

Påmindelse om betingelserne for anvendelse af Procoralan/Corlontor til symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris for at undgå potentielt farlig bradykardi, mens resultaterne fra kliniske studier bliver evalueret.

Frederiksberg, den 11. juni 2014

Kære sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen vil Servier informere om et nyligt fremkommet sikkerhedsproblem vedrørende Procoralan / Corlontor (ivabradin). Præliminære resultater fra SIGNIFY-studiet har vist, at der for en præspecificeret undergruppe af patienter med symptomatisk angina CCS-klasse II eller højere, er en lille, men statistisk signifikant, stigning i den kombinerede risiko for kardiovaskulær død og ikke-fatal myokardieinfarkt med ivabradin sammenlignet med placebo..

De foreløbige data indikerer, at kardiovaskulære bivirkninger hovedsageligt kan være associeret med en mål-hjertefrekvens, der er under 60 slag/min. Data fra SIGNIFY-studiet bliver imidlertid yderligere evalueret for helt at kunne forstå deres betydning for den kliniske anvendelse af ivabradin.

Indtil de endelige resultater fra studiet foreligger, skal sundhedspersonale være opmærksom om følgende for at undgå en potentielt farlig bradykardi:

Sammenfatning:

- **Foreløbige data indikerer, at de kardiovaskulære bivirkninger, der blev observeret i SIGNIFY-studiet, højst sandsynligt kan være associeret med en hjertefrekvens på under 60 slag/min. Behandlingen skal seponeres, hvis hjertets hvilefrekvens bliver for lav eller der er vedvarende symptomer på bradykardi.**
- **Den normalt anbefalede initialdosis er 5 mg ivabradin to gange dagligt. Vedligeholdelsesdosis bør ikke overstige 7,5 mg to gange dagligt.**
- **Hvis hjertets hvilefrekvens vedvarende falder eller patienten oplever symptomer relateret til bradykardi, skal dosis nedsættes, dette inkluderer også den mulige dosis på 2,5 mg to gange dagligt.**
- **Dosis bør kun øges til 7,5 mg to gange dagligt efter tre til fire ugers behandling, hvis det terapeutiske respons med 5 mg to gange dagligt er utilstrækkeligt og hvis 5 mg-dosis er veltolereret. Effekten af en dosis-øgning på hjertefrekvensen bør kontrolleres nøje.**
- **Samtidig anvendelse af ivabradin og hjertefrekvenssænkende calciumantagonister, såsom verapamil eller diltiazem, bør undgås.**
- **Under behandling med ivabradin skal patienter omhyggeligt kontrolleres for forekomsten af for lav hjertehvilefrekvens eller symptomer på bradykardi. Behandling af patienter, der for øjeblikket anvender ivabradin, bør reevalueres, hvis det dømmes relevant.**

Derudover påmindes sundhedspersonale om følgende :

- **Ivabradin er godkendt til symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris hos voksne med koronararteriesygdom og normal sinusrytme.**
- **Ivabradin er ikke førstelinje behandling, men er indiceret:**
 - **til voksne, som ikke tåler betablokkere, eller for hvem betablokkere er kontraindiceret, eller**

- i kombination med betablokkere til patienter, som er utilstrækkeligt kontrolleret med optimal dosering af en betablokker, og hvis hjertets hvilefrekvens er > 60 slag/min.

Yderligere information om SIGNIFY-studiet's præliminære resultater:

SIGNIFY-studiet blev udført i patienter med koronararteriesygdom uden klinisk hjersteinsufficiens. Den anvendte dosering var højere end de doseringsanbefalinger, der er nævnt i produktresuméet for ivabradin (startdosis på 7,5 mg to gange dagligt (5 mg to gange dagligt til patienter >75 år) og vedligeholdelsesdosis på op til 10 mg to gange dagligt).

I den randomiserede gruppe (n=19102), havde ivabradin ingen signifikant virkning på det primære kombinerede endepunkt (PCE) (kardiovaskulær død eller ikke-fatalt myokardieinfarkt): hazard ratio 1,08, 95% KI [0,96–1,20], p=0,197 (årlig forekomst 3,03% vs. 2,82%). Lignende resultater blev observeret for kardiovaskulære dødsfald (hazard ratio 1,10, 95% KI [0,94–1,28], p=0,249, årlig forekomst 1,49% vs. 1,36%) og ikke-fatalt MI (hazard ratio 1,04, 95% KI [0,90–1,21], p=0,602, årlig forekomst på 1,63% vs. 1,56%). Der blev ikke observeret yderligere pludselige dødsfald, som tyder på, at ivabradin ikke har nogen ventrikulær proarytmisk virkning.

I en præspecificeret undergruppe af patienter med symptomatisk angina (CCS-klasse II eller højere) (n=12049), blev der observeret en statistisk signifikant stigning i det PCE: hazard ratio 1,18, 95 % KI [1,03–1,35], p=0,018 (årlig forekomst 3,37 % vs. 2,86 %). Lignende tendenser blev observeret med komponenter af det PCE, med en statistisk set ikke signifikant forskel mellem behandlingsgrupper mht. risikoen for kardiovaskulær død (hazard ratio 1,16, 95% KI [0,97–1,40], p=0,105, årlig forekomst på 1,76% vs. 1,51%) og ikke fatalt MI (hazard ratio 1,18, 95% KI [0,97–1,42], p=0,092, årlig forekomst 1,72% vs. 1,47%).

I dette studie var der høj incidens for bradykardi (symptomatisk og asymptomatisk) efter behandling med ivabradin: 17,9 % vs. 2,1 % i placebogruppen, hvor mere end 30 % af patienterne i ivabradin-gruppen, opnåede en hjertehvilefrekvens på under 50 slag/min. mindst én gang.

De foreløbige analyser indikerer at kardiovaskulære bivirkninger kan være associeret med en mål-hjertefrekvens på under 60 slag i minuttet. Resultaterne fra studiet bliver imidlertid yderligere evalueret for helt at kunne forstå betydningen for den kliniske anvendelse af ivabradin.

Ivabradin er ligeledes indiceret ved kronisk hjersteinsufficiens NYHA-klasse II til IV med systolisk dysfunktion hos patienter med normal sinusrytme og en hvilefrekvens på ≥ 75 slag/min, i kombination med standardbehandling, inklusiv betablokkere, eller når betablokkerterapi er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Sundhedspersonale skal være opmærksomme på de relevante forholdsregler i produktresuméet for denne indikation, dette gælder især i relation til hjertefrekvensen.

Indberetning

Alle formodede bivirkninger skal indrapporteres via det nationale rapporteringssystem i henhold til national lovgivning.

Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S,

Websted: www.meldenbivirkning.dk, E-mail: sst@sst.dk

Kontakt til firma

For yderligere spørgsmål vedrørende denne information, kontakt venligst Serviers medicinske informationafdeling Servier Danmark A/S, Roskildevej 39, 2000 Frederiksberg eller på tel. 36 44 22 60

Med venlig hilsen



Arnaud Lallouette
Adm. Direktør