



## Pismo zdravstvenim radnicima o podsjetniku na uvjete primjene Procoralana/Corlentora za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris zbog izbjegavanja moguće opasne bradikardije, dok se procjenjuju rezultati kliničkog ispitivanja

U Zagrebu, 11. lipnja 2014.

Poštovani,

U suradnji s Europskom agencijom za lijekove (EMA) i Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Les Laboratoires Servier i Servier Pharma d.o.o. žele vas obavijestiti o novom sigurnosnom pitanju vezanom uz sigurnost primjene lijekova Procoralan/Corlentor (ivabradin). Preliminarni rezultati kliničkog ispitivanja SIGNIFY pokazali su postojanje malog, ali statistički značajnog povišenja kombiniranog rizika kardiovaskularne smrtnosti i nefatalnog infarkta miokarda vezanog uz primjenu ivabradina u usporedbi sa placebom u prethodno definiranoj podskupini bolesnika sa simptomatskom anginom pektoris klase II ili više prema Kanadskoj koronarnoj skali (CCS).

Prvotni podaci ukazuju na to da su ti štetni kardiovaskularni ishodi najvjerojatnije povezani s ciljnom srčanom frekvencijom < 60 otkucaja u minuti; međutim i dalje se obrađuju podaci iz kliničkog ispitivanja SIGNIFY kako bi se razumjelo kako ti podaci utječu na kliničku primjenu ivabradina.

U međuvremenu, kako bi se izbjegla opasna bradikardija, želimo vas podsjetiti na sljedeće:

### Sažetak:

- Inicijalni podaci ukazuju da su štetni kardiovaskularni ishodi viđeni u kliničkom ispitivanju SIGNIFY najvjerojatnije povezani s ciljnom srčanom frekvencijom < 60 otkucaja u minuti. Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija u mirovanju postane preniska ili perzistiraju simptomi bradikardije.
- Uobičajena preporučena početna doza ivabradina je 5 mg dva puta na dan. Doza održavanja ne smije prelaziti 7,5 mg dva puta na dan.
- Ukoliko se nastavi usporavati srčana frekvencija u mirovanju, ili u bolesnika nastupe simptomi koji su povezani s bradikardijom, doza se mora titrirati na nižu, uključujući mogućnost primjene doze od 2,5 mg dva puta na dan.
- Doza se nakon liječenja od tri do četiri tjedna može povećati na 7,5 mg dva puta na dan, ukoliko terapijski odgovor na 5 mg dva puta na dan nije dostatan i ako se doza od 5 mg dobro podnosi. Potrebno je pažljivo pratiti učinak povišenja doze na srčanu frekvenciju.
- Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu ivabradina s antagonistima kalcija koji usporavaju srčanu frekvenciju kao što su verapamil ili diltiazem.
- Bolesnike se tijekom liječenja ivabradinom mora pažljivo pratiti zbog moguće pojave preniske srčane frekvencije u mirovanju ili simptoma koji su povezani s bradikardijom. Liječenje bolesnika koji trenutno uzimaju ivabradin treba se revidirati ako je to potrebno.

Dodatno, zdravstvene djelatnike se podsjeća na sljedeće:

- Ivabradin je odobren za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca s normalnim sinusnim ritmom.
- Ivabradin se ne primjenjuje u prvoj liniji, ali je indiciran:
  - u odraslih bolesnika koji ne podnose beta-blokatore ili je njihova primjena kontraindicirana

- o ili u kombinaciji s beta blokatorima u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani optimalnom dozom beta blokatora i sa srčanom frekvencijom > 60 otkucaja u minuti.

#### **Dodatne informacije o preliminarnim nalazima iz kliničkog ispitivanja SIGNIFY:**

Kliničko ispitivanje SIGNIFY provedeno je na bolesnicima s koronarnom bolesti srca bez kliničkih znakova zatajenja srca. Doziranje koje je primjenjivano bilo je veće nego ono preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka ivabradina (početna doza 7,5 mg dva puta na dan [5 mg dva puta na dan za dob > 75 godina] te doza održavanje 10 mg dva puta na dan).

U randomiziranoj skupini (n=19.102), ivabradin nije značajno utjecao na primarni kompozitni ishod (engl. *Primary composite Endpoint* [PCE]) (kardiovaskularna smrt ili nefatalni infarkt miokarda): omjer hazarda 1,08; 95% CI [0,96–1,20], p=0,197 (godišnja incidencija 3,03% vs. 2,82%). Slični rezultati su uočeni za kardiovaskularnu smrtnost (omjer hazarda 1,10; 95% CI [0,94–1,28], p=0,249, godišnja incidencija 1,49% vs. 1,36%) i nefatalni infarkt miokarda (omjer hazarda 1,04; 95% CI [0,90–1,21], p=0,602, godišnja incidencija 1,63% vs. 1,56%). Nije uočena prekomjerna pojava iznenadne smrti što govori u prilog da ivabradin nema ventrikularnog proaritmickog učinka.

U ranije definiranoj podskupini ispitanika sa simptomatskom anginom (CCS Klasa II ili više) (n=12.049), zabilježen je statistički značajan porast PCE: omjer hazarda 1,18; 95% CI [1,03–1,35], p=0,018 (godišnja incidencija 3,37% vs 2,86%). Slični trendovi, sa statistički neznačajnom razlikom između liječenih skupina, su primijećeni kod sastavnih ishoda PCE-a: rizik od kardiovaskularne smrti (omjer hazarda 1,16; 95% CI [0,97–1,40], p=0,105, godišnja incidencija 1,76% vs. 1,51%) i nefatalni infarkt miokarda (omjer hazarda 1,18; 95% CI [0,97–1,42], p=0,092, godišnja incidencija 1,72% vs. 1,47%).

U ovom ispitivanju, incidencija bradikardije (simptomatske i asimptomatske) bila je visoka za ivabradin: 17,9% vs. 2,1% u placebo skupini, sa više od 30% pacijenata u ivabradinskoj skupini sa najmanje jednom zabilježenom srčanom frekvencijom u mirovanju < 50 otkucaja u minuti.

Prvotna analiza ukazuje da su štetni kardiovaskularni ishodi možda povezani sa ciljnom srčanom frekvencijom nižom od 60 otkucaja u minuti; međutim rezultati ispitivanja se dalje analiziraju u svrhu potpunog razumijevanja njihovih posljedica na kliničku primjenu ivabradina.

Ivabradin je također indiciran u kroničnom zatajenju srca stupnja II do IV NYHA klasifikacije sa sistoličkom disfunkcijom, u bolesnika u sinusnom ritmu sa srčanom frekvencijom  $\geq$  75 otkucaja u minuti u kombinaciji sa standardnom terapijom uključujući terapiju s beta-blokatorom ili kada je primjena beta-blokatora kontraindicirana ili se ne podnosi.

Zdravstveni djelatnici trebaju imati u vidu važne mjere opreza koje su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka za ovu indikaciju, osobito u vezi sa srčanom frekvencijom.

#### **Poziv na prijavljivanje nuspojava**

Sve nuspojave, kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka, potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na službenim obrascima dostupnim na internetskoj stranici ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u word formatu ([nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)).

#### **Obavijesti**

Ukoliko imate pitanja u vezi navedenog, molimo nazovite: +385 91 6551 542, odnosno pošaljite upit na adresu elektronske pošte: [marija.gibac@hr.netgrs.com](mailto:marija.gibac@hr.netgrs.com) (Marija Gibač, mr. pharm., Voditeljica projekta), odnosno na adresu SERVIER Pharma d.o.o., Tuškanova 37, 10000 Zagreb.

S poštovanjem,

Velimir Šimičević  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju  
SERVIER Pharma d.o.o.



Anthony Mallet  
Voditelj poslova društva  
SERVIER Pharma d.o.o.