

## **Muistutus Procoralan-valmisteen käyttöehdoista kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukaisessa hoidossa, jotta vältetään mahdollisesti vaarallinen bradykardia kliinisen tutkimuksen tulosten arvioinnin ollessa kesken**

### Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sovitun mukaisesti Servier Finland Oy haluaa tiedottaa teille ilmi tulleesta Procoralan-valmistetta (ivabradiini) koskevasta turvallisuusseikasta. SIGNIFY-tutkimuksen alustavat tulokset osoittivat, että ivabradiiniin liittyi ennalta määritellyssä, oireista angiinaa (CCS-luokka vähintään II) sairastavassa potilasjoukossa, lumeeseen verrattuna lievästi, mutta tilastollisesti merkitsevästi suurentunut kardiovaskulaarikuoleman ja kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin yhdistetty riski.

Alustavien tulosten mukaan kardiovaskulaariset haittatapahtumat saattoivat liittyä pääasiassa siihen, että tavoiteltu syketaajuus oli alle 60 lyöntiä minuutissa. SIGNIFY-tutkimuksen tulosten arviointia jatketaan kuitenkin edelleen ja selvitetään niiden merkitystä ivabradiinin kliiniselle käytölle.

Mahdollisesti vaarallisen bradykardian välttämiseksi terveydenhuollon ammattilaisia muistutetaan seuraavista asioista:

### **Yhteenveto:**

- Alustavat tulokset viittaavat siihen, että SIGNIFY-tutkimuksessa havaitut kardiovaskulaariset haittatapahtumat saattoivat liittyä pääasiassa siihen, että tavoiteltu syketaajuus oli alle 60 lyöntiä minuutissa. Hoito on lopetettava, jos leposyke hidastuu liikaa tai bradykardian oireet jatkuvat.
- Ivabradiinin tavanomainen suositeltu aloitusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Ylläpitoannos saa olla enintään 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Jos leposyke laskee pysyvästi tai potilaalle ilmaantuu bradykardiaan liittyviä oireita, annosta on pienennettävä mahdollisesti annokseen 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Kun hoito on kestänyt 3–4 viikkoa, annosta voidaan suurentaa 7,5 mg:aan vain, jos 5 mg:n ivabradiiniannoksella ei saada aikaan riittävää vastetta ja jos 5 mg:n annos on hyvin siedetty. Annoksen suurentamisen vaikutuksia syketaajuuteen on seurattava tarkoin.
- Ivabradiinin ja sydämen sykettä hidastavien kalsiumkanavan salpaajien, kuten verapamiilin ja diltiatseemin, samanaikaista käyttöä tulee välttää.
- Potilaita on seurattava tarkkaan liian matalan leposykkeen ja bradykardian oireiden varalta ivabradiinihoidon aikana. Tällä hetkellä ivabradiinia käyttävien potilaiden hoito on tarvittaessa arvioitava uudelleen.

Lisäksi terveydenhuollon ammattilaisia muistutetaan seuraavista asioista:

- Ivabradiini on hyväksytty kroonisen, stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla sepelvaltimotautipotilailla, joilla on normaali sinusrytmi.
- Ivabradiini ei ole ensilinjan hoito, vaan sitä käytetään:
  - o aikuisille, joille beetasalpaajat eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia
  - o tai yhdessä beetasalpaajan kanssa potilaille, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta optimaalista beetasalpaaja-annosta käytettäessä ja joiden leposyke on > 60 lyöntiä minuutissa.



## Lisätietoa SIGNIFY-tutkimuksen alustavista tuloksista:

SIGNIFY-tutkimus tehtiin sepelvaltimotautia sairastaville potilaille, joilla ei ollut kliinisesti todettua sydämen vajaatoimintaa. Käytetyt annokset olivat suurempia kuin ivabradiinin valmisteyhteenvedossa suositellut annokset (aloitusannos 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (5 mg vuorokaudessa, jos potilas oli yli 75-vuotias) ja ylläpitoannos enintään 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa).

Satunnaistetussa joukossa (n=19102) ivabradiinilla ei ollut merkitsevää vaikutusta ensisijaiseen yhdistettyyn pääte tapahtumaan (kardiovaskulaarikuolema tai kuolemaan johtamaton sydäninfarkti): riskisuhde 1,08, 95 %:n luottamusväli [0,96–1,20], p=0,197 (vuosittaiset ilmaantuvuudet 3,03 % vs. 2,82 %). Kardiovaskulaarikuolemaa (riskisuhde 1,10, 95 %:n luottamusväli [0,94–1,28], p=0,249, vuosittaiset ilmaantuvuudet 1,49 % vs. 1,36 %) ja kuolemaan johtamatonta sydäninfarktia (riskisuhde 1,04, 95 %:n luottamusväli [0,90–1,21], p=0,602, vuosittaiset ilmaantuvuudet 1,63 % vs. 1,56 %) koskevat tulokset olivat samansuuntaisia. Äkkikuolemien lisääntymistä ei havaittu, mikä viittaa siihen, että ivabradiinilla ei ole kammioarytmiaa aiheuttavia vaikutuksia.

Oireista angiina pectorista sairastavien potilaiden (vähintään CCS-luokka II) ennalta määritetyssä alajoukossa (n=12049) yhdistetyn päätetapahtuman ilmaantuvuus suureni tilastollisesti merkitsevästi: riskisuhde 1,18, 95 %:n luottamusväli [1,03–1,35], p=0,018 (vuosittaiset ilmaantuvuudet 3,37 % vs. 2,86 %). Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman eri osatekijöitä koskevat tulokset olivat samansuuntaisia. Hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkityksetön ero kardiovaskulaarikuolemien (riskisuhde 1,16, 95 %:n luottamusväli [0,97–1,40], p=0,105, vuosittaiset ilmaantuvuudet 1,76 % vs. 1,51 %) ja kuolemaan johtamattoman sydäninfarktin (riskisuhde 1,18, 95 %:n luottamusväli [0,97–1,42], p=0,092, vuosittaiset ilmaantuvuudet 1,72 % vs. 1,47 %) riskissä.

Tutkimuksessa bradykardian (oireisen ja oireettoman) ilmaantuvuus ivabradiiniryhmässä oli suuri: 17,9 % verrattuna 2,1 %:iin lumeryhmässä, ja yli 30 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista leposyke laski ainakin kerran alle 50 lyöntiin minuutissa.

Alustava analyysi viittaa siihen, että kardiovaskulaariset haittatapahtumat saattavat liittyä siihen, että tavoiteltu syketaajuus on alle 60 lyöntiä minuutissa. Tutkimuksen tulosten arviointia jatketaan kuitenkin edelleen ja selvitetään niiden merkitystä ivabradiinin kliiniselle käytölle.

Ivabradiini on tarkoitettu myös NYHA II–IV -luokan kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon silloin, kun vajaatoimintaan liittyy systolinen toimintahäiriö ja potilaalla on sinusrytmi ja leposyke on  $\geq$  75 lyöntiä minuutissa, yhdistelmänä hoitosuosituksen mukaisen hoidon kanssa, beetasalpaajahoito mukaan lukien, tai kun beetasalpaajahoito on vasta-aiheinen tai ei sovi potilaalle.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ottamaan huomioon tuoteinformaatioissa esitetyt asianmukaiset varotoimet, jotka koskevat tätä käyttöaihetta, erityisesti syketaajuuden osalta.

## Ilmoituspyyntö

Haluamme muistuttaa, että epäillyistä haittavaikutuksista on ilmoitettava kansallisen spontaanin ilmoitusjärjestelmän kautta Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen, [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## Yhtiön yhteystiedot

Lisätietoja tässä tiedotteessa esitetyistä asioista saatte ottamalla yhteyttä Servier Finlandiin puhelimitse tai sähköpostitse, p. (09) 279 8080, [info@servierfinland.fi](mailto:info@servierfinland.fi)  
Servier Finland Oy, Äyritie 12 A, 01510 Vantaa



**Richard Azencoth**  
General Manager  
Servier Finland Oy