

## **Procoralan (ivabradiinihydrokloridi) - Uusi vasta-aihe ja suositukset sydän- ja verisuonitapahtumien sekä vaikea-asteisen bradykardian riskin minimoimiseksi**

### **Hyvä terveydenhuollon ammattilainen**

Servier tiedottaa teille Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sovitusti ivabradiinin käyttöä koskevista uusista suosituksista sydän- ja verisuonitapahtumien ja vaikea-asteisen bradykardian riskin minimoimiseksi.

### **Uusien ohjeiden tiivistelmä:**

- Ivabradiinihoidon saa aloittaa kroonista stabiilia angina pectorista sairastavien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon vain, jos potilaan leposyke on vähintään 70 lyöntiä minuutissa.
- Ivabradiinihoito pitää lopettaa, jos angina pectoriksen oireet eivät vähene 3 kuukauden kuluessa.
- Ivabradiinin samanaikainen käyttö verapamiilin tai diltiatseemin kanssa on nyt vasta-aiheista.
- Sydämen syketaajuutta pitää seurata hoitoa aloitettaessa tai annoksen titraamista harkittaessa tihein väliajoin mm. sydämen syketaajuuden sarjamittauksen, EKG-rekisteröinnin tai Holter-mittauksen avulla.
- Ivabradiinihoitoa saavilla potilailla on suurentunut eteisvärinän kehittymisen riski. Suositellaan, että potilaiden tilaa seurataan säännöllisesti kliinisesti eteisvärinän varalta. Jos eteisvärinää ilmaantuu ivabradiinihoidon aikana, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin.

### **Lääkettä määrääville lääkäreille muistutetaan seuraavaa:**

- Ivabradiini on tarkoitettu kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon aikuisille, joille beetasalpaajat eivät sovi tai ovat vasta-aiheisia, tai yhdessä beetasalpaajan kanssa potilaille, jotka eivät saa riittävää hoitovastetta optimaalista beetasalpaaja-annosta käytettäessä.
- Ivabradiinin alkuannos ei saa ylittää 5 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Jos potilaalla on 3–4 viikon hoidon jälkeen edelleen oireita, hän on sietänyt alkuannoksen hyvin ja leposyke on edelleen yli 60 lyöntiä minuutissa, annos voidaan suurentaa 7,5 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa. Annoksen suurentamisen vaikutusta sydämen syketaajuuteen pitää seurata tarkoin.
- Ivabradiinin ylläpitoannos ei saa ylittää 7,5 mg:aa kaksi kertaa vuorokaudessa.
- Jos leposyke laskee hoidon aikana alle 50 lyöntiin minuutissa tai potilaalla ilmenee bradykardiaan liittyviä oireita, annosta on titrattava pienemmäksi, mahdollisesti pienimpään annokseen 2,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saakka. Syketaajuutta pitää seurata annoksen pienentämisen jälkeen. Hoito on lopetettava, jos syke pysyy alle 50 lyönnissä/min tai bradykardian oireet jatkuvat annoksen pienentämisestä huolimatta.



## Lisätietoja turvallisuusasiasta

Edellä esitetyt suositukset perustuvat SIGNIFY-tutkimuksen tulosten arviointiin. Tässä satunnaistetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 19 102 sepelvaltimotautipotilasta, joilla ei ollut kliinistä sydämen vajaatoimintaa.

Ivabradiiniryhmän potilaiden hoito aloitettiin suositeltua annosta suuremmalla annoksella 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, jos ikä oli > 75 vuotta), joka titrattiin enintään 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa, joka on suositeltua (alkuannos 5 mg ja maksimiannos 7,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) suurempi annos.

Ivabradiinihoidosta ei osoitettu hyödyllistä vaikutusta tutkimuksen ensisijaiseen yhdistelmäpäätetapahtumaan, joka oli sydän- ja verisuoniperäinen kuolema tai kuolemaan johtamaton sydäninfarkti: suhteellinen riski 1,08, 95 %:n luottamusväli [0,96–1,20],  $p = 0,197$  (vuosittainen esiintyvyys 3,03 % vs 2,82 %). Siinä potilaiden ennalta määritellyssä osajoukossa, joilla oli oireinen angina pectoris (CCS-luokka II tai vaikeampiasteinen) ( $n = 12\,049$ ), havaittiin ivabradiinin ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman pieni tilastollisesti merkitsevä lisäys: suhteellinen riski 1,18, 95 %:n luottamusväli [1,03–1,35],  $p = 0,018$  (vuosittainen esiintyvyys 3,37 % vs 2,86 %).

Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman osa-alueissa havaittiin samankaltaista kehitystä, kun sydän- ja verisuoniperäiset kuolemat (suhteellinen riski 1,16, 95 %:n luottamusväli [0,97–1,40],  $p = 0,105$ , vuosittainen esiintyvyys 1,76 % vs. 1,51 %) ja kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit (suhteellinen riski 1,18, 95 %:n luottamusväli [0,97–1,42],  $p = 0,092$ , vuosittainen esiintyvyys 1,72 % vs. 1,47 %) lisääntyivät, mutta eivät tilastollisesti merkitsevästi. Ivabradiiniryhmässä ei todettu poikkeavan paljon äkkikuolemia, mikä viittaa siihen, ettei ivabradiinilla ole kammioperäisiä rytmihäiriöitä aiheuttavaa vaikutusta. Tutkimuksessa käytetty hyväksyttyä annosta suurempi annos ei selittänyt näitä löydöksiä täysin.

Bradykardian (oireisen ja oireettoman) ilmaantuvuus koko potilasjoukossa oli ivabradiinia käyttäneessä ryhmässä huomattavasti suurempi verrattuna plaseboryhmään (17,9 % vs. 2,1 %), ja leposykkeen havaittiin laskeneen yli 30 %:lla ivabradiiniryhmän potilaista vähintään kerran alle 50 lyöntiin minuutissa. Tutkimuksen aikana 7,1 % potilaista käytti verapamiilia, diiliatseemia tai voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä.

SIGNIFY-tutkimuksessa havaittiin eteisvärinää 5,3 %:lla ivabradiinia käyttäneistä potilaista verrattuna 3,8 %:iin lumeryhmän potilaista. Kaikkien vähintään 3 kuukautta kestäneiden vaiheen II/III kaksoissokkoutettujen, kontrolloitujen kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana yli 40 000 potilaan tiedot, eteisvärinän ilmaantuvuus oli ivabradiinia käyttäneessä ryhmässä 4,86 % verrattuna verrokkien 4,08 %:iin, mikä vastaa suhteellista riskiä 1,26, 95 %:n luottamusväli [1,15–1,39].

Tuotetietoihin päivitetään edellä mainittujen suositusten lisäksi myös mm. seuraavat tiedot:

- Ivabradiini on tarkoitettu vain kroonisen stabiilin angina pectoriksen oireenmukaiseen hoitoon, koska ivabradiini ei vaikuta hyödyllisesti oireista angina pectorista sairastavien potilaiden kardiovaskulaariseen hoitotulokseen (esim. sydäninfarkteihin tai sydän- ja verisuoniperäisiin kuolemiin).
- Potilaalle pitää kertoa eteisvärinän oireet ja löydökset, ja häntä on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos niitä ilmaantuu.
- Jos oireissa todettava vaste on vähäinen eikä leposyke ole 3 kuukauden kuluessa hidastunut kliinisesti oleellisesti, hoidon lopettamista pitää harkita.

## Raportointipyyntö

Kaikki epäillyt haittavaikutukset on raportoitava kansallisten säädösten mukaisesti kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta [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



**Arnaud Lallouette**  
General Manager  
Servier Finland Oy