



11. Júní 2014

Áminning varðandi skilyrði fyrir notkun Procoralan/Corlantor til meðferðar við einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar, til að forðast hugsanlega hættulegan hægslátt, meðan lagt er mat á niðurstöður klínískra rannsókna

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

samkvæmt samkomulagi við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun vill Les Laboratoires Servier hér með upplýsa þig um öryggisatriði sem upp hefur komið varðandi Procoralan/Corlantor (ivabradine). Bráðabirgðaniðurstöður úr SIGNIFY-rannsókninni hafa sýnt litla en tölfræðilega marktæka aukningu á sameinaðri hættu á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðakvilla og hjartaáfalla sem ekki leiddu til dauða hjá sjúklingum sem fengu ivabradine, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu, hjá fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga með hjartaöng með einkennum í CCS flokki II eða meira.

Fyrstu gögn benda til þess að neikvæð áhrif á hjarta og æðar tengist einkum hjartsláttartíðni undir 60 slögum á mínútu, en unnið er að frekari greiningu gagna úr SIGNIFY-rannsókninni til að skilja til fulls afleiðingar þeirra fyrir klíníska notkun ivabradine.

Þangað til eru heilbrigðisstarfsmenn minntir á eftirfarandi, til að forðast hugsanlega hættulegan hægslátt:

Samantekt:

- Fyrstu gögn benda til þess að þau neikvæðu áhrif á hjarta og æðar sem sást í SIGNIFY-rannsókninni kunni einkum að tengjast hjartsláttartíðni undir 60 slögum á mínútu. Hætta skal meðferð ef hjartsláttartíðni í hvíld verður of lág eða ef einkenni hægsláttar verða viðvarandi.
- Venjulegur ráðlagður upphafsskammtur af ivabradine er 5 mg tvisvar á dag. Viðhaldsskammtar ættu ekki að vera stærri en 7,5 mg tvisvar á dag.
- Ef hjartsláttartíðni í hvíld minnkar jafnt og þétt eða ef sjúklingurinn fær einkenni sem tengjast hægslátti verður að minnka skammtinn, jafnvel niður í skammtastærðina 2,5 mg tvisvar á dag.
- Ekki á að auka skammtinn í 7,5 mg tvisvar á dag fyrr en eftir þriggja til fjögurra vikna meðferð ef lækningaleg svörun við 5 mg tvisvar á dag er ófullnægjandi og ef 5 mg skammturinn þolist vel. Fylgjast á náið með áhrifum skammtaaukningar á hjartsláttartíðni.
- Forðast á að nota ivabradine samtímis kalsíumganga-blokkum sem draga úr hjartsláttartíðni, svo sem verapamil eða diltiazem.

- Fylgjast á náíð með sjúklingum með tilliti til of lágrar hjartsláttartíðni í hvíld eða einkenna hægsláttar meðan þeir fá meðferð með ivabradine. Endurskoða á meðferð sjúklinga sem nú fá ivabradine eftir því sem við á.

Auk þessa eru heilbrigðisstarfsmenn minntir á eftirfarandi:

- Ivabradine er ætlað til meðferðar á einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm og eðlilegan sínustakt.
- Ivabradine er ekki ætlað sem fyrsti meðferðarkostur, en ábendingar þess eru:
 - handa fullorðnum sem þola ekki beta blokka eða mega ekki nota beta blokka
 - eða samhliða meðferð ásamt beta blokkum hjá sjúklingum þar sem ákjósanlegur skammtur beta blokka hefur ekki fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum og hjartsláttartíðni sjúklings er > 60 slög/mín.

Frekari upplýsingar um bráðabirgðaniðurstöður SIGNIFY-rannsóknarinnar:

SIGNIFY-rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóm án klínískrar hjartabilunar. Notaðir voru stærri skammtar en ráðlagðir skammtar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ivabradine (upphafsskammtur var 7,5 mg tvisvar á sólarhring (5 mg tvisvar á sólarhring fyrir sjúklinga >75 ára) og viðhaldsskammtar allt að 10 mg tvisvar á sólarhring).

Meðal allra slembiraðaðra þátttakenda (n=19102) hafði ivabradine ekki marktæk áhrif á samsetta aðalendapunktinn (dauði af völdum hjarta- og æðasjúkdóma eða hjartaáfall sem ekki leiddi til dauða): áhættuhlutfall 1,08; 95% öryggismörk [0,96–1,20]; p=0,197 (árlegt nýgengi 3,03% borið saman við 2,82%). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,10; 95% öryggismörk [0,94–1,28]; p=0,249, árlegt nýgengi 1,49% borið saman við 1,36%) og hjartaáföll sem ekki leiddu til dauða (áhættuhlutfall 1,04; 95% öryggismörk [0,90–1,21]; p=0,602, árlegt nýgengi 1,63% borið saman við 1,56%). Ekki varð vart við óeðlilegan fjölda skyndilegra dauðsfalla, sem bendir til þess að ivabradine hafi ekki áhrif á slegla sem leiða til hjartsláttartruflana.

Hjá fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga með hjartaöng með einkennum (CCS flokkur II eða meira) (n=12049) sást tölfræðilega marktæk aukning á tíðni samsetta aðalendapunktsins: áhættuhlutfall 1,18; 95% öryggismörk [1,03–1,35]; p=0,018 (árlegt nýgengi 3,37% borið saman við 2,86%). Svipuð tilhneiging sást varðandi þætti samsetta aðalendapunktsins, en munur milli meðferðarhópa var ekki tölfræðilega marktækur varðandi hættu á dauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,16; 95% öryggismörk [0,97–1,40]; p=0,105; árlegt nýgengi 1,76% borið saman við 1,51%) og hjartaáfalli sem ekki leiddi til dauða (áhættuhlutfall 1,18; 95% öryggismörk [0,97–1,42]; p=0,092; árlegt nýgengi 1,72% borið saman við 1,47%).

Tíðni hægsláttar (með eða án einkenna) var há hjá þeim sem fengu ivabradine í þessari rannsókn: 17,9% borið saman við 2,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu, og varð hjartsláttartíðni í hvíld a.m.k. einu sinni lægri en 50 slög á mínútu hjá fleiri en 30% þeirra sem fengu ivabradine.

Upphafleg greining bendir til þess að neikvæð áhrif á hjarta og æðar geti tengst því að hjartsláttartíðni verði minni en 60 slög á mínútu, en unnið er að frekari greiningu niðurstaðna rannsóknarinnar til að skilja til fulls afleiðingar þeirra fyrir klíníska notkun ivabradine.

Ivabradine er einnig ætlað til meðferðar við langvinnri hjartabilun með NYHA flokkun II til IV ásamt slagbilstruflun, hjá sjúklingum með sínus takt og hjartsláttartíðni ≥ 75 slög/mín, í samsetningu með hefðbundinni meðferð, þ.m.t. beta blokkum, eða þegar meðferð með beta blokkum á ekki við eða þolist ekki.

Heilbrigðisstarfsmenn þurfa að hafa til hliðsjónar viðeigandi varúðarráðstafanir sem getið er um í samantekt á eiginleikum lyfsins varðandi þessa ábendingu, einkum með tilliti til hjartsláttartíðni.

Beiðni um tilkynningar

Minnt er á að nauðsynlegt er að tilkynna allar hugsanlegar aukaverkanir til Lyfjastofnunar, sjá eyðublöð og leiðbeiningar á vef stofnunarinnar (www.lyfjastofnun.is/Lyfjagat/tilkynna).

Tengiliður fyrirtækis

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Les Laboratoires Servier, Icepharma hf, Lynghálsi 13, sími 540 8000, ef óskað er frekari upplýsinga um efni þessa bréfs.

Virðingarfyllst,



Arnaud Lallouette
Framkvæmdastjóri
Servier Danmark