

Warszawa, 28 maja 2014 r.

Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia

Przypomnienie o warunkach stosowania produktu Procoralan/Corlenter w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej w celu uniknięcia potencjalnie niebezpiecznej bradykardii, podczas oceny rezultatów badania klinicznego

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Podmiot Odpowiedzialny pragnie poinformować o nowej kwestii bezpieczeństwa dotyczącej produktu Procoralan/Corlenter (iwabradyna). Wstępne wyniki badania SIGNIFY wykazały małe, ale statystycznie istotne zwiększenie połączonego ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego i niezakończono zgonem zawału serca po iwabradynie w porównaniu z placebo we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z objawową dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS.

Początkowe dane wskazują, że niepożądane następstwa sercowo-naczyniowe mogą być głównie związane z docelową częstością akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę; jednakże dane z badania SIGNIFY są dalej oceniane, aby w pełni zrozumieć jego konsekwencje dla klinicznego stosowania iwabradyny.

Aby uniknąć potencjalnie niebezpiecznej bradykardii, należy przypomnieć fachowym pracownikom ochrony zdrowia o następujących zagadnieniach:

Streszczenie

- **Początkowe dane wskazują, że niepożądane następstwa sercowo-naczyniowe obserwowane w badaniu SIGNIFY mogą być głównie związane z docelową częstością akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę. Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca w spoczynku staje się za mała lub utrzymują się objawy bradykardii.**
- **Zwykle zalecana dawka początkowa iwabradyny to 5 mg dwa razy na dobę. Dawka podtrzymująca nie powinna być większa niż 7,5 mg dwa razy na dobę.**
- **Jeśli częstość akcji serca w spoczynku długotrwale się zmniejszy poniżej 60 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, dawka musi być zmniejszona, nawet do dawki 2,5 mg dwa razy na dobę.**
- **Dawkę powinno się zwiększyć do 7,5 mg dwa razy na dobę po trzech lub czterech tygodniach leczenia tylko wtedy, kiedy odpowiedź terapeutyczna po dawce 5 mg dwa razy na dobę jest niewystarczająca i jeśli dawka 5 mg jest dobrze tolerowana przez pacjenta. Należy dokładnie monitorować wpływ zwiększenia dawki na częstość akcji serca.**
- **Należy unikać jednoczesnego stosowania iwabradyny z antagonistami kanału wapniowego zmniejszającymi częstość akcji serca, takimi jak werapamil lub diltiazem.**
- **Podczas leczenia iwabradyną należy dokładnie nadzorować pacjentów, czy nie występuje u nich za mała częstość akcji serca w spoczynku lub objawy bradykardii. Jeśli to właściwe, należy ponownie ocenić terapię pacjentów aktualnie przyjmujących iwabradynę.**

Dodatkowo, należy przypomnieć fachowym pracownikom ochrony zdrowia o następujących zagadnieniach:

- Iwabradyna jest zarejestrowana w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym.
- Iwabradyna nie jest lekiem pierwszego rzutu, ale jest wskazana:
 - u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków
 - lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.

Dalsze informacje dotyczące wstępnych wyników badania SIGNIFY

Badanie SIGNIFY przeprowadzono u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca bez klinicznej niewydolności serca. Stosowane dawkowanie było większe niż dawkowanie zalecane dla iwabradyny w Charakterystyce Produktu Leczniczego [początkową dawką była dawka 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę, jeśli wiek pacjenta wynosił powyżej 75 lat) a dawką podtrzymującą była dawka do 10 mg dwa razy na dobę].

W zrandomizowanej grupie pacjentów (n=19102) iwabradyna nie wpływała znacząco na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub niezakończony zgonem zawału serca): współczynnik ryzyka 1,08, 95% CI [0,96–1,20], p=0,197 (roczne częstości występowania: 3,03% wobec 2,82%). Podobne wyniki obserwowano dla zgonów sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka: 1,10, 95% CI [0,94–1,28], p=0,249; roczne częstości występowania: 1,49% wobec 1,36%) oraz dla niezakończonych zgonem zawałów serca (współczynnik ryzyka 1,04, 95% CI [0,90–1,21], p=0,602; roczne częstości występowania: 1,63% wobec 1,56%). Nie obserwowano zwiększenia liczby nagłych zgonów, co sugeruje brak komorowego proarytmicznego działania iwabradyny.

We wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z objawową dławicą piersiową (klasy II lub wyższej wg CCS; n=12049) obserwowano statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego: współczynnik ryzyka 1,18, 95% CI [1,03–1,35], p=0,018 (roczne częstości występowania: 3,37% wobec 2,86%). Podobne tendencje obserwowano dla składowych pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, ze statystycznie nieistotną różnicą między leczonymi grupami dla ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,16, 95% CI [0,97–1,40], p=0,105; roczne częstości występowania: 1,76% wobec 1,51%) oraz niezakończonych zgonem zawałów serca (współczynnik ryzyka 1,18, 95% CI [0,97–1,42], p=0,092; roczne częstości występowania: 1,72% wobec 1,47%).

W badaniu tym częstość występowania bradykardii (objawowej i bezobjawowej) była większa dla iwabradyny: 17,9% wobec 2,1% w grupie otrzymującej placebo, przy czym u więcej niż 30% pacjentów w grupie otrzymującej iwabradynę częstość akcji serca w spoczynku przynajmniej raz była poniżej 50 uderzeń na minutę.

Wstępna analiza wskazuje, że niepożądane następstwa sercowo-naczyniowe mogą być związane z docelową częstością akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę; jednakże dane z badania są dalej oceniane, aby w pełni zrozumieć jego konsekwencje dla klinicznego stosowania iwabradyny.

Iwabradyna jest także wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem

standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Fachowi pracownicy ochrony zdrowia powinni wziąć pod uwagę odpowiednie środki ostrożności zawarte w informacji o produkcie dla tego wskazania, zwłaszcza dotyczące częstości akcji serca.

Zgłoszenie działania niepożądanego

Chcielibyśmy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszystkich działań niepożądanych do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (02-222 Warszawa, Al. Jerozolimskie 181C, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309) lub Działu Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii Servier Polska Sp. z o.o. (01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel.: (22) 594 90 00, numer hot-line: 0 602 416 499).

Do zgłaszania działań niepożądanych prosimy wykorzystać formularz dostępny pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-zgloszenia-dzialania-niepozadanego>.

W przypadku dalszych pytań lub wątpliwości prosimy o kontakt z Działem Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii Servier Polska Sp. z .o.o.

Z wyrazami szacunku,


Mathieu Fitoussi

Dyrektor *Generalny*