



Servier Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 26 listopada 2014 r.

Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia

Procoralan/Corlenter (chlorowodorek iwabradyny) - Nowe przeciwwskazanie oraz zalecenia mające na celu zminimalizowanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkiej bradykardii

Szanowna Pani Doktor, Szanowny Panie Doktorze,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Podmiot Odpowiedzialny Les Laboratoires Servier pragnie poinformować o nowych zaleceniach dotyczących stosowania iwabradyny mających na celu zminimalizowanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i ciężkiej bradykardii.

Streszczenie odnośnie nowych zaleceń

- W leczeniu objawowym u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, terapię iwabradyną należy rozpoczynać tylko wtedy, kiedy w spoczynku częstość akcji serca pacjenta wynosi 70 lub więcej uderzeń na minutę.
- Jeśli w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia nie ma poprawy dotyczącej objawów dławicy piersiowej, terapię iwabradyną należy przerwać.
- Jednoczesne stosowanie iwabradyny z werapamilem lub diltiazemem jest przeciwwskazane.
- Przed rozpoczęciem leczenia lub w przypadku dostosowania dawkowania należy często monitorować częstość akcji serca, w tym dokonać serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych.
- U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów pod kątem wystąpienia migotania przedsionków. Jeśli podczas terapii wystąpi migotanie przedsionków, należy ostrożnie ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuacji leczenia iwabradyną.

Należy przypomnieć fachowym pracownikom ochrony zdrowia o następujących zagadnieniach:

- W leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej iwabradyna 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.
- Dawka początkowa iwabradyny nie powinna być większa niż 5 mg dwa razy na dobę.
- Jeśli po trzech do czterech tygodni leczenia u pacjenta wciąż występują objawy, dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana i gdy częstość akcji serca w spoczynku pozostaje powyżej 60 uderzeń na minutę. Należy uważnie monitorować wpływ zwiększenia dawki leku na częstość akcji serca.
- Dawka podtrzymująca iwabradyny nie powinna być większa niż 7,5 mg dwa razy na dobę.

ul. Jana Kazimierza 10 • 01-248 Warszawa • Polska • NIP: 526-03-02-887

tel. +48 22 594 90 00 • fax +48 22 594 90 10

Numer KRS: 0000139202 • Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy, XII Wydz. Gosp. KRS • Kapitał zakładowy: 20 944 250,00 zł.

- Jeżeli w czasie leczenia zmniejsza się częstość akcji serca w spoczynku poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta wystąpią objawy związane z bradykardią, dawkowanie należy zmniejszyć, w tym do najmniejszej dawki 2,5 mg dwa razy na dobę. Po zmniejszeniu dawki należy monitorować częstość akcji serca. Leczenie należy przerwać, jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii pomimo zmniejszenia dawki.

Dalsze informacje dotyczące bezpieczeństwa

Powyższe zalecenia powstały w wyniku oceny rezultatów badania SIGNIFY. To randomizowane, kontrolowane placebo badanie przeprowadzono u 19 102 pacjentów z chorobą wieńcową bez klinicznej niewydolności serca.

Pacjenci w grupie przyjmującej iwabradynę otrzymali jako dawkę początkową dawkę większą niż zalecana - 7,5 mg dwa razy na dobę (5 mg dwa razy na dobę, jeśli wiek pacjenta wynosił > 75 lat), a następnie dawka była zwiększona maksymalnie do 10 mg dwa razy na dobę - dawki te były większe niż zalecana dawka początkowa 5 mg dwa razy na dobę oraz maksymalna dawka 7,5 mg dwa razy na dobę.

Leczenie iwabradyną nie wykazało korzystnego wpływu na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub niezakończony zgonem zawał serca): współczynnik ryzyka 1,08, 95% CI [0,96–1,20], $p=0,197$ (roczne częstości występowania: 3,03% wobec 2,82%). Ponadto we wstępnie wyszczególnionej podgrupie pacjentów z objawową dławicą piersiową klasy II lub wyższej wg CCS ($n=12\ 049$) obserwowano po iwabradynie niewielkie statystycznie istotne zwiększenie pierwszorzędowego 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 wyniki obserwowano dla komponentów pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego - statystycznie nieistotne zwiększenie ryzyka zgonów z przyczyn 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%). Nie obserwowano zwiększenia liczby nagłych zgonów w grupie przyjmującej iwabradynę, co sugeruje brak komorowego proarytmicznego działania iwabradyny. Większe niż zatwierdzone dawkowanie, stosowane w badaniu, nie wyjaśnia w pełni tych ustaleń.

W całej populacji znacząco większa była częstość występowania bradykardii (objawowej lub bezobjawowej) po iwabradynie niż po placebo (17,9% wobec 2,1%), przy czym więcej niż 30% pacjentów w grupie otrzymującej iwabradynę miało zmniejszoną częstość akcji serca w spoczynku, przynajmniej raz, do poniżej 50 uderzeń na minutę. Podczas badania 7,1% pacjentów otrzymywało werapamil, diltiazem lub silne inhibitory CYP3A4.

W badaniu SIGNIFY migotanie przedsionków obserwowano u 5,3% pacjentów przyjmujących iwabradynę w porównaniu do 3,8% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W sumarycznej analizie wszystkich kontrolowanych badań klinicznych fazy II/III z podwójnie ślepą próbą, z czasem trwania co najmniej 3 miesiące, obejmujących ponad 40 000 pacjentów, wskaźnik zapadalności na migotanie przedsionków wyniósł 4,86% u pacjentów leczonych iwabradyną w porównaniu z 4,08% w grupie kontrolnej, czemu odpowiada współczynnik ryzyka: 1,26, 95% CI [1,15–1,39].

Oprócz przedstawionych powyższych zaleceń chcielibyśmy podkreślić, że informacja o produkcie leczniczym będzie uaktualniona o dalsze dane, w tym o następujące informacje:

- Iwabradyna jest wskazana tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ iwabradyna nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) u pacjentów z objawową dławicą piersiową.

- Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.
- Należy rozważyć przerwanie leczenia, jeśli występuje jedynie ograniczona odpowiedź dotycząca objawów oraz kiedy nie ma klinicznie istotnego zmniejszenia częstości akcji serca w spoczynku w ciągu trzech miesięcy.

Zgłoszenie działania niepożądanego

Chcielibyśmy przypomnieć o konieczności zgłaszania wszystkich działań niepożądanych produktu leczniczego Procoralan/Corlontor 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 do zespołu zajmującego się monitorowaniem 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 zespołem zajmującym się monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii Servier Polska Sp. z .o.o.

Z wyrazami szacunku,



Joanna Drewła

Dyrektor Generalny