



**Podsjetnik na uslove upotrebe lijeka Coraxan za simptomatsko liječenje hronične stabilne angine pektoris, kako bi se izbjegla potencijalno opasna bradikardija, dok se ne završi procjena rezultata kliničkog ispitivanja**

Podgorica, 18.06.2014

Poštovani,

Kompanija Les Laboratoires Servier Industrie kao proizvođač, i Glosarij d.o.o. kao uvoznik i distributer lijeka Coraxan® (ivabradin), film tableta, 5 mg i 7,5 mg, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) ovim putem želi da Vas obavijesti o novom bezbjednosnom pitanju vezanom za lijek Coraxan (ivabradin). Preliminarni rezultati studije SIGNIFY su pokazali 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 pojave neželjenih kardiovaskularnih ishoda uglavnom povezane sa ciljnom vrijednošću srčane frekvence koja je bila manja od 60 otkucaja u minutu. Međutim, podaci dobijeni iz SIGNIFY studije se dalje procijenjuju da bi se u potpunosti razumjele implikacije na kliničku upotrebu ivabradina.

U međuvremenu, da bi se izbjegla potencijalno opasna bradikardija, podsjećamo zdravstvene radnike na sljedeće:

**Sažetak:**

- Inicijalni podaci dobijeni iz SIGNIFY studije ukazuju da su pojave neželjenih kardiovaskularnih ishoda uglavnom povezane sa ciljnom vrijednošću srčane frekvence koja je bila manja od 60 otkucaja u minutu. Liječenje se mora prekinuti ako srčana frekvenca u mirovanju postane suviše niska ili simptomi bradikardije potraju.
- Uobičajena preporučena početna doza ivabradina je 5 mg dva puta dnevno. Doza održavanja ne bi trebalo da prelazi 7,5 mg dva puta dnevno.
- Ako se srčana frekvenca u mirovanju konstantno smanjuje ili pacijent iskusi simptome povezane sa bradikardijom, doza mora biti smanjena, uključujući moguću dozu od 2,5 mg dva puta dnevno.



- Dozu bi trebalo povećati na 7,5 mg dva puta dnevno samo ako je, poslije tri do četiri nedjelje liječenja, terapijski odgovor sa 5 mg dva puta dnevno nedovoljan, a doza od 5 mg se dobro podnosi. Efekat povećanja doze na srčanu frekvencu treba pažljivo pratiti.
- Istovremenu primjenu ivabradina sa blokatorima kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvencu kao što su verapamil ili diltiazem treba izbjegavati.
- Dok su na terapiji ivabradinom, pacijente treba pažljivo pratiti da se ne bi javile suviše niska srčana frekvencija u mirovanju ili simptomi bradikardije. Terapiju bi, gdje je potrebno, trebalo ponovo razmotriti kod pacijenata koji trenutno uzimaju ivabradin.

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.
- 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 lijeka za ivabradin (početna doza od 7,5 mg dva puta dnevno (5 mg dva puta dnevno, ako je starost > 75 godina) i doza održavanja do 10 mg dva puta dnevno).

U randomizovanoj grupi (n = 19.102), ivabradin nije značajno uticao na složeni primarni ishod (PCE) (kardiovaskularna smrt ili nefatalni infarkt miokarda): odnos rizika 1,08, 95% CI [0,96-1,20], p = 0,197 (godišnja incidenca 3,03% prema 2,82%). Slični rezultati su primjećeni za kardiovaskularne smrti (odnos rizika 1,10, 95% CI [0,94-1,28], p = 0,249, godišnja incidenca 1,49% prema 1,36%) i nefatalni IM (odnos rizika 1,04, 95% CI [0,90-1,21], p = 0,602, godišnja incidenca 1,63% prema 1,56%). Nije bilo povećanja pojave iznenadnih smrti, što ukazuje da nije bilo ventrikularnog proaritmijskog dejstva ivabradina.

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



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

Inicijalna analiza ukazuje na to da su neželjeni kardiovaskularni ishodi možda povezani sa ciljnom srčanom frekvencom, koja je bila ispod 60 otkucaja u minutu. Međutim, rezultati studije se dalje procijenjuju da bi se u potpunosti razumjele implikacije na kliničku upotrebu 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 mjere opreza u informacijama o lijeku za ovu indikaciju, posebno u vezi sa srčanom frekvencom.

#### **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](http://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](mailto: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.

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](mailto: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,

Potpis odgovorne osobe u Crnoj Gori:

  
A blue circular stamp is positioned below the signature. The stamp contains the text 'GLOSARIJ D.O.O.' in the center, with '3' below it. The outer ring of the stamp contains the text 'POSREDOVANJE U PROMETU NEKRETNIM PRAVNIM PREDMETIMA' and 'PODGORICA' at the bottom.