

Procoralan/Corlentor (ivabradín hydrochlorid) – nová kontraindikácia a odporúčania pre minimalizáciu rizika kardiovaskulárnych príhod a závažnej bradykardie

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Servier po dohode s Európskou liekovou agentúrou a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chce informovať o nových odporúčaníach pre používanie ivabradínu za účelom minimalizovať riziko kardiovaskulárnych príhod a závažnej bradykardie.

Súhrn nových odporúčaní:

- **Pri symptomatickej liečbe pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris sa má liečba ivabradínom začať, iba ak pokojová srdcová frekvencia pacienta je vyššia alebo rovná 70 úderov za minútu.**
- **Liečba ivabradínom sa má prerušiť, ak sa symptómy anginy pectoris nezlepšia počas 3 mesiacov.**
- **Súbežné použitie ivabradínu s verapamilom alebo diltiazemom je teraz kontraindikované.**
- **Pred začatím liečby alebo, keď sa zvažuje titrácia dávky, sa má srdcová frekvencia častejšie monitorovať, čo zahŕňa opakované merania srdcovej frekvencie, EKG alebo 24-hodinové ambulantné monitorovanie.**
- **U pacientov liečených ivabradínom je riziko vzniku predsieňovej fibrilácie zvýšené. Odporúča sa pravidelné klinické monitorovanie kvôli výskytu predsieňovej fibrilácie. Ak sa počas liečby rozvinie predsieňová fibrilácia, má sa starostlivo prehodnotiť pomer prínosov a rizík pokračovania liečby ivabradínom.**

Predpisujúcim lekárom sa pripomína nasledovné:

- **Pri symptomatickej liečbe pacientov s chronickou stabilnou anginou pectoris je ivabradín indikovaný u dospelých neschopných tolerovať alebo s kontraindikáciou pre použitie betablokátorov, alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátora.**
- **Začiatková dávka ivabradínu by nemala prekročiť 5 mg dvakrát denne.**
- **Ak je pacient po troch až štyroch týždňoch liečby stále symptomatický, ak je začiatková dávka dobre tolerovaná a ak pokojová srdcová frekvencia ostáva nad 60 úderov za minútu, dávka sa môže zvýšiť na 7,5 mg dvakrát denne. Účinok zvýšenia dávky na srdcovú frekvenciu sa má starostlivo monitorovať.**
- **Udržiavacia dávka ivabradínu by nemala prekročiť 7,5 mg dvakrát denne.**
- **Ak sa počas liečby srdcová frekvencia znižuje pod 50 úderov za minútu v pokoji alebo pacient má symptómy spojené s bradykardiou, dávka sa musí titrovať nadol, vrátane najnižšej dávky 2,5 mg dvakrát denne. Po znížení dávky sa má srdcová frekvencia monitorovať. Liečba sa musí prerušiť, ak napriek zníženiu dávky srdcová frekvencia ostáva pod 50 úderov za minútu alebo pretrvávajú symptómy bradykardie.**

Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti:

Vyššie uvedené odporúčania sú následkom prehodnotenia výsledkov štúdie SIGNIFY. Táto randomizovaná placebo kontrolovaná štúdia bola vykonaná u 19 102 pacientov s koronárnou chorobou srdca bez klinického srdcového zlyhania.

Pacienti v skupine s ivabradínom začínali s dávkou vyššou ako je odporúčaná dávka 7,5mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne vo veku > 75 rokov), ktorá bola titrovaná až do maximálnej dávky 10 mg dvakrát denne, čo je vyššia ako odporúčaná začiatočná dávka 5 mg a maximálna dávka 7,5 mg dvakrát denne.

Liečba ivabradínom nepreukázala priaznivý účinok ivabradínu na primárny zložený ukazovateľ (PCE, Primary composite Endpoint) kardiovaskulárnu mortalitu alebo nefatálny infarkt myokardu: pomer rizika 1,08, 95 % IS [0,96–1,20], $p=0,197$ (ročný výskyt 3,03 % vs. 2,82 %). Navyše vo vopred určenej podskupine pacientov so symptomatickou anginou (CCS trieda II alebo vyššia) ($n=12\,049$) bol s ivabradínom pozorovaný malý štatisticky významný nárast PCE: pomer rizika 1,18, 95 % IS [1,03–1,35], $p=0,018$ (ročný výskyt 3,37 % vs. 2,86 %). Podobné trendy boli pozorované pri zložkách PCE, s nie štatisticky významným nárastom v riziku kardiovaskulárnej mortality (pomer rizika 1,16, 95 % IS [0,97–1,40], $p=0,105$, ročný výskyt 1,76 % vs. 1,51 %) a nefatálneho infarktu myokardu (pomer rizika 1,18, 95 % IS [0,97–1,42], $p=0,092$, ročný výskyt 1,72 % vs. 1,47 %). Nebol pozorovaný zvýšený počet náhlych úmrtí v skupine s ivabradínom, čo nasvedčuje tomu, že ivabradín nemá žiadny komorový proarytmický účinok. Dávka použitá v štúdií bola vyššia ako je schválená dávka, čo ale úplne nevysvetľuje tieto výsledky.

V celkovej populácii bol významne vyšší výskyt bradykardie (symptomatickej aj asymptomatickej) s ivabradínom ako s placebom (17,9 % vs. 2,1 %) a viac ako 30 % pacientov v skupine s ivabradínom malo pokojovú srdcovú frekvenciu zníženú, najmenej v jednom prípade pod 50 úderov za minútu. Verapamil, diltiazem alebo silné CYP 3A4 inhibítory užívalo počas štúdie 7,1 % pacientov.

V štúdií SIGNIFY bola pozorovaná predsieňová fibrilácia u 5,3 % pacientov užívajúcich ivabradín, v porovnaní s 3,8 % v skupine s placebom. V združenej analýze všetkých dvojito zaslepených kontrolovaných klinických skúšaní fázy II/III trvajúcich najmenej 3 mesiace vykonaných u viac ako 40 000 pacientov, bol výskyt predsieňovej fibrilácie 4,86 % u pacientov liečených ivabradínom, v porovnaní s 4,08 % v kontrolnej skupine, čo zodpovedá pomeru rizika 1,26, 95 % IS [1,15 – 1,39].

Okrem vyššie uvedených odporúčaní by sme chceli zdôrazniť, že informácia o lieku bude aktualizovaná ďalšími informáciami vrátane nasledujúcich:

- Ivabradín je indikovaný iba na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, pretože u pacientov so symptomatickou anginou ivabradín nemá priaznivé účinky na kardiovaskulárne príhody (napr. infarkt myokardu alebo kardiovaskulárnu smrť).
- Pacienti majú byť informovaní o príznakoch a symptómoch predsieňovej fibrilácie a majú byť poučení, aby kontaktovali lekára, ak sa tieto vyskytnú.
- Ak je symptomatická odpoveď nedostatočná a keď nedôjde ku klinicky významnej redukcii pokojovej srdcovej frekvencie počas troch mesiacov, má sa zväžiť prerušenie liečby.

Výzva na hlásenie

Pripomíname, že je potrebné hlásiť akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie, v súlade s národným systémom spontánneho hlásenia na adresu: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava, tel.: +421 2 50 70 1206, fax: +421 2 50 70 1237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Informácie o komunikácii

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa tejto informácie, kontaktujte, prosím, oddelenie Regulatory Affairs Departement, Servier Slovensko spol. s r.o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava, Tel.: +421 2 5920 4111, 36, fax: +421 2 5443 2690.

S úctou,



PharmDr. Richard Azencoth
Generálny riaditeľ