

Beograd, 18. mart 2015.

## Pismo zdravstvenim radnicima

### Coraxan® (ivabradin) – Nove kontraindikacije i preporuke za minimizaciju rizika od pojave kardiovaskularnih događaja i teške bradikardije

Poštovani,

Predstavništvo Les Laboratoires Servier u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) ovim putem želi da Vas obavesti o novim preporukama za primenu ivabradina kako bi se minimizovao rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i teške bradikardije.

#### Sažetak novih preporuka:

- U simptomatskom lečenju pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pektoris, primena ivabradina se sme započeti samo ako je srčana frekvencija u mirovanju jednaka ili veća od 70 otkucaja u minutu.
- Lečenje ivabradinom treba prekinuti ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma angine pektoris u roku od 3 meseca.
- Istovremena primena ivabradina sa verapamilom ili diltiazemom je sada kontraindikovana.
- Pre početka terapije ivabradinom ili u slučaju titracije doze potrebno je često praćenje srčane frekvencije, uključujući seriju merenja srčane frekvencije, EKG ili 24-časovno ambulantno praćenje.
- Kod pacijenata lečenih ivabradinom postoji povećan rizik od razvoja atrijalne fibrilacije, zbog čega se preporučuje redovno kliničko praćenje. Ukoliko tokom lečenja dođe do pojave atrijalne fibrilacije, potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika za nastavak lečenja ivabradinom.

#### 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, čija je srčana frekvencija  $\geq 70$  otkucaja u minutu, kod odraslih pacijenata koji ne 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.
- Početna doza ivabradina ne sme preći 5 mg dva puta na dan.
- Ako pacijent i dalje ima simptome nakon 3 do 4 nedelje terapije, doza se može povećati na 7,5 mg dva puta na dan ukoliko je početna doza bila dobro podnošena i ukoliko se srčana frekvencija u mirovanju održava iznad 60 otkucaja u minutu. Efekat povećanja doze na srčanu frekvenciju treba pažljivo pratiti.

- Doza održavanja ne sme preći 7,5 mg dva puta na dan.
- Ako tokom terapije srčana frekvencija u mirovanju padne ispod 50 otkucaja u minutu ili dođe do pojave simptoma koji su povezani sa bradikardijom, doza se mora titrirati na nižu, uključujući mogućnost primene najniže doze od 2,5 mg dva puta na dan. Nakon smanjenja doze potrebno je pratiti srčanu frekvenciju. Terapija se mora prekinuti ukoliko uprkos smanjenju doze srčana frekvencija ostane ispod 50 otkucaja u minutu ili simptomi bradikardije perzistiraju.

## Dodatne informacije o bezbednosti primene leka:

Gore navedene preporuke zasnovane su na evaluaciji rezultata studije SIGNIFY. Ova randomizovana, placebo kontrolisana studija sprovedena je na 19 102 pacijenta sa koronarnom arterijskom bolešću bez kliničkih znakova srčane insuficijencije.

Pacijenti u grupi koja je primala ivabradin započeli su lečenje dozom od 7,5 mg dva puta na dan (5 mg dva puta na dan za starije od 75 godina) koja je onda titrirana do maksimalno 10 mg dva puta na dan (što je više od preporučene početne doze od 5 mg i maksimalne doze od 7,5 mg dva puta na dan).

Terapija ivabradinom nije pokazala koristan efekat na primarni složeni ishod (engl. *Primary Composite Endpoint* (PCE)) kardiovaskularne smrti ili nefatalnog infarkta miokarda: odnos rizika (*hazard ratio*) 1,08; 95% CI [0,96–1,20],  $p=0,197$  (godišnja incidenca 3,03% vs. 2,82%). Dalje, u prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa simptomatskom anginom pektoris (CCS Klasa II ili više) ( $n=12\ 049$ ) zabeleženo je malo, ali statistički značajno povećanje PCE sa ivabradinom u poređenju sa placebo: odnos rizika 1,18; 95% CI [1,03–1,35],  $p=0,018$  (godišnja incidenca 3,37% vs. 2,86%). Slični trendovi su primećeni kod pojedinačnih ishoda PCE, bez statistički značajnog povećanja rizika za kardiovaskularnu smrt (odnos rizika 1,16; 95% CI [0,97–1,40],  $p=0,105$ , godišnja incidenca 1,76% vs. 1,51%) i za nefatalni infarkt miokarda (odnos rizika 1,18; 95% CI [0,97–1,42],  $p=0,092$ , godišnja incidenca 1,72% vs. 1,47%). Nije bilo povećane pojave iznenadne smrti u grupi pacijenata koja je primala ivabradin, što ukazuje da ivabradin nema ventrikularno proaritmicko dejstvo. Primena doze veće od odobrene nije u potpunosti objasnila ove rezultate studije.

U celokupnoj populaciji ove studije, incidenca 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 grupi kod kojih je najmanje jednom zabeležena srčana frekvencija u mirovanju < 50 otkucaja u minutu. Verapamil, diltiazem ili snažne inhibitore CYP 3A4 uzimalo je 7,1% pacijenata tokom ispitivanja.

U SIGNIFY studiji, atrijalna fibrilacija je zabeležena kod 5,3% pacijenata koji su uzimali ivabradin u poređenju sa 3,8% pacijenata u placebo grupi. U zbirnoj analizi svih dvostruko slepih, kontrolisanih kliničkih studija faze II/III koje su trajale najmanje 3 meseca i uključivale više od 40 000 pacijenata, incidencija atrijalne fibrilacije je bila 4,86% kod pacijenata koji su uzimali ivabradin u poređenju sa 4,08% u kontrolnim grupama, što odgovara odnosu rizika 1,26, 95% CI [1,15–1,39].

Osim gore navedenih preporuka želimo da naglasimo da su informacije o leku ažurirane dodatkom sledećih informacija:

- Ivabradin je indikovano samo za simptomatsko lečenje hronične stabilne angine pektoris jer ne postoji korist primene ivabradina na kardiovaskularne ishode (npr. infarkt miokarda ili kardiovaskularnu smrt) kod pacijenata sa simptomatskom anginom pektoris.
- Pacijente treba upoznati koji su znaci i simptomi atrijalne fibrilacije i savetovati ih da se jave svom lekaru ukoliko ih primete.
- Treba razmotriti prekid terapije ukoliko postoji samo ograničeni simptomatski odgovor bez klinički značajnog smanjenja srčane frekvencije u mirovanju tokom 3 meseca.

### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove:**


Molimo Vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek, prijavite Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a, popunjavanjem obrasca koji možete preuzeti sa sajta ALIMS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)). Obrazac možete poslati poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 3951 130) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Coraxan možete prijaviti 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. odgovorna osoba za farmakovigilancu u R. Srbiji, tel: 011 424 00 60, 063 281 367, fax: 011 424 00 51, e-mail: [milica.radivojevic@rs.netgrs.com](mailto: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 10 L, 11070 Novi Beograd, tel: 011 424 00 59, e-mail: [jovana.nikolic@rs.netgrs.com](mailto: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 osoba za farmakovigilancu u R. Srbiji

Predstavništvo Les Laboratoires Servier

