



Pismo zdravstvenim radnicima o novim kontraindikacijama i preporukama za minimizaciju rizika od pojave kardiovaskularnih događaja i teške bradikardije pri primjeni lijeka Coraxan® (ivabradin)

Podgorica, 22.04.2015.

Poštovani,

Kompanija Les Laboratoires Servier Industrie kao proizvođač, i Glosarij d.o.o. kao nosilac dozvole za lijek Coraxan® (ivabradin), film tableta, 5 mg i 7,5 mg, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) ovim putem Vas obavještavaju o novim preporukama za primjenu ivabradina kako bi se minimizovao rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i teške bradikardije.

Sažetak novih preporuka:

- **U simptomatskom liječenju pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom pektoris, primjena ivabradina se smije započeti samo ako je srčana frekvencija u mirovanju jednaka ili veća od 70 otkucaja u minutu.**
- **Liječenje ivabradinom treba prekinuti ukoliko ne dođe do poboljšanja simptoma angine pektoris u roku od 3 mjeseca.**
- **Istovremena primjena ivabradina sa verapamilom ili diltiazemom je sada kontraindikovana.**
- **Prije početka terapije ivabradinom ili u slučaju titracije doze potrebno je često praćenje srčane frekvencije, uključujući seriju mjerenja srčane frekvencije, EKG ili 24-časovno ambulatno praćenje.**
- **Kod pacijenata liječenih ivabradinom postoji povećan rizik od razvoja atrijalne fibrilacije, zbog čega se preporučuje redovno kliničko praćenje. Ukoliko tokom liječenja dođe do pojave atrijalne fibrilacije, potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika za nastavak liječenja ivabradinom.**

Dodatno, zdravstvene radnike podsjećamo na sljedeće:

- **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 ≥ 70 otkucaja u minutu, kod odraslih pacijenata koji ne podnose beta-blokatore ili kod kojih je terapija beta-blokatorima kontraindikovana ili u kombinaciji sa**

Glosarij, d.o.o. Podgorica, ul. Vojislavljevića 76
Tel/fax: 020/642-495, 642-496, e-mail: glospg@t-com.me
Ziro-racun: 520 -1 9120-42
550 - 5731 - 59

beta-blokatorima kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola simptoma bolesti sa optimalnom dozom beta-blokatora.

- Početna doza ivabradina ne smije preći 5 mg dva puta na dan.
- Ako pacijent i dalje ima simptome nakon 3 do 4 nedjelje 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 smije 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 primjene 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 bezbjednosti primjene lijeka:

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 liječenje 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 incidencija 3,03% vs. 2,82%). Dalje, u prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa simptomatskom anginom pektoris (CCS Klasa II ili više) ($n=12\ 049$) zabilježeno je malo, ali statistički značajno povećanje PCE sa ivabradinom u poređenju sa placebom: odnos rizika 1,18; 95% CI [1,03–1,35], $p=0,018$ (godišnja incidencija 3,37% vs. 2,86%). Slični trendovi su primijećeni 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 incidencija 1,76% vs. 1,51%) i za nefatalni infarkt miokarda (odnos rizika 1,18; 95% CI [0,97–1,42], $p=0,092$, godišnja incidencija 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. Primjena doze veće od odobrene nije u potpunosti objasnila ove rezultate studije.



U cjelokupnoj populaciji ove studije, 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 grupi kod kojih je najmanje jednom zabilježena 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 zabilježena kod 5,3% pacijenata koji su uzimali ivabradin u poređenju sa 3,8% pacijenata u placebo grupi. U zbirnoj analizi svih dvostruko slijepih, kontrolisanih kliničkih studija faze II/III koje su trajale najmanje 3 mjeseca 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 lijeku ažurirane dodatkom sljedećih informacija:

- Ivabradin je indikovano samo za simptomatsko liječenje hronične stabilne angine pektoris jer ne postoji korist primjene 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 savjetovati ih da se jave svom ljekaru ukoliko ih primijete.
- Treba razmotriti prekid terapije ukoliko postoji samo ograničeni simptomatski odgovor bez klinički značajnog smanjenja srčane frekvencije u mirovanju tokom 3 mjeseca.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija na lijekove:

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, u skladu sa Zakonom o lijekovima (Službeni list CG br. 56/11) prijavite CALIMS pomoću odgovarajućeg obrasca koji možete preuzeti sa web portala CALIMS www.calims.me i slanjem na jedan od sljedećih načina:

- poštom: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore
Bulevar Ivana Crnojevića 64a
81 000 Podgorica
- telefaksom: 020 310 581
- elektronskom poštom: nezeljenadejstva@calims.me
- putem IS zdravstvene zaštite.

Kada prijavljujete neželjeno dejstvo lijeka, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datum ispoljavanja neželjene reakcije i datum primjene lijeka pod sumnjom.

Glosarij, d.o.o. Podgorica, ul. Vojislavljevića 76
Tel/fax: 020/642-495, 642-496, e-mail: glospg@t-com.me
Ziro-racun: 520 -1 9120-42
550 - 5731 - 59



Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Coraxan, možete prijaviti i kompaniji Glosarij d.o.o. Podgorica, odgovornom licu za farmakovigilancu ili stručnom saradniku, koji će obraditi slučaj i dostaviti ga CALIMS.

Kontakt osoba: Mr ph Janka Šegrt

e-mail: janka.segrt@glosarij.me

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

Zahvaljujemo Vam na saradnji,



mr ph Janka Šegrt
odgovorna osoba za farmakovigilancu



Glosarij, d.o.o. Podgorica, ul. Vojislavljevica 76
Tel/fax: 020/642-495, 642-496, e-mail: glospg@t-com.me
Ziro-racun: 520 -1 9120-42
550 - 5731 - 59