

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

9. prosince 2014

Procoralan (ivabradin-hydrochlorid) - Nové kontraindikace a doporučení k minimalizaci rizika kardiovaskulárních příhod, závažné bradykardie a fibrilace síní

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Společnost **SERVIER** ve spolupráci s Evropskou lékovou agenturou a Státním ústavem pro kontrolu léčiv by vás ráda informovala o zavedení nových doporučení pro užívání ivabradinu za účelem minimalizace rizika kardiovaskulárních příhod, závažné bradykardie a fibrilace síní.

Shrnutí nových doporučení:

- **Při symptomatické léčbě pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris má být ivabradin nasazen pouze v případě, že klidová srdeční frekvence pacienta je vyšší nebo rovna 70 tepům za minutu.**
- **Pokud se symptomy anginy pectoris nezlepší do 3 měsíců, léčba ivabradinem má být ukončena.**
- **Současné podávání ivabradinu s verapamilem nebo diltiazemem je nyní kontraindikováno.**
- **Před zahájením léčby nebo je-li zvažována titrace dávky je nutno monitorovat srdeční frekvenci včetně pravidelného měření srdeční frekvence, EKG nebo ambulantního 24hodinového monitorování.**
- **U pacientů léčených ivabradinem je zvýšené riziko rozvoje fibrilace síní. Během terapie se doporučuje pravidelně sledovat výskyt fibrilace síní, a pokud se objeví, je třeba pečlivě posoudit, zda jsou léčebné přínosy natolik významné, aby se mělo v léčbě pokračovat.**

Předepisující lékaři mají mít na paměti:

- **Při symptomatické léčbě pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris je ivabradin indikován u dospělých, u kterých nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány betablokátory, nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou.**
- **Úvodní dávka ivabradinu nemá překročit 5 mg dvakrát denně.**
- **Pokud je pacient nadále symptomatický, po třech až čtyřech týdnech léčby je možno dávku zvýšit na 7,5 mg dvakrát denně, za předpokladu, že úvodní dávka byla dobře tolerována a klidová srdeční frekvence zůstává nad 60 tepů za minutu. Vliv zvýšení dávky na srdeční frekvenci má být pečlivě monitorován.**
- **Udržovací dávka ivabradinu nemá překročit 7,5 mg dvakrát denně.**
- **Pokud během léčby klesne klidová srdeční frekvence pod 50 tepů za minutu nebo pokud se u pacienta objeví symptomy související s bradykardií, dávka musí být snížena až na nejnižší dávku 2,5 mg dvakrát denně. Po snížení dávky je třeba monitorovat srdeční frekvenci. Léčba musí být ukončena, pokud srdeční frekvence zůstává pod 50 tepů za minutu nebo pokud přetrvávají symptomy bradykardie i po snížení dávky.**

Další informace o přehodnocení rizik ivabradinu

Výše uvedená doporučení jsou založena na vyhodnocení výsledků studie SIGNIFY. Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 19102 pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez klinických projevů srdečního selhání.

Pacienti ve skupině s ivabradinem zahájili léčbu vyšší dávkou, než se doporučuje, a to 7,5 mg dvakrát denně (u pacientů ve věku > 75 let dávkou 5 mg dvakrát denně), která byla následně zvýšena až na maximálně 10 mg dvakrát denně, což překračuje doporučenou zahajovací dávku 5 mg a maximální dávku 7,5 mg dvakrát denně.

Léčba ivabradinem neprokázala příznivý účinek na primární kombinovaný ukazatel (PCE) sestávající z kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu: poměr rizik 1,08, 95% CI [0,96–1,20], $p=0,197$ (roční incidence 3,03 % vs. 2,82 %). Kromě toho bylo v předem specifikované podskupině pacientů se symptomatickou anginou pectoris (stupeň II nebo vyšší podle CCS) ($n = 12049$) u ivabradinu pozorováno malé, statisticky signifikantní zvýšení PCE: poměr rizik 1,18, 95% CI [1,03–1,35], $p=0,018$ (roční incidence 3,37 % vs. 2,86 %). Podobné tendence byly pozorovány u jednotlivých složek PCE se statisticky nesignifikantním zvýšením 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 infarktu myokardu (poměr rizik 1,18, 95% CI [0,97–1,42], $p=0,092$, roční incidence 1,72 % vs. 1,47 %). Ve skupině s ivabradinem nedošlo ke zvýšení případů náhlého úmrtí, což nasvědčuje tomu, že ivabradin nemá ventrikulární proarytmogenní účinek. Tato zjištění nebyla plně vysvětlena tím, že ve studii bylo použito vyšší než schválené dávkování.

V celkové populaci byla **signifikantně vyšší incidence bradykardie** (symptomatické a asymptomatické) u ivabradinu než u placeba (17,9 % vs. 2,1 %), přičemž u více než 30 % pacientů ve skupině léčené ivabradinem došlo alespoň jednou ke snížení srdeční frekvence pod 50 tepů za minutu. Verapamil, diltiazem nebo silné inhibitory CYP3A4 ve studii užívalo 7,1 % pacientů. Ve studii SIGNIFY bylo pozorováno **vyšší riziko rozvoje fibrilace síní**. Fibrilace síní se vyskytla u 5,3 % pacientů užívajících ivabradin v porovnání s 3,8 % v placebové skupině. V souhrnné analýze všech dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studií fáze II/III v délce trvání nejméně 3 měsíce, které zahrnuly více než 40000 pacientů, byl výskyt fibrilace síní 4,86 % u pacientů léčených ivabradinem v porovnání s 4,08 % v kontrolní skupině, což odpovídá poměru rizik 1,26, 95% CI [1,15–1,39].

Kromě výše uvedených doporučení bychom rádi zdůraznili, že údaje o přípravku budou aktualizovány o dodatečné informace včetně následujících:

- Ivabradin je indikován pouze k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris, protože nemá příznivý vliv na kardiovaskulární výsledky (např. infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) u pacientů se symptomatickou anginou pectoris.
- Pacienti mají být informováni o projevech a příznacích fibrilace síní a poučeni, aby při jejich výskytu kontaktovali svého lékaře.
- Ukončení léčby je třeba zvážit v případě, že se příznaky anginy pectoris nezlepší během 3 měsíců, dojde pouze k mírnému zlepšení nebo nedojde ke klinicky významnému snížení klidové srdeční frekvence.

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

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

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

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.