

## **Procoralan/Corlantor (ivabradinhydroklorid) - Ny kontraindikation och rekommendationer för att minska risken för kardiovaskulära händelser och svår bradykardi**

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

Servier vill, i samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket, informera om nya rekommendationer för användning av ivabradin för att minska risken för kardiovaskulära händelser och svår bradykardi.

### **Sammanfattning av nya råd:**

- **Vid symptomatisk behandling av patienter med kronisk stabil angina pectoris skall behandling med ivabradin påbörjas endast om patientens vilopuls är minst 70 slag per minut.**
- **Ivabradinbehandlingen skall avbrytas om det inte skett någon förbättring av anginasymptomen inom 3 månader.**
- **Samtidig användning av ivabradin med verapamil eller diltiazem är nu kontraindicerat.**
- **Före behandlingsstart eller då titrering övervägs skall hjärtfrekvensen övervakas ofta, exempelvis genom upprepade mätningar av hjärtfrekvens, EKG eller ambulatorisk 24-timmarsmonitorering.**
- **Risken att utveckla förmaksflimmer är ökad hos patienter som behandlas med ivabradin. Regelbunden klinisk övervakning med avseende på förekomsten av förmaksflimmer rekommenderas. Om patienten utvecklar förmaksflimmer under behandlingen skall nytta-riskbalansen vid fortsatt ivabradinbehandling övervägas noga.**

### **Förskrivare påminns om följande:**

- **Vid symptomatisk behandling av patienter med kronisk stabil angina pectoris är ivabradin indicerat till vuxna med intolerans eller kontraindikation mot betablockerare, eller i kombination med betablockerare till patienter som ej uppnår adekvat kontroll med en optimal dos betablockerare.**
- **Startdosen av ivabradin skall inte överstiga 5 mg 2 gånger dagligen.**
- **Om patienten efter tre till fyra veckors behandling fortfarande har symptom kan dosen ökas till 7,5 mg 2 gånger dagligen om startdosen tolereras väl och vilopulsen fortfarande är över 60 slag per minut. Effekten av dosökningen på hjärtfrekvensen skall övervakas noga.**
- **Underhållsdosen för ivabradin skall inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.**
- **Om vilopulsen under behandlingen sjunker till under 50 slag per minut eller om patienten får bradykardirelaterade symptom måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till den lägsta dosen 2,5 mg två gånger dagligen. Efter dosreduktion skall hjärtfrekvensen övervakas. Behandlingen måste avbrytas om hjärtfrekvensen fortfarande är under 50 slag per minut eller om bradykardisymptom kvarstår trots att dosen minskats.**

## Ytterligare information om säkerhetsfrågan

Ovanstående rekommendationer har gjorts efter utvärderingen av resultaten från SIGNIFY-studien. Denna randomiserade placebokontrollerade studie utfördes på 19 102 patienter med koronarkärlssjukdom utan klinisk hjärtsvikt.

Patienterna i ivabradingruppen fick en högre startdos än rekommenderat på 7,5 mg två gånger dagligen (5 mg två gånger dagligen vid en ålder > 75 år) vilken sedan titrerades upp till maximalt 10 mg två gånger dagligen, vilket är högre än den rekommenderade startdosen på 5 mg och den maximala dosen på 7,5 mg två gånger dagligen.

Behandling med ivabradin visade ingen gynnsam effekt på det primära sammansatta effektmåttet av kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt: hazard ratio 1,08, 95 % CI [0,96–1,20],  $p=0,197$  (årlig förekomst 3,03 % kontra 2,82 %). I en fördefinierad undergrupp av patienter med symptomgivande angina (CCS-klass II eller högre) ( $n=12\ 049$ ) observerades dessutom en liten statistiskt signifikant ökning av det primära sammansatta effektmåttet för ivabradin: hazard ratio 1,18, 95 % CI [1,03–1,35],  $p=0,018$  (årlig förekomst 3,37 % kontra 2,86 %). Liknande trender observerades för komponenterna av det primära sammansatta effektmåttet med en icke-statistiskt signifikant ökning av risken för kardiovaskulär död (hazard ratio 1,16, 95 % CI [0,97–1,40],  $p=0,105$ , årlig förekomst 1,76 % kontra 1,51 %) och icke-fatal hjärtinfarkt (hazard ratio 1,18, 95 % CI [0,97–1,42],  $p=0,092$ , årlig förekomst 1,72 % kontra 1,47 %). Ingen ökning av plötsliga dödsfall observerades i ivabradingruppen vilket tyder på att ivabradin saknar ventrikulär proarytmisk effekt. Användning av en högre dosering än den godkända förklarade inte fullständigt dessa fynd.

I totalpopulationen var förekomsten av bradykardi (symptomatisk och asymptomatisk) signifikant högre med ivabradin än med placebo (17,9 % kontra 2,1 %), och hos mer än 30 % av patienterna i ivabradingruppen sjönk vilopulsen till under 50 slag/minut vid åtminstone ett tillfälle. 7,1 % av patienterna fick verapamil, diltiazem eller starka CYP 3A4-hämmare under studien.

I SIGNIFY-studien observerades förmaksflimmer hos 5,3 % av patienterna som tog ivabradin jämfört med 3,8 % av patienterna i placebogruppen. I en poolad analys av alla fas II/III dubbelblinda kontrollerade kliniska studier med en varaktighet på minst 3 månader, med mer än 40 000 inkluderade patienter, var förekomsten av förmaksflimmer 4,86 % hos patienter som behandlades med ivabradin jämfört med 4,08 % i kontrollgrupperna, vilket motsvarar ett hazard ratio på 1,26, 95 % CI [1,15–1,39].

I tillägg till rekommendationerna ovan vill vi understryka att produktinformationen kommer att uppdateras med ytterligare information, inklusive följande:

- Ivabradin är enbart indicerat för symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris eftersom ivabradin inte har någon gynnsam effekt på kardiovaskulärt utfall (t.ex. hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död) hos patienter med symptomgivande angina pectoris.
- Patienterna skall informeras om tecken och symptom på förmaksflimmer och rådas att kontakta läkare om dessa skulle uppstå.
- Avbrytande av behandlingen ska övervägas om endast begränsat symptomatisk svar uppnås och om ingen kliniskt relevant minskning av vilopulsen skett inom 3 månader.

## Rapportering av biverkningar

Hälsa- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se))

## Företagets kontaktuppgifter

För ytterligare information om ovanstående, kontakta den medicinska avdelningen på SERVIER på 08-522 508 00 och [Servier Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna](http://www.servier.se).



Arnaud Lallouette

Vänliga hälsningar