

2014. gada 11. jūnijā

## Vēstule veselības aprūpes speciālistiem

### Atgādinājums par *Procoralan/Corlentor* lietošanas nosacījumiem hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai, lai izvairītos no potenciāli bīstamas bradikardijas laikā, kad notiek klīniskā pētījuma datu izvērtēšana

God. veselības aprūpes speciālist!

Saskaņojot ar Eiropas Zāļu aģentūru (EMA) un Zāļu valsts aģentūru, Les Laboratoires Servier vēlas Jūs informēt par radušos *Procoralan/Corlentor* (ivabradīna) drošuma problēmu. Provizoriskie SIGNIFY pētījuma rezultāti uzrāda nelielu, bet statistiski ticamu kardiovaskulāras nāves un nefatāla miokarda infarkta kombinētā riska pieaugumu ivabradīna grupā salīdzinājumā ar placebo, kas konstatēts iepriekš noteiktā pacientu apakšgrupā ar simptomātisku stenokardiju (II – IV stenokardijas funkcionālā klase pēc Kanādas Kardiologu biedrības klasifikācijas).

Sākotnējie dati liecina, ka nevēlamie kardiovaskulārie iznākumi varētu būt saistīti ar sirdsdarbības frekvences samazināšanos zem 60 sitieniem minūtē. Lai pilnībā izprastu SIGNIFY rezultātu ietekmi uz ivabradīna lietošanu klīniskajā praksē, pētījuma dati tiek vērtēti papildus.

Lai izvairītos no iespējami bīstamas bradikardijas, kamēr notiek datu izvērtēšana, veselības aprūpes speciālistiem tiek atgādināts sekojošais:

#### Kopsavilkums

- Sākotnējie dati liecina, ka SIGNIFY pētījumā novērotie nevēlamie kardiovaskulārie notikumi galvenokārt varētu būt saistīti ar sirdsdarbības frekvences samazināšanos zem 60 sitieniem minūtē. Ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī kļūst pārāk lēna vai, ja saglabājas bradikardijas simptomi, ārstēšana jāpārtrauc.
- Parastā ivabradīna sākumdeva ir 5 mg divas reizes dienā. Uzturošā deva nedrīkst pārsniegt 7,5 mg divas reizes dienā.
- Ja sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī ir pastāvīgi palēnināta vai arī pacientam parādās ar bradikardiju saistīti simptomi, deva pakāpeniski jāsamazina, iespējams, līdz 2,5 mg divas reizes dienā.
- Devu līdz 7,5 mg divas reizes dienā drīkst palielināt tikai pēc trim līdz četrām ārstēšanas nedēļām, ja ar 5 mg divas reizes dienā panāktā terapeitiskā atbildes reakcija ir nepietiekama un 5 mg deva divas reizes dienā ir labi panesama. Rūpīgi jānovēro devas palielināšanas ietekme uz sirdsdarbības frekvenci.
- Jāizvairās no vienlaicīgas ivabradīna un bradikardizējošo kalcija kanālu blokatoru, piemēram, verapamila vai diltiazema lietošanas.
- Ārstēšanas laikā ar ivabradīnu pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī nav pārāk lēna un vai nav bradikardijas simptomu. Nepieciešamības gadījumā ārstēšana ar ivabradīnu jāpārskata.

Bez tam veselības aprūpes speciālistiem tiek atgādināts:

Ivabradīns ir reģistrēts hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiskai ārstēšanai pieaugušajiem ar koronāro sirds slimību un normālu sīnusa ritmu.

- Ivabradīns nav pirmās izvēles terapija, bet ir indicēts:
  - pieaugušajiem, kuri nepanes beta blokatorus vai kuriem tie kontrindicēti
  - vai kombinācijā ar beta blokatoriem pacientiem, kuru kontrole, lietojot beta blokatoru optimālā devā, nav pietiekama un kuriem sirdsdarbības ātrums ir > 60 sitieni minūtē.

#### Papildu informācija par provizoriskajiem SIGNIFY pētījuma datiem

Pētījumā SIGNIFY piedalījās pacienti ar koronāro sirds slimību bez klīniskas sirds mazspējas. Lietotās devas bija lielākas kā ivabradīna zāļu aprakstā ieteiktās: SIGNIFY pētījumā sākumdeva bija 7,5 mg divas reizes dienā (5 mg divas reizes dienā vecumā virs 75 gadiem), kas tika palielināta līdz uzturošajai devai 10 mg divas reizes dienā.



# SIA SERVIER LATVIA

Duntes str. 11, LV-1013, Rīga, Latvia  
Tel.: (371) 67502039, Fax: (371) 67502038

Nejaušināta pētījuma kopējā populācijā (n=19102) ivabradīns būtiski neietekmēja primāro kombinēto mērķa kritēriju (kardiovaskulāra nāve vai nefatāls miokarda infarkts (MI)): riska attiecība 1,08, 95 % TI [0,96–1,20], p=0,197 (sastopamība gadā 3,03 % pret 2,82 %). Līdzīgi rezultāti tika novēroti arī attiecībā uz kardiovaskulāro nāvi (riska attiecība 1,10, 95 % TI [0,94–1,28], p=0,249, sastopamība gadā 1,49 % pret 1,36 %) un nefatālu MI (riska attiecība 1,04, 95 % TI [0,90–1,21], p=0,602, sastopamība gadā 1,63 % pret 1,56 %). Lielāks pēkšņas nāves gadījumu skaits ivabradīna grupā netika konstatēts. Tas ļauj domāt, ka ivabradīnam nepiemīt ventrikulārs proaritmisks efekts.

Simptomātiskas stenokardijas (II-IV funkcionālā klase pēc Kanādas Kardiologu biedrības klasifikācijas) pacientu apakšgrupā, kas bija iepriekš noteikta (n=12049) novērots statistiski nozīmīgs primārā kombinētā mērķa kritērija pieaugums: riska attiecība 1,18, 95 % TI [1,03–1,35], p=0,018 (sastopamība gadā 3,37 % pret 2,86 %). Līdzīgas tendences konstatētas arī primārā kombinētā mērķa kritērija komponentiem: novērota statistiski nenozīmīga kardiovaskulāras nāves riska atšķirība (riska attiecība 1,16, 95 % TI [0,97–1,40], p=0,105, sastopamība gadā 1,76 % pret 1,51 %) un nefatāla MI riska atšķirība (riska attiecība 1,18, 95 % TI [0,97–1,42], p=0,092, sastopamība gadā 1,72 % pret 1,47 %) starp ārstēšanas grupām.

SIGNIFY pētījumā ivabradīna grupā tika konstatēta augsta simptomātiskas un asimptomātiskas bradikardijas sastopamība: 17,9 % pret 2,1 % placebo grupā. Vairāk nekā 30 % pacientu ivabradīna grupā sirdsdarbības frekvence miera stāvoklī vismaz vienu reizi bija zemāka par 50 sitieniem minūtē. Sākotnējā analīze norāda, ka nevēlami kardiovaskulārie iznākumi varētu būt saistīti ar sirdsdarbības frekvences samazināšanos zem 60 sitieniem minūtē. Lai pilnībā izprastu SIGNIFY rezultātu ietekmi uz ivabradīna lietošanu klīniskajā praksē, pētījuma dati tiek vērtēti papildus.

Ivabradīns ir indicēts arī hroniskas sirds mazspējas ar sistolisku disfunkciju ārstēšanai (II – IV klase pēc NYHA klasifikācijas) pacientiem ar sinusa ritmu un sirdsdarbības ātrumu  $\geq 75$  sitieniem minūtē, lietošanai kombinācijā ar standarta terapiju, ieskaitot beta blokatoru terapiju, vai tad, ja beta blokatoru lietošana ir kontrindicēta, vai pacients to nepanes.

Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro attiecīgie zāļu aprakstā minētie piesardzības pasākumi attiecībā uz šo indikāciju, īpaši attiecībā uz sirdsdarbības frekvenci.

## **Aicinājums sniegt ziņojumus**

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai, sūtot ziņojumu (veidlapa „Ziņojums par zāļu blakusparādībām”) pa faksu 67078428 vai pa pastu Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī ar interneta starpniecību no ZVA mājaslapas [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv) - vertikālā sleja lapas labajā pusē - 1.izvēlne „Ziņot par zāļu blakusparādību”. Steidzamības un/vai papildinformācijas nepieciešamības gadījumā, zvanot pa tālr. 67078442.

## **Uznēmuma kontaktinformācija**

Lai saņemtu papildu informāciju par iepriekš minēto, lūdzam sazināties ar *SIA SERVIER Latvia*, Medicīniskās informācijas departamentu, tālr. 67502039, Duntes ielā 11, Rīga, LV 1013.

Ar cieņu,

SIA SERVIER Latvia  
Direktors



Jānis Leja