



10. desember 2014

Procoralan (ivabradinhýdróklóríð) – Ný frábending og ráðleggingar til að lágmarka hættu á hjarta- og æðakvillum og alvarlegum hæglætti

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun tilkynnir Servier hér með um nýjar ráðleggingar um notkun ivabradins til að lágmarka hættu á hjarta- og æðakvillum og alvarlegum hæglætti

Samantekt nýrra ráðlegginga:

- **Notkun ivabradins sem meðferð við einkennum hjá sjúklingum með langvinna áreynsluhjartaöng má aðeins hefja ef hjartsláttartíðni sjúklings í hvíld er 70 slög/mín. eða meiri**
- **Hætta á meðferð með ivabradini ef einkenni hjartaangar batna ekki innan 3 mánaða**
- **Ekki má lengur nota ivabradin samhliða verapamíli eða diltíazemi**
- **Áður en meðferð er hafin eða þegar skammtabreyting er íhuguð á að fylgjast oft með hjartsláttartíðni, þ.m.t. með endurteknum mælingum á hjartsláttartíðni, töku hjartarafrits eða með sólarhrings hjartasíriti.**
- **Hætta á að gáttatif komi fram er aukin hjá sjúklingum sem fá ivabradin. Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti með tilliti til gáttatífs. Ef gáttatif kemur fram meðan á meðferð stendur á að íhuga vandlega ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með ivabradini.**

Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á að:

- **Ivabradin er ætlað til meðferðar við einkennum á langvarandi áreynsluhjartaöng hjá fullorðnum sjúklingum sem þola ekki eða mega ekki nota beta blokk, eða ásamt beta blokkum hjá sjúklingum þar sem ákjósanlegur skammtur beta blokk hefur ekki fullnægjandi stjórn á sjúkdómnum.**
- **Upphafsskammtur af ivabradini ætti ekki að vera stærri en 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring.**
- **Ef sjúklingurinn hefur enn einkenni eftir þriggja til fjögurra vikna meðferð má auka skammtinn í 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring ef upphafsskammturinn þolist vel og hjartsláttartíðni í hvíld helst hærrí en 60 slög/mín. Fylgjast á vel með áhrifum skammtaaukningar á hjartsláttartíðni.**
- **Viðhaldsskammtur ætti ekki að vera stærri en 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring.**

- **Ef hjartsláttartíðni í hvíld verður lægri en 50 slög/mín. meðan á meðferð stendur eða ef sjúklingurinn finnur fyrir einkennum sem tengjast hægslætti, verður að minnka skammtinn, jafnvel niður í minnsta skammtinn sem er 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Fylgjast á með hjartsláttartíðni eftir að skammturinn er minnkaður. Hætta skal meðferð ef hjartsláttartíðni helst undir 50 slög/mín. eða ef einkenni hægsláttar hverfa ekki þrátt fyrir skammtaminnkun.**

Frekari upplýsingar um öryggisatriði

Ráðleggingarnar hér fyrir ofan eru byggðar á mati á niðurstöðum SIGNIFY-rannsóknarinnar. Þessi slembiraðaða rannsókn með samanburði við lyfleysu var gerð hjá 19.102 sjúklingum með kransæðasjúkdóm án klínískrar hjartabilunar.

Sjúklingar í hópnum sem fékk ivabradin fengu stærri upphafsskammt en ráðlagður er, 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring (5 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum > 75 ára), sem var síðan aukinn í hámark 10 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem er stærri skammtur en ráðlagður upphafsskammtur sem er 5 mg og hámarksskammtur 7,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Ekki var sýnt fram á að meðferð með ivabradini hefði jákvæð áhrif á samsettan aðalendapunkt, sem var dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og tilvik hjartadrepis sem ekki leiddi til dauða: áhættuhlutfall 1,08; 95% öryggismörk [0,96–1,20]; $p=0,197$ (árleg tíðni var 3,03% borið saman við 2,82%). Hjá fyrirfram skilgreindum undirhópi sjúklinga með hjartaöng með einkennum (í CCS-flokki II eða hærri) ($n=12.049$) sást auk þess lítil en tölfræðilega marktæk aukning á tíðni á samsettum aðalendapunkti hjá sjúklingum sem fengu ivabradin: áhættuhlutfall 1,18; 95% öryggismörk [1,03–1,35]; $p=0,018$ (árleg tíðni var 3,37% borið saman við 2,86%). Svipuð tilhneiging sást fyrir undirþætti samsetts aðalendapunkts, þar sem ekki sást tölfræðilega marktæk aukning á hættu á dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms (áhættuhlutfall 1,16; 95% öryggismörk [0,97–1,40]; $p=0,105$; árleg tíðni var 1,76% borið saman við 1,51%) og hjartadrepi sem ekki leiðir til dauða (áhættuhlutfall 1,18; 95% öryggismörk [0,97–1,42]; $p=0,092$; árleg tíðni var 1,72% borið saman við 1,47%). Ekki sást aukning á skyndidauða hjá hópnum sem fékk ivabradin, sem bendir til þess að ivabradin hafi ekki áhrif á slegla sem leiða til hjartsláttartruflana (ventricular proarrhythmic effect). Þessar niðurstöður voru ekki að fullu útskýrðar með því að notaðir voru stærri skammtar en samþykktir eru.

Í heildarþýðinu var tíðni hægsláttar (með eða án einkenna) marktækt hærri hjá þeim sem fengu ivabradin en þeim sem fengu lyfleysu (17,9% borið saman við 2,1%), og lækkaði hjartsláttartíðni í hvíld undir 50 slög/mín. a.m.k. einu sinni hjá meira en 30% sjúklinga í hópnum sem fékk ivabradin. Meðan á rannsókninni stóð fengu 7,1% sjúklinganna verapamíl, diltíazem eða öflugla CYP 3A4 hemla.

Í SIGNIFY-rannsókninni kom gáttatif fram hjá 5,3% sjúklinga sem fengu ivabradin en 3,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í samantektargreiningu á gögnum úr öllum II. og III. stigs tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum, sem stóðu í a.m.k. 3 mánuði og fleiri en 40.000 sjúklingar tóku þátt í, var tíðni gáttatífs 4,86% hjá sjúklingum sem fengu ivabradin, borið saman við 4,08% hjá samanburðarhópum, sem samsvarar áhættuhlutfallinu 1,26, 95% öryggismörk [1,15–1,39].

Auk ráðlegginganna hér fyrir ofan viljum við ítreka að upplýsingar um lyfið verða uppfærðar, þ.m.t. með eftirtöldum efnisatriðum:

- Ivabradin er eingöngu ætlað til meðferðar við einkennum langvarandi áreynsluhjartaangar þar sem ivabradin hefur engin jákvæð áhrif á afleiðingar kransæðasjúkdóms (t.d. hjartadrep eða dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms) hjá sjúklingum með hjartaöng með einkennum.
- Upplýsa á sjúklinga um einkenni gáttatífs og ráðleggja þeim að hafa samband við lækinn ef þau koma fram.
- Íhuga á að hætta meðferð ef aðeins næst takmarkaður bati á einkennum og hjartsláttartíðni í hvíld minnkar ekki svo mikið að það skipti máli í klínísku samhengi innan þriggja mánaða.

Beiðni um tilkynningar

Minnt er á nauðsyn þess að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur leikur á að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar samkvæmt gildandi reglum, www.lyfjastofnun.is/aukaverkanir.

Tengiliður fyrirtækisins

Vinsamlega hafið samband við umboðsaðila Servier, Icepharma hf, Lynghálsi 13, 110 Reykjavík, sími 5408000, ef óskað er frekari upplýsinga um efni þessa bréfs.

Virðingarfyllst,



Arnaud Lallouette
Framkvæmdastjóri
Servier Danmark