

Pismo zdravstvenim radnicima o novim kontraindikacijama i preporukama za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja i teške bradikardije povezanih s primjenom lijekova Procoralan/Corlenter (ivabradinhidroklorid)

U Zagrebu, 10. prosinca 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 novim preporukama za primjenu ivabradina za smanjenje rizika kardiovaskularnih događaja i tešku bradikardiju.

Sažetak novih preporuka:

- **U simptomatskom liječenju bolesnika s kroničnom stabilnom anginom, primjena ivabradina se smije započeti jedino ako je srčana frekvencija u mirovanju jednaka ili veća od 70 otkucaja u minuti.**
- **Liječenje ivabradinom treba prekinuti ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma angine unutar 3 mjeseca.**
- **Istodobna primjena ivabradina s verapamilom ili diltiazemom je sada kontraindicirana.**
- **Prije početka liječenja ivabradinom ili u slučaju titracije doze potrebno je učestalo praćenje srčane frekvencije, uključujući serijsko mjerenje srčane frekvencije, EKG ili 24-satno praćenje.**
- **U bolesnika liječenih ivabradinom postoji povećan rizik za razvoj fibrilacije atriya te se preporučuje redovno kliničko praćenje. Ukoliko se tijekom liječenja razvije fibrilacija atriya potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika za nastavak liječenja ivabradinom.**

Podsjetnik za zdravstvene radnike:

- **Ivabradin je indiciran za simptomatsko liječenje odraslih bolesnika s kroničnom stabilnom anginom koji ne podnose ili im je kontraindicirana primjena beta-blokatora, ili se primjenjuje u kombinaciji s beta blokatorima u bolesnika koji nisu adekvatno kontrolirani s optimalnom dozom beta blokatora.**
- **Početna doza ivabradina ne smije biti veća od 5 mg dva puta na dan.**
- **Ako bolesnik i dalje ima simptome nakon 3 do 4 tjedna liječenja, doza se smije povećati na 7,5 mg dva puta na dan ukoliko je početna doza bila dobro podnošena i ukoliko je srčana frekvencija u mirovanju veća od 60 otkucaja u minuti. Učinak povećanja doze na srčanu frekvenciju treba pažljivo pratiti.**
- **Doza održavanja ne smije biti veća od 7,5 mg dva puta na dan.**
- **Ukoliko se tijekom liječenja srčana frekvencija u mirovanju smanji ispod 50 otkucaja u minuti, 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. Nakon smanjenja doze potrebno je pratiti srčanu frekvenciju. Ukoliko je, i nakon smanjene doze, srčana frekvencija i dalje smanjena ispod 50 otkucaja u minuti ili su i dalje prisutni simptomi povezani s bradikardijom, liječenje treba prekinuti.

Dodatne informacije o sigurnosti primjene

Gore navedene preporuke se temelje na evaluaciji rezultata kliničkog ispitivanja SIGNIFY. Ovo randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je na 19.102 bolesnika s koronarnom arterijskom bolesti bez kliničkih znakova zatajenja srca.

Ispitanici u ivabradinskoj skupini počeli su liječenje s dozom većom od preporučene 7,5 mg dva puta na dan (5 mg dva puta na dan za dob > 75 godina) koja je titrirana do maksimalno 10 mg dva puta na dan što je više od preporučene početne doze od 5 mg i maksimalne doze 7,5 mg dva puta na dan.

Ivabradin nije pokazao koristan učinak na primarni složeni ishod (engl. Primary Composite Endpoint (PCE)) kardiovaskularne smrtnosti ili nefatalnog infarkta miokarda: omjer ugroženosti 1,08; 95% CI [0,96–1,20], $p=0,197$ (godišnja incidencija 3,03% vs. 2,82%). Nadalje, u ranije definiranoj podskupini ispitanika sa simptomatskom anginom (CCS Klasa II ili više) ($n=12.049$), zabilježen je mali statistički značajan porast PCE sa ivabradinom: omjer ugroženosti 1,18; 95% CI [1,03–1,35], $p=0,018$ (godišnja incidencija 3,37% vs 2,86%). Slični trendovi su primijećeni kod sastavnih ishoda PCE-a, sa statistički neznačajnim porastom rizika za kardiovaskularnu smrt (omjer ugroženosti 1,16; 95% CI [0,97–1,40], $p=0,105$, godišnja incidencija 1,76% vs. 1,51%) i za nefatalni infarkt miokarda (omjer ugroženosti 1,18; 95% CI [0,97–1,42], $p=0,092$, godišnja incidencija 1,72% vs. 1,47%). Nije bilo prekomjerne pojave iznenadne smrti što govori u prilog da ivabradin nema ventrikularnog proaritmickog učinka. Primijenjena veća doza od odobrene nije u potpunosti objasnila ove nalaze ispitivanja.

U cjelokupnoj populaciji ovog ispitivanja, incidencija bradikardije (simptomatske i asimptomatske) bila je značajno viša za ivabradin nego za placebo (17,9% vs. 2,1%), sa više od 30% ispitanika u ivabradinskoj skupini sa najmanje jednom zabilježenom srčanom frekvencijom u mirovanju < 50 otkucaja u minuti. Verapamil, diltiazem ili snažni CYP 3A4 inhibitori su bili primijenjeni kod 7,1% bolesnika tijekom ispitivanja.

U ispitivanju SIGNIFY u ivabradinskoj skupini zabilježena je fibrilacija atriya u 5,3% ispitanika u usporedbi s 3,8% ispitanika u placebo skupini. U objedinjenoj analizi svih dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja II i III faze koja su trajala najmanje 3 mjeseca i uključila 40.000 ispitanika, incidencija fibrilacije atriya u ivabradinskoj skupini iznosi 4,86% u usporedbi s 4,08% u kontrolnim skupinama, što odgovara omjeru ugroženosti 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Osim gore navedenih preporuka želimo naglasiti da će informacije o lijeku biti zanočljene sa uključanim sljedećim informacijama:

- Ivabradin je indiciran samo za simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris jer ne postoji korist primjene ivabradina na kardiovaskularne ishode (npr. infarkt miokarda ili kardiovaskularna smrt) u bolesnika sa simptomatskom anginom.
- Pacijenti trebaju biti upoznati sa znakovima i simptomima fibrilacije atriya te biti savjetovani da se jave svom liječniku ukoliko se isti pojave.
- Prekid liječenja se treba razmotriti ukoliko postoji samo ograničeni simptomatski odgovor bez klinički značajnog smanjenja srčane frekvencije u mirovanju unutar 3 mjeseca.

Poziv za 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). Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u word formatu (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 (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.