

Frederiksberg, den 10. december 2014

Procoralan/Corlantor (ivabradinhydrochlorid) - Ny kontraindikation og anbefalinger for at minimere risikoen for kardiovaskulære hændelser og svær bradykardi

Kære sundhedspersonale

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsen vil Servier gerne informere om nye anbefalinger for anvendelse af ivabradin med henblik på at minimere risikoen for kardiovaskulære hændelser og svær bradykardi.

Resumé over nye anbefalinger:

- **Ved symptomatisk behandling af patienter med kronisk stabil angina pectoris, bør ivabradinbehandling kun initieres, hvis patientens hjertehvilefrekvens er over eller lig med 70 slag/min**
- **Ivabradin bør seponeres, hvis symptomerne på angina ikke forbedres inden for 3 måneder**
- **Samtidig brug af ivabradin sammen med verapamil eller diltiazem er nu kontraindiceret.**
- **Før behandlingsstart, eller når titrering overvejes, bør hjertefrekvensen måles regelmæssigt, herunder seriemålinger af hjertefrekvens, EKG eller ambulant 24 timers monitorering.**
- **Risikoen for udvikling af atrieflimren er øget hos patienter i ivabradinbehandling. Regelmæssig klinisk kontrol for atrieflimren anbefales. Hvis der under behandlingen opstår atrieflimren, skal balancen mellem fordele og ulemper ved fortsat ivabradinbehandlingen nøje overvejes.**

Ordinerende læger gøres opmærksomme på:

- **Ved symptomatisk behandling af patienter med kronisk stabil angina pectoris, er ivabradin indiceret til voksne, som ikke tåler eller for hvem betablokkere er kontraindiceret, eller i kombination med betablokkere, til patienter, som ikke opnår tilstrækkelig kontrol med optimal dosering af en betablokker**
- **Startdosis af ivabradin bør ikke overskride 5 mg to gange dagligt.**
- **Hvis patienten efter tre til fire ugers behandling stadig har symptomer, kan dosis øges til 7,5 mg to gange dagligt, hvis startdosis er veltolereret og hvis hjertehvilefrekvensen forbliver over 60 slag/min. Effekten af en dosisøgning på hjertefrekvensen bør kontrolleres nøje.**
- **Vedligeholdelsesdosis af ivabradin bør ikke overskride 7,5 mg to gange dagligt.**
- **Hvis hjertets hvilefrekvens under behandlingen falder til under 50 slag/min, eller hvis patienten får symptomer på bradykardi, skal dosis nedsættes, herunder den laveste dosis på 2,5 mg to gange dagligt. Efter dosisreduktion skal hjertefrekvensen kontrolleres. Behandlingen skal seponeres, hvis hjertets hvilefrekvens forbliver under 50 slag/min eller der er vedvarende symptomer på bradykardi på trods af dosisreduktion.**

Yderligere information om sikkerhedsproblemer

Ovenstående anbefalinger er baseret på evalueringen af resultaterne fra SIGNIFY-studiet. Dette randomiserede placebo-kontrollerede studie omfattede 19.102 patienter med koronararteriesygdom uden klinisk hjerteinsufficiens.

Patienter i ivabradin-gruppen blev startet på en højere dosis end anbefalet på 7,5 mg to gange dagligt (5 mg to gange dagligt hvis alderen er ≥ 75 år) som derefter blev titreret op til 10 mg to gange dagligt, der er højere end den anbefalede startdosis på 5 mg og en maksimal dosis på 7,5 mg to gange dagligt.

Ivabradinbehandling viste ikke en gavnlig virkning på det primære sammensatte 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% versus 2,82%). Derudover, i en præspecificeret undergruppe af patienter med symptomatisk angina (CCS-klasse II eller højere) ($n = 12.049$), blev der observeret en lille statistisk signifikant stigning i PCE med ivabradin: hazard ratio 1,18, 95% KI [1,03-1,35], $p = 0,018$ (årlig forekomst 3,37% versus 2,86%). Lignende tendenser blev observeret med komponenterne i PCE, med statistisk set ikke signifikante stigninger i risikoen for kardiovaskulær død (hazard ratio 1,16, 95% KI [0,97-1,40], $p = 0,105$, årlig forekomst på 1,76% versus 1,51%) og ikke-fatalt myokardieinfarkt (hazard ratio 1,18, 95% KI [0,97-1,42], $p = 0,092$, årlig forekomst på 1,72% vs. 1,47%). Der blev ikke observeret yderligere pludselige dødsfald i ivabradin-gruppen, som tyder på, at ivabradin ikke har nogen ventrikulær proarytmisk virkning. Den anvendte dosis i dette studie, der var højere end anbefalet, forklarede ikke fuldstændigt disse fund.

I den samlede population var der en signifikant højere forekomst af bradykardi (symptomatisk og asymptomatisk) med ivabradin end med placebo (17,9% versus 2,1%), hvor mere end 30% af patienterne i ivabradin-gruppen opnåede en lavere hjertehvilefrekvens, i mindst ét tilfælde til under 50 slag/min. Under studiet blev verapamil, diltiazem eller stærke CYP3A4-hæmmere givet til 7,1% af patienterne.

I SIGNIFY-studiet blev atrieflimren observeret hos 5,3% af de patienter, der tog ivabradin sammenlignet med 3,8% i placebo-gruppen. I en puljet analyse af alle fase II/III-dobbeltblindede, kontrollerede kliniske studier med en varighed på mindst 3 måneder, der inkluderede flere end 40.000 patienter, var incidensen af atrieflimren 4,86% hos ivabradinbehandlede patienter sammenlignet med 4,08% i kontrolgruppen, svarende til en hazard ratio på 1,26, 95% KI [1,15 1,39].

Ud over anbefalingerne ovenfor vil vi gerne fremhæve, at produktresuméet opdateres med yderligere oplysninger, herunder følgende:

- Ivabradin er kun indiceret til symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris, da ivabradin ikke har nogen gavnlig virkning på kardiovaskulære udfald (f.eks myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død) hos patienter med symptomatisk angina.
- Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på atrieflimren og rådes til at kontakte deres læge, hvis disse opstår.
- Seponering af behandling bør overvejes, hvis der kun er begrænset symptomatisk respons og ingen klinisk relevant reduktion i hjertehvilefrekvensen inden for 3 måneder.

Indberetning af bivirkninger

Som en påmindelse, skal alle formodede bivirkninger indrapporteres via det nationale rapporteringssystem Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk. E-mail: sst@sst.dk.

Kontaktoplysninger

For yderligere spørgsmål vedrørende denne information, kontakt venligst SERVIER Danmark A/S, Roskildevej 39, 2000 Frederiksberg, telefon 36 44 22 60.

Venlig hilsen



Arnaud Lallouette
Adm. Direktør