

11. června 2014

Sdělení zdravotnickým pracovníkům

Připomenutí podmínek pro použití přípravku Procoralan k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris k předcházení potenciálně nebezpečné bradykardie, zatímco probíhá hodnocení předběžných výsledků klinické studie

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore.

Po dohodě s Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv si Vás držitel rozhodnutí o registraci Les Laboratoires Servier dovoluje informovat o zjištěném bezpečnostním signálu týkajícím se přípravku Procoralan (ivabradin). Předběžné výsledky studie SIGNIFY ukázaly nízké, ale statisticky signifikantní zvýšení kombinovaného rizika kardiovaskulárního úmrtí a nefatálního infarktu myokardu u ivabradinu v porovnání s placebem v předem definované podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris CCS třída II nebo vyšší (klasifikace kanadské kardiovaskulární společnosti).

Prvotní údaje naznačují, že kardiovaskulární nežádoucí účinky mohou být spojené zejména s cílovou srdeční frekvencí pod 60 tepů/min; nicméně údaje ze studie SIGNIFY jsou dále hodnoceny ve snaze plně pochopit její důsledky pro klinické použití ivabradinu.

Zatímco probíhá hodnocení předběžných výsledků z klinické studie SIGNIFY, připomínáme zdravotnickým pracovníkům následující s cílem předejít u pacientů potenciálně nebezpečné bradykardii:

Souhrn:

- **Prvotní údaje naznačují, že kardiovaskulární nežádoucí účinky pozorované v klinické studii SIGNIFY mohou být spojené zejména s cílovou srdeční frekvencí pod 60 tepů/min. Pokud klidová srdeční frekvence příliš poklesne nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie, léčba musí být ukončena.**
- **Obvyklá doporučená úvodní dávka ivabradinu je 5 mg dvakrát denně. Udržovací dávka nesmí překročit 7,5 mg dvakrát denně.**
- **Pokud se klidová srdeční frekvence trvale sníží nebo se u pacienta objeví symptomy bradykardie, dávka musí být titrována směrem dolů až na možnou dávku 2,5 mg dvakrát denně.**
- **Dávka může být zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně až po třech až čtyřech týdnech léčby, pouze v případě, že odpověď na léčbu při dávce 5 mg dvakrát denně není dostatečná a pokud je dávka 5 mg dobře tolerována. Účinek zvýšení dávky na srdeční frekvenci musí být pečlivě monitorován.**
- **Ivabradin nesmí být podáván současně s blokátory kalciových kanálů, které snižují srdeční frekvenci, jako jsou verapamil nebo diltiazem.**
- **Během léčby ivabradinem musí být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na výskyt příliš nízké klidové srdeční frekvence nebo symptomů bradykardie.**

V případech výskytu příliš nízké klidové srdeční frekvence nebo symptomů bradykardie musí být léčba ivabradinem přehodnocena (dávka snížena nebo vysazena).

Kromě toho zdravotnickým pracovníkům připomínáme následující:

- **Ivabradin je schválen k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ischemickou chorobou srdeční s normálním sinusovým rytmem.**
- **Ivabradin není léčbou první volby, ale je indikován:**
 - **u dospělých, u kterých jsou kontraindikovány nebo nejsou tolerovány betablokátory**
 - **nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru a jejichž srdeční frekvence je > 60 tepů/min.**

Další informace o předběžných nálezech klinické studie SIGNIFY:

Studie SIGNIFY byla provedena u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez klinických projevů srdečního selhání. Použité dávkování bylo vyšší, než doporučuje schválený Souhrn údajů o přípravku (SPC) ivabradinu (úvodní dávka 7,5 mg 2xdenně (5 mg 2xdenně u pacientů ve věku > 75 let) a udržovací dávka až 10 mg 2xdenně).

V randomizované skupině pacientů (n=19102) ivabradin významně neovlivnil primární složený cílový parametr (PCE) (kardiovaskulární úmrtí nebo nefatální infarkt myokardu): poměr rizik (hazard ratio) 1,08, 95% CI [0,96–1,20], p=0,197 (roční incidence 3,03% vs. 2,82%). Podobné výsledky byly pozorovány u kardiovaskulárního úmrtí (poměr rizik 1,10, 95% CI [0,94–1,28], p=0,249, roční incidence 1,49% vs. 1,36%) a nefatální IM (poměr rizik 1,04, 95% CI [0,90–1,21], p=0,602, roční incidence 1,63% vs. 1,56%). Nebylo pozorováno zvýšení počtu případů náhlé smrti, což nasvědčuje tomu, že ivabradin nemá ventrikulární proarytmogenní účinek.

V předem definované podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris (CCS třída II nebo vyšší) (n=12049) bylo pozorováno statisticky signifikantní zvýšení PCE: poměr rizik 1,18, 95% CI [1,03–1,35], p=0,018 (roční incidence 3,37 % vs. 2,86 %). Podobný trend byl pozorován u jednotlivých složek PCE, se statisticky nesignifikantním rozdílem mezi léčebnými skupinami u rizika kardiovaskulárního úmrtí (poměr rizik 1,16, 95% CI [0,97–1,40], p=0,105, roční incidence 1,76% vs. 1,51%) a nefatálního IM (poměr rizik 1,18, 95% CI [0,97–1,42], p=0,092, roční incidence 1,72% vs. 1,47%).

V této studii byla incidence bradykardie (symptomatické a asymptomatické) u ivabradinu vysoká: 17,9 % vs. 2,1 % v placebové skupině, kdy více než 30 % pacientů ve skupině léčené ivabradinem dosáhlo nejméně jednou klidové srdeční frekvence pod 50 tepů/min. Úvodní analýza ukazuje, že kardiovaskulární nežádoucí účinky mohou souviset s cílovou srdeční frekvencí (SF) pod 60 tepů/min; nicméně údaje ze studie SIGNIFY jsou dále hodnoceny ve snaze plně pochopit její důsledky pro klinické použití ivabradinu.

Ivabradin je též indikován u chronického srdečního selhání třídy NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem, jejichž klidová srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována.

Zdravotničtí pracovníci by měli věnovat pozornost příslušným zvláštním upozorněním a opatřením pro použití v Souhrnu údajů o přípravku (část 4.4) týkajících se této indikace, zejména ve vztahu k srdeční frekvenci.

Výzva k hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

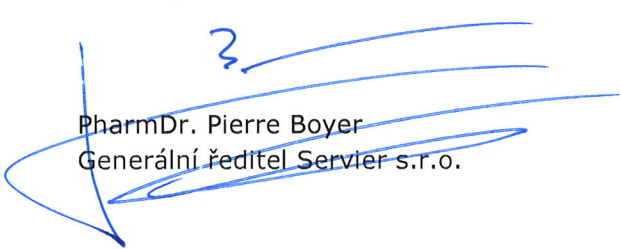
Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní informace

V případě dalších dotazů týkajících se této informace prosím kontaktujte oddělení Regulatory Affairs společnosti Servier s.r.o., PharmDr. Annu Černou na telefonním čísle 222 118 111, případně na adrese Servier s.r.o., Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1.

S úctou,

 PharmDr. Pierre Boyer
Generální ředitel Servier s.r.o.