronaire hartziekte (hartziekte veroorzaakt door verstopping van de bloedvaten die de hartspier van bloed voorzien) die een normaal hartritme hebben. Corlantor/Procoralan wordt ook gebruikt bij patiënten met langdurig hartfalen (wanneer het hart niet genoeg bloed naar de rest van het lichaam kan pompen).

Corlantor/Procoralan is verkrijgbaar in de vorm van tabletten. Het middel werkt door de hartfrequentie te verlagen, waardoor de belasting van het hart wordt verminderd en de progressie (verergering) van hartfalen wordt vertraagd of de symptomen van angina pectoris worden verminderd of voorkomen.

Voor Corlantor/Procoralan is op 25 oktober 2005 een in de hele EU geldige vergunning voor het in de handel brengen verleend.

Meer over de procedure

De beoordeling van Procoralan/Corlantor werd op 8 mei 2014 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat een aantal aanbevelingen deed. De aanbevelingen van het PRAC werden daarna toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vaststelde.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 15 januari 2015 een in de hele EU juridisch bindend besluit nam.

Neem contact op met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu