

SERVIER LABORATORIES OÜ

Rotermanni 8, 10111 Tallinn, Estonia
Tel : +372 66 45 040 Fax : +372 66 45 041

Ohutusala teave

5. detsember 2014

Procoralan (ivabradiinvesinikkloriid) – uus vastunäidustus ja soovitused kardiovaskulaarsete juhtude ja tõsise bradükardia riski minimeerimiseks

Lugupeetud arst,

Koostöös Euroopa (EMA) ja Eesti Ravimiametiga, informeerib müügiloa hoidja Servier Teid uutest soovitustest ivabradiini kasutamisel, et vähendada kardiovaskulaarsete juhtude ja tõsise bradükardia riski

Kokkuvõte uutest soovitustest:

- Kroonilise stenokardia sümptomaatilist ravi ivabradiiniga tohib alustada vaid juhul kui patsiendi puhkeoleku südame löögisagedus on 70 lööki minutis või suurem.
- Kui stenokardia sümptomid ei parane 3 kuu jooksul, tuleb ivabradiin-ravi katkestada.
- Ivabradiini samaaegne kasutamine koos verapamiili või diltiaseemiga on vastunäidustatud.
- Enne ravi alustamist või tiitrimise otsust, tuleb sageli jälgida südame löögisagedust, sealhulgas teostada seeriaviisilisi südame löögisageduse mõõtmisi, EKG-d või viia läbi ambulatoorne 24-tunnine jälgimine.
- Ivabradiinravi saavatel patsientidel suureneb risk kodade virvenduse tekkeks. Ivabradiiniga ravitud patsiente on soovitatav regulaarselt kliiniliselt jälgida kodade virvenduse tekke suhtes. Kui kodade virvendus tekib ravi ajal, tuleb hoolikalt kaaluda kasu riski suhet ivabradiinravi jätkamiseks.

Tuletame arstidele meelde:

- Ivabradiin on näidustatud sümptomaatilise kroonilise stenokardia raviks täiskasvanutele, kellel esineb talumatus või vastunäidustus beetablokaatorite kasutamiseks või kombinatsioonis beetablokaatoritega patsientidel, kellel beetablokaatorite optimaalse annuse kasutamine ei ole tulemusi andnud.
- Ivabradiini algannus ei tohi ületada 5 mg 2 korda päevas.
- Kui pärast kolme- või neljanädalast ravi esinevad patsiendil endiselt stenokardia sümptomid, võib annust suurendada 7,5 mg-ni 2 korda päevas juhul kui algannus on olnud hästi talutav ning südame löögisagedus puhkeolekus on üle 60 löögi minutis. Annuse suurendamise mõju südame löögisagedusele tuleb hoolikalt jälgida.
- Ivabradiini säilitusannus ei tohi ületada 7,5 mg kaks korda päevas.

- **Kui ravi käigus langeb südame löögisagedus puhkeolekus alla 50 löögi minutis või kui patsiendil tekivad bradükardiast tingitud sümptomid, tuleb ravimi annust vähendada isegi kuni madalaima annuseni 2,5 mg 2 korda päevas. Pärast annuse vähendamist, tuleb südame löögisagedust jälgida. Kui hoolimata annuse vähendamisest südame löögisagedus püsib alla 50 löögi minutis või bradükardia sümptomid püsivad, tuleb ravi lõpetada**

Ohutusalaane lisateave

Ülaltoodud soovitused põhinevad SIGNIFY uuringu tulemuste hindamisel. See randomiseeritud platseebokontrollitud uuring viidi läbi 19102-I koronaarhaigusega, kuid kliinilise südamepuudulikkuseta patsiendil.

Ivabradiinravi saavate patsientide rühmas kasutati raviskeemi, mis oli kõrgem kinnitatud annustamisest- algannus 7,5 mg 2 korda päevas (alla 75-aastastel 5 mg 2 korda päevas) ja tiitrimisel kuni 10 mg 2 korda päevas vs tegelik soovituslik algannus 5 mg 2 korda päevas ning maksimaalne annus 7,5 mg 2 korda päevas.

Ivabradiinrühmas ei täheldatud kasulikku toimet esmasele liitlulemusnäitajale, milleks oli kardiovaskulaarne suuremus ja mittefataalne müokardiinfarkt: riski suhe 1,08, 95% CI [0,96–1,20], $p=0,197$ (aastane määr vastavalt 3,03% vs 2,82%). Väikest statistiliselt olulist suurenemist esmases liitlulemusnäitajas täheldati eelnevalt määratletud sümptomaatilise stenokardiaga patsientide alarühmas (CCS II või kõrgema klassi stenokardia (N=12049)): riski suhe 1,18, 95% CI [1,03–1,35], $p=0,018$ (aastane määr vastavalt 3,37% vs 2,86%). Sarnast trendi täheldati esmase liitlulemusnäitaja komponentide suhtes - mitte-statistiliselt oluline kardiovaskulaarsete surmade (riski suhe 1,16, 95% CI [0,97–1,40], $p=0,105$, aastane määr vastavalt 1,76% vs. 1,51%) ja mittefataalse müokardiinfarkti (riski suhe 1,18, 95% CI [0,97–1,42], $p=0,092$, aastane määr vastavalt 1,72% vs. 1,47%) riski suurenemine. Äkksurmade esinemine ivabradiinrühmas puudus, mis viitab, et ivabradiinil puudub ventrikulaarne proarütmiline toime. Kinnitatud annustest kõrgemate kasutamine uuringus ei põhjendanud üheselt neid leide.

Üldises populatsioonis, oli bradükardia (sümptomaatiline ja asümptomaatiline) esinemissagedus oluliselt suurem ivabradiinravi rühmas võrreldes platseeboga (17,9% vs 2,1%) - rohkem kui 30%-l patsientidest langes südame löögisagedus puhkeolekus vähemalt ühel korral alla 50 löögi minutis. 7,1% patsientidest said uuringu ajal lisaks verapamiili, diltiaseemi või tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid.

SIGNIFY uuringus täheldati kodade virvendust 5,3%-l ivabradiinravi saanud patsientidest võrreldes 3,8%-ga platseeborühmas. II ja III faasi topeltpimedade kontrolligrupiga 3-kuulise, 40000 patsienti kaasanud kliinilise uuringu ühendanalüüsi tulemusel täheldati, et kodade virvenduse esinemissagedus oli 4,86% ivabradiinravi rühmas võrreldes 4,08%-ga kontrollgrupis, mis vastab riski suhtele 1,26, 95% CI [1.15-1.39].

Lisaks ülaltoodud soovitustele, soovime rõhutada, et ravimiinfosid täiendatakse järgmise teabega:

- Ivabradiin on näidustatud vaid kroonilise stenokardia sümptomaatiliseks raviks, kuna ivabradiinil puudub toime kardiovaskulaarsetele juhtudele (nt müokardiinfarkt või kardiovaskulaarne surm) stenokardiaga patsientidel.
- Patsiente tuleb teavitada kodade virvenduse nähtudest ja sümptomitest ning soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui need ilmnevad.

- Kui sümptomaatiline ravivastus on piiratud ning kui 3 kuu jooksul ei tekkinud kliiniliselt olulist südame löögisageduse langust puhkeolekus, tuleb kaaluda ravi lõpetamist,.

Eelmine samasisuline kiri on saadetud arstidele 11.06.2014

Kõrvaltoimetest teatamine

Tuletame teile meelde, et kõigist ilmnenud kõrvaltoimetest tuleb teavitada Ravimiametit või müügiloa hoidjat. Ravimiameti teavitamisel kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt: <http://www.ravimiamet.ee>).

Müügiloa hoidja kontaktandmed

Küsimuste korral või lisateabe saamiseks võtke palun ühendust SERVIER'i Meditsiiniinfo osakonnaga: Servier Laboratories OÜ, Rotermanni 8, 10111 Tallinn, Tel: +372 664 5040

Lugupidamisega

Philip Van Muylders, PhD
Zone Manager
Ireland, Nordic & Baltic States
Servier International