

Bratislava, 11.06.2014

Pripomenutie podmienok použitia Procoralanu/Corlentu na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris, za účelom predchádzania potenciálne nebezpečnej bradykardie, počas vyhodnocovania výsledkov klinického skúšania

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť Servier po dohode s Európskou liekovou agentúrou a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chce informovať o zistenej bezpečnostnej otázke pre Procoralan/Corlentu (ivabradín). Predbežné výsledky štúdie SIGNIFY preukázali mierny, ale štatisticky významný nárast kombinovaného rizika kardiovaskulárnej mortality a nefatálneho infarktu myokardu pri použití ivabradínu v porovnaní s placebom vo vopred určenej podskupine pacientov so symptomatickou angínou triedy II alebo vyššej podľa CCS klasifikácie.

Prvotné údaje indikujú, že nežiaduce kardiovaskulárne príhody môžu byť spojené najmä s cieľovou srdcovou frekvenciou pod 60 úderov za minútu, avšak údaje zo štúdie SIGNIFY sa ďalej vyhodnocujú, aby sa úplne porozumelo ich dôsledkom pre klinické použitie ivabradínu.

V prechodnom období, za účelom vyhnutia sa potenciálne nebezpečnej bradykardii, pripomíname zdravotníckym pracovníkom nasledujúce informácie:

Súhrn:

- **Prvotné údaje indikujú, že nežiaduce kardiovaskulárne príhody pozorované v štúdiu SIGNIFY môžu byť spojené najmä s cieľovou srdcovou frekvenciou pod 60 úderov za minútu. Liečba sa musí ukončiť ak sa pokojová srdcová frekvencia príliš zníži alebo pretrvávajú príznaky bradykardie.**
- **Zvyčajná odporučená začiatková dávka ivabradínu je 5 mg dvakrát denne. Udržiavacia dávka nesmie presiahnuť 7,5 mg dvakrát denne.**
- **Ak sa pokojová srdcová frekvencia trvalo znižuje alebo sa u pacienta objavia symptómy spojené s bradykardiou, dávka sa musí titrovať nadol, vrátane novej dávky 2,5 mg dvakrát denne.**
- **Dávka sa má zvýšiť na 7,5 mg len po troch až štyroch týždňoch liečby, ak je terapeutická odpoveď s dávkou 5 mg dvakrát denne nedostatočná a dávka 5 mg je dobre tolerovaná. Účinok zvýšenia dávky na srdcovú frekvenciu sa má starostlivo monitorovať.**
- **Súbežnému užívaniu ivabradínu s blokátormi vápnikových kanálov znižujúcimi srdcovú frekvenciu, ako sú verapamil alebo diltiazem, sa má vyhnúť.**
- **Počas liečby ivabradínom majú byť pacienti starostlivo monitorovaní kvôli výskytu príliš nízkych pokojových srdcových frekvencií alebo symptómom bradykardie. Liečba pacientov liečených ivabradínom sa má v prípade potreby prehodnotiť.**

Okrem toho sa zdravotníckym pracovníkom pripomína nasledovné:

- **Ivabradín je indikovaný na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u dospelých s koronárnou chorobou srdca s normálnym sínusovým rytmom.**
- **Ivabradín nie je liečba prvej voľby, ale je indikovaný:**
 - **u dospelých neschopných tolerovať betablokátory alebo s kontraindikáciou pre použitie betablokátorov**
 - **alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátorov, u ktorých je srdcová frekvencia > 60 úderov za minútu.**

Ďalšie informácie týkajúce sa predbežných záverov štúdie SIGNIFY:

Štúdia SIGNIFY bola vykonaná u pacientov s koronárnou chorobou srdca bez klinického srdcového zlyhania. Použitie dávkovanie bolo vyššie ako dávkovanie odporúčané v SPC ivabradínu (začiatková dávka 7,5 mg dvakrát denne (5 mg dvakrát denne, u starších ako 75 rokov) a udržiavacia dávka do 10 mg dvakrát denne).

V randomizovanom súbore (n=19 102), ivabradín signifikantne neovplyvnil 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 %). Podobné výsledky boli pozorované pre kardiovaskulárnu smrť (pomer rizika 1,10, 95 % IS [0,94–1,28], p=0,249, ročný výskyt 1,49 % vs. 1,36%) a nefatálny infarkt myokardu (pomer rizika 1,04, 95 % IS [0,90–1,21], p=0,602, ročný výskyt 1,63 % vs. 1,56 %). Nebol pozorovaný zvýšený počet náhlych úmrtí, čo nasvedčuje tomu, že ivabradín nemá žiadny komorový proarytmický účinok.

Vo vopred určenej podskupine pacientov so symptomatickou anginou (CCS trieda II alebo vyššia) (n=12 049) bol pozorovaný signifikantný 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 rozdielom medzi liečenými skupinami 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 %).

Výskyt bradykardie (symptomatickej a asymptomatickej) bol v tejto štúdii vyšší u ivabradínu: 17,9 % vs. 2,1 % v skupine s placebom, s viac ako 30 % pacientov skupine s ivabradínom, ktorí dosiahli aspoň raz pokojovú srdcovú frekvenciu pod 50 úderov za minútu. Prvotné údaje indikujú, že nežiaduce kardiovaskulárne príhody môžu byť spojené najmä s cieľovou srdcovou frekvenciou pod 60 úderov za minútu, avšak údaje zo štúdie SIGNIFY sú ďalej vyhodnocované, aby sa úplne porozumelo ich dôsledkom pre klinické použitie ivabradínu.

Ivabradín je taktiež indikovaný na liečbu chronického srdcového zlyhania NYHA triedy II až IV so systolickou dysfunkciou, u pacientov so sínusovým rytmom, u ktorých je srdcová frekvencia \geq 75 úderov za minútu, v kombinácii so štandardnou liečbou vrátane liečby betablokátormi, alebo ak liečba betablokátormi je kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. Zdravotnícki pracovníci si majú všimnúť príslušné upozornenia v informácii o lieku pre túto indikáciu, najmä v súvislosti so srdcovou frekvenciou.

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 bezpečnosti liekov a klinického skúšania, 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,



MUDr. Joanna Drewla, MBA
Generálny riaditeľ