

## Påminnelse om villkoren för användning av Procoralan/Corlentor vid symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris för att undvika potentiellt farlig bradykardi medan fynd som gjorts i klinisk studie utvärderas

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill Les Laboratoires Servier informera om ett nytt säkerhetsproblem för Procoralan/Corlentor (ivabradin). Preliminära resultat från studien SIGNIFY har visat en liten men statistiskt signifikant ökning i den kombinerade risken för kardiovaskulär död och icke-fatal hjärtinfarkt med ivabradin jämfört med placebo i en på förhand definierad undergrupp patienter med symptomatisk angina av CCS-klass II eller högre.

Initiala data tyder på att negativa kardiovaskulära utfall främst kan vara förknippade med en målpuls på under 60 slag per minut, men data från studien SIGNIFY utvärderas ytterligare för att man helt ska förstå konsekvenserna för den kliniska användningen av ivabradin.

För att undvika potentiellt farlig bradykardi påminns hälso- och sjukvårdspersonal under tiden om följande:

### **Sammanfattning:**

- **Initiala data tyder på att de negativa kardiovaskulära utfall som observerats i studien SIGNIFY främst kan vara förknippade med en målpuls på under 60 slag per minut. Behandlingen måste avbrytas om vilopulsen blir för låg eller bradykardisymtom kvarstår.**
- **Vanlig rekommenderad startdos för ivabradin är 5 mg 2 gånger dagligen. Underhållsdosen ska inte överstiga 7,5 mg 2 gånger dagligen.**
- **Om vilopulsen fortsätter att sjunka eller om patienten får bradykardirelaterade symptom måste dosen titreras ned, eventuellt ända ner till 2,5 mg två gånger dagligen.**
- **Dosen kan ökas till 7,5 mg 2 gånger dagligen efter tre till fyra veckors behandling endast om den terapeutiska responsen för 5 mg 2 gånger dagligen är otillräcklig och om dosen på 5 mg tolereras väl. Effekten av dosökningen på hjärtfrekvensen ska övervakas noggrant.**
- **Samtidig användning av ivabradin och hjärtfrekvensreducerande kalciumblockerare såsom verapamil eller diltiazem ska undvikas.**
- **Under ivabradinbehandlingen ska patienterna även övervakas noga med avseende på för låg vilopuls eller symptom på bradykardi. Behandling av patienter med ivabradin ska ses över vid behov.**

Hälso- och sjukvårdspersonal påminns dessutom om följande:

- **Ivabradin är godkänt för symptomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris hos vuxna med koronarkärlssjukdom och normal sinusrytm.**
- **Ivabradin är inte avsett som första linjens behandling, men är indicerat:**
  - **för vuxna med intolerans eller kontraindikation mot betablockerare**

- **eller i kombination med betablockerare för patienter som ej uppnår adekvat kontroll med en optimal dos betablockerare och vars vilopuls är > 60 slag per minut.**

### **Ytterligare information om de preliminära fynden från studien SIGNIFY:**

Studien SIGNIFY utfördes på patienter med koronarkärlssjukdom utan klinisk hjärtsvikt. Doseringen som användes var högre än den rekommenderade doseringen i produktresumén för ivabradin (startdos 7,5 mg 2 gånger dagligen (5 mg 2 gånger dagligen om patienten var över 75 år) och en underhållsdos på upp till 10 mg 2 gånger dagligen).

I den randomiserade gruppen (n=19 102) hade ivabradin ingen signifikant effekt på det primära sammansatta resultatmättet (PCE) (kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt): riskkvot 1,08, 95% CI [0,96–1,20], p=0,197 (årlig incidens 3,03 % mot 2,82 %). Liknande resultat observerades för kardiovaskulär död (riskkvot 1,10, 95% CI [0,94–1,28], p=0,249, årlig incidens 1,49 % mot 1,36 %) och icke-fatal hjärtinfarkt (riskkvot 1,04, 95% CI [0,90–1,21], p=0,602, årlig incidens 1,63 % mot 1,56 %). Ingen ökning av plötsliga dödsfall observerades vilket kan tyda på att ivabradin saknar ventrikulär proarytmisk effekt.

I den på förhand definierade undergruppen patienter med symptomatisk angina (CCS-klass II eller högre) (n=12 049) observerades en statistiskt signifikant ökning av PCE: riskkvot 1,18, 95% CI [1,03–1,35], p=0,018 (årlig incidens 3,37 % mot 2,86 %). Liknande trender observerades för komponenterna av PCE med en icke-statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna med avseende på risken för kardiovaskulär död (riskkvot 1,16, 95% CI [0,97–1,40], p=0,105, årlig incidens 1,76 % mot 1,51 %) och icke-fatal hjärtinfarkt (riskkvot 1,18, 95% CI [0,97–1,42], p=0,092, årlig incidens 1,72 % mot 1,47 %).

I denna studie var incidensen av bradykardi (symtomatisk och asymtomatisk) hög för ivabradin: 17,9 % mot 2,1 % i placebogruppen, och mera än 30 % av patienterna i ivabradingruppen hade vid minst ett tillfälle en vilopuls på under 50 slag per minut. Initiala analyser tyder på att negativa kardiovaskulära utfall kan vara förknippade med en målpuls på under 60 slag per minut, men studieresultaten utvärderas ytterligare för att man helt ska förstå konsekvenserna för den kliniska användningen av ivabradin.

Ivabradin är även indicerat vid kronisk hjärtsvikt NYHA klass II-IV med systolisk dysfunktion hos patienter med sinusrytm och vars vilopuls är  $\geq$  75 slag per minut, i kombination med standardterapi, inklusive behandling med betablockerare eller när behandling med betablockerare är kontraindicerad eller inte tolereras.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör vara uppmärksamma på relevanta försiktighetsmått i produktresumén för denna indikation, särskilt gällande hjärtfrekvens.

### **Rapportering av biverkningar**

Hälso- 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 telefonnummer 08-522 508 00 eller postadress Servier Sverige AB, Box 725, 169 27 Solna.



**Arnaud Lallouette**  
VD  
Servier Sverige AB