

Beograd, 20.06.2014.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Podsećanje na uslove primene leka Coraxan (ivabradin) za simptomatsko lečenje hronične stabilne angine pektoris, kako bi se izbegla potencijalno opasna bradikardija, dok se ne završi procena rezultata kliničkog ispitivanja

Poštovani,

Predstavništvo Les Laboratoires Servier, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem želi da Vas obavesti o novonastalom bezbednosnom pitanju vezanom za lek **Coraxan** (ivabradin). Preliminarni rezultati kliničkog ispitivanja SIGNIFY pokazali su malo, ali statistički značajno povećanje kombinovanog rizika od kardiovaskularne smrti i nefatalnog infarkta miokarda pri upotrebi ivabradina u poređenju sa placeboom u prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa simptomatskom anginom CCS klase II ili više.

Inicijalni podaci ukazuju da su neželjeni kardiovaskularni ishodi najverovatnije povezani sa ciljnom srčanom frekvencom < 60 otkucaja u minuti. Međutim, podaci iz SIGNIFY studije se i dalje procenjuju kako bi se u potpunosti razumeo njihov uticaj na kliničku primenu ivabradina.

U međuvremenu, kako bi se izbegla potencijalno opasna bradikardija, podsećamo zdravstvene radnike na sledeće:

Sažetak:

- Inicijalni podaci dobijeni u SIGNIFY studiji ukazuju da su neželjeni kardiovaskularni ishodi najverovatnije povezani sa ciljnom srčanom frekvencom < 60 otkucaja u minuti. Lečenje se mora prekinuti ako srčana frekvencija u mirovanju postane suviše niska ili perzistiraju simptomi bradikardije.
- Uobičajena preporučena početna doza ivabradina je 5 mg dva puta dnevno. Doza održavanja ne sme da prelazi 7,5 mg dva puta dnevno.
- Ukoliko se srčana frekvencija u mirovanju konstantno smanjuje ili se kod pacijenta ispolje simptomi povezani sa bradikardijom, doza se mora titrirati na nižu, uključujući moguću dozu od 2,5 mg dva puta dnevno.
- Doza se nakon lečenja od tri do četiri nedelje može povećati na 7,5 mg dva puta dnevno samo ukoliko je terapijski odgovor sa 5 mg dva puta dnevno nedovoljan i ako se doza od 5 mg dobro podnosi. Potrebno je pažljivo pratiti efekat povećanja doze na srčanu frekvenciju.
- Potrebno je izbegavati istovremenu primenu ivabradina sa blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju, kao što su verapamil i diltiazem.
- Dok su na terapiji ivabradinom, pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave preniske srčane frekvencije u mirovanju ili simptoma bradikardije. Terapiju pacijenata koji trenutno uzimaju ivabradin treba ponovo razmotriti i revidirati, ukoliko je potrebno.

Dodatno, zdravstvene radnike podsećamo na sledeće:

- Ivabradin je indikovano za simptomatsku terapiju hronične stabilne angine pektoris kod odraslih pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija i normalnim sinusnim ritmom.
- Ivabradin ne spada u terapiju prvog izbora, ali je indikovano:
 - kod odraslih koji loše podnose beta-blokatore ili kod kojih je terapija beta-blokatorima kontraindikovana
 - ili u kombinaciji sa beta-blokatorima kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola simptoma bolesti sa optimalnom dozom beta-blokatora a kod kojih je frekvencija srca veća od 60 otkucaja u minutu.

Dodatne informacije o preliminarnim rezultatima SIGNIFY studije:

SIGNIFY studija je sprovedena kod pacijenata sa oboljenjem koronarnih arterija, bez kliničke srčane insuficijencije. Doziranje je bilo veće od preporučenog doziranja u Sažetku karakteristika leka za ivabradin (početna doza od 7,5 mg dva puta dnevno [5 mg dva puta dnevno za pacijente starosti > 75 godina] i doza održavanja do 10 mg dva puta dnevno).

U randomizovanoj grupi (n=19.102), ivabradin nije značajno uticao na primarni kombinovani ishod (eng. *Primary composite Endpoint* - PCE) - kardiovaskularna smrt ili nefatalni infarkt miokarda (IM): odnos rizika 1,08, 95% CI [0,96-1,20], p=0,197 (godišnja incidenca 3,03% vs. 2,82%). Slični rezultati su primećeni za kardiovaskularnu smrt (odnos rizika 1,10, 95% CI [0,94-1,28], p=0,249, godišnja incidenca 1,49% vs. 1,36%) i nefatalni IM (odnos rizika 1,04, 95% CI [0,90-1,21], p=0,602, godišnja incidenca 1,63% vs. 1,56%). Nije uočena prekomerna pojava iznenadne smrti, što ukazuje da ivabradin nema ventrikularno proaritmogeno dejstvo.

U prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa simptomatskom anginom pektoris (CCS klase II ili više) (n=12.049), zabeleženo je statistički značajno povećanje PCE: odnos rizika 1,18, 95% CI [1,03-1,35], p=0,018 (godišnja incidenca 3,37% vs. 2,86%). Slični trendovi zabeleženi su i kod pojedinačnih komponenti PCE, sa razlikom između tretiranih grupa koja nije statistički značajna za rizike od kardiovaskularne smrti (odnos rizika 1,16, 95% CI [0,97-1,40], p=0,105, godišnja incidenca 1,76% vs. 1,51%) i nefatalnog IM (odnos rizika 1,18, 95% CI [0,97-1,42], p=0,092, godišnja incidenca 1,72% vs. 1,47%).

U ovoj studiji, incidenca bradikardije (simptomatske i asimptomatske) bila je visoka za ivabradin: 17,9% vs. 2,1% u placebo grupi, sa više od 30% pacijenata u grupi na ivabradinu koji su najmanje jednom imali srčanu frekvenciju u mirovanju ispod 50 otkucaja u minuti.

Inicijalna analiza ukazuje na to da su neželjeni kardiovaskularni ishodi možda povezani sa ciljnom srčanom frekvencom nižom od 60 otkucaja u minuti. Međutim, rezultati studije se dalje procenjuju da bi se u potpunosti razumeo njihov uticaj na kliničku primenu ivabradina.

Ivabradin je takođe indikovano u terapiji hronične srčane insuficijencije NYHA klase II do IV sa sistolnom disfunkcijom, kod pacijenata sa normalnim sinusnim ritmom, čija je frekvencija srca najmanje 75 otkucaja u minutu, u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući terapiju beta-blokatorima ili kod pacijenata kod kojih je terapija beta-blokatorima kontraindikovana ili koji loše podnose beta-blokatore.

Zdravstveni radnici treba da uzmu u obzir relevantna upozorenja i mere opreza u informacijama o leku za ovu indikaciju, posebno u vezi sa srčanom frekvencom.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove:

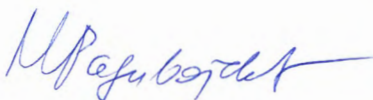
Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, uključujući lek Coraxan, prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a, popunjavanjem obrasca koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a (www.alims.gov.rs), koji možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Coraxan, možete prijaviti i Predstavništvu Les Laboratoires Servier u Republici Srbiji, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga ALIMS-u: Milica Radivojević, mr ph. (tel: 011 222 50 92, 063 281 367, fax: 011 222 50 67, e-mail: milica.radivojevic@rs.netgrs.com).

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije o navedenom ili imate drugih pitanja povezanih sa primenom ivabradina, možete se obratiti Predstavništvu Les Laboratoires Servier: Jovana Nikolić, mr ph. (Bulevar Mihaila Pupina 165v, 11070 Novi Beograd, tel: 011 222 50 61, e-mail: jovana.nikolic@rs.netgrs.com).

Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa lekom Coraxan prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj zdravstvenoj ustanovi.

Zahvaljujemo Vam na saradnji,



Mr ph Milica Radivojević
odgovorna lice za farmakovigilancu u R. Srbiji
Predstavništvo Les Laboratoires Servier

