

**Comunicare către profesioniștii din domeniul sănătății pentru readucerea în atenție a condițiilor privind utilizarea medicamentului Corlantor/Procoralan pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile, în scopul evitării bradicardiei potențial periculoasă, în paralel cu evaluarea rezultatelor studiilor clinice**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM), compania Servier dorește să vă informeze referitor la o problemă de siguranță apărută recent privind medicamentul Corlantor/Procoralan (ivabradină). Rezultatele preliminare din studiul SIGNIFY au arătat o creștere mică, dar semnificativă statistic a riscului combinat de apariție a decesului de cauză cardiovasculară și a infarctului miocardic non-letal asociate tratamentului cu ivabradină, comparativ cu placebo, la un subgrup predefinit de pacienți cu angină simptomatică din clasa canadiană II sau mai mare.

Datele inițiale indică faptul că evenimentele cardiovasculare adverse se pot majoritar asocia cu o frecvență cardiacă țintă sub 60 de bătăi pe minut; cu toate acestea, s-a procedat la o evaluare suplimentară a datelor din studiul SIGNIFY, pentru a înțelege pe deplin implicațiile acestora asupra utilizării clinice a ivabradinei.

Între timp, pentru evitarea bradicardiei potențial periculoase, profesioniștilor din domeniul sănătății li se reamintesc următoarele aspecte:

**Rezumat:**

- **Datele inițiale indică faptul că evenimentele cardiovasculare adverse observate în studiul SIGNIFY pot fi majoritar asociate cu o frecvență cardiacă țintă sub 60 de bătăi pe minut. Tratamentul trebuie întrerupt dacă frecvența cardiacă în repaus devine prea mică sau dacă simptomele de bradicardie persistă.**
- **În mod obișnuit, se recomandă o doză de inițiere de 5 mg ivabradină, de două ori pe zi. Doza de întreținere nu trebuie să depășească 7,5 mg, de două ori pe zi.**
- **În cazul în care scăderea frecvenței cardiace în repaus persistă sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, doza trebuie redusă treptat, posibil până la o doză de 2,5 mg, inclusiv, de două ori pe zi.**

- După trei până la patru săptămâni de tratament, doza trebuie crescută la 7,5 mg, de două ori pe zi, însă numai în cazul în care răspunsul terapeutic la doza de 5 mg, de două ori pe zi, este insuficient, iar doza de 5 mg este bine tolerată. Efectul creșterii dozei asupra frecvenței cardiace trebuie atent monitorizat.
- Trebuie evitată asocierea ivabradinei cu blocante ale canalelor de calciu, precum verapamil sau diltiazem, care scad frecvența cardiacă.
- În timpul tratamentului cu ivabradină, pacienții trebuie atent monitorizați în vederea depistării unei frecvențe cardiace prea mici în repaus sau a simptomelor de bradicardie. Tratamentul pacienților care utilizează în prezent ivabradină trebuie revizuit, după caz.

**În plus, profesioniștilor din domeniul sănătății li se reamintesc următoarele informații:**

- Ivabradina este autorizată pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la adulți cu boală coronariană și ritm sinusal normal.
- Ivabradina nu este un tratament de primă linie, dar este indicată:
  - la adulți care au intoleranță sau contraindicație la beta-blocante
  - în asociere cu beta-blocante la pacienți insuficient controlați cu o doză optimă de beta-blocant și a căror frecvență cardiacă în repaus este > 60 de bătăi pe minut.

#### **Informații suplimentare referitoare la rezultatele preliminare din studiul SIGNIFY:**

Studiul SIGNIFY a fost efectuat la pacienți cu boală coronariană fără insuficiență cardiacă manifestată clinic. Dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivabradină [doza de inițiere de 7,5 mg, de două ori pe zi (5 mg, de două ori pe zi, pentru pacienții cu vârsta > 75 de ani) și doza de întreținere până la 10 mg, de două ori pe zi].

În grupul randomizat (n=19102), ivabradina nu a influențat semnificativ criteriul final de evaluare principal compus (deces de cauză cardiovasculară sau infarct miocardic non-lethal): risc relativ 1,08, ÎI 95% [0,96–1,20], p=0,197 (incidența anuală de 3,03%, comparativ cu 2,82%). Rezultate similare au fost observate pentru decesul de cauză cardiovasculară (risc relativ 1,10, ÎI 95% [0,94–1,28], p=0,249, incidența anuală de 1,49%, comparativ cu 1,36%) și pentru infarctul miocardic non-lethal (risc relativ 1,04, ÎI 95% [0,90–1,21], p=0,602, incidența anuală de 1,63%, comparativ cu 1,56%). Față de apariția morții subite, nu s-a observat nicio diferență suplimentară, ceea ce sugerează absența efectului proaritmnic ventricular al ivabradinei.

În subgrupul predefinit al pacienților cu angină simptomatică (din clasa canadiană II sau mai mare) (n=12049), s-a observat o creștere semnificativă statistic a criteriului final de evaluare principal compus: risc relativ 1,18, ÎI 95% [1,03–1,35], p=0,018 (incidența anuală de 3,37%, comparativ cu 2,86%). Tendințe similare au fost observate pentru componentele criteriului final de evaluare principal compus, cu o diferență nesemnificativă statistic între grupurile tratate în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară (risc relativ 1,16, ÎI 95% [0,97–1,40], p=0,105, incidența anuală de 1,76%, comparativ cu 1,51%) și infarctul miocardic non-letal (risc relativ 1,18, ÎI 95% [0,97–1,42], p=0,092, incidența anuală de 1,72%, comparativ cu 1,47%).

În acest studiu, incidența bradicardiei (simptomatică și asimptomatică) a fost mare pentru ivabradină: 17,9%, comparativ cu 2,1% în grupul care a primit placebo, mai mult de 30% dintre pacienții din grupul tratat cu ivabradină ajungând cel puțin o dată la o frecvență cardiacă în repaus sub 50 de bătăi pe minut.

Din analiza inițială rezultă posibilitatea asocierii evenimentelor cardiovasculare adverse cu frecvența cardiacă țintă mai mică de 60 de bătăi pe minut; cu toate acestea, s-a recurs la o evaluare suplimentară a rezultatelor studiului pentru a înțelege pe deplin implicațiile acestora asupra utilizării clinice a ivabradinei.

Totodată, ivabradina este indicată și în insuficiența cardiacă cronică de clasă NYHA II până la IV cu disfuncție sistolică, la pacienți în ritm sinus și a căror frecvență cardiacă în repaus este  $\geq$  75 de bătăi pe minut, în asocierie cu terapie standard cu beta-blocante sau atunci când tratamentul cu beta-blocante este contraindicat sau nu este tolerat.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere precauțiile relevante menționate în informațiile despre medicament pentru indicația respectivă, în special cele corelate cu frecvența cardiacă.

### **Apel la raportarea reacțiilor adverse:**

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Corlentor/Procoralan, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,  
011478 București, România  
fax: +4 021 316 34 97  
tel: + 4 0757 117 259  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța în România a deținătorului autorizației de punere pe piață, respectiv către compania Servier Pharma S.R.L., la următoarele date de contact:

Servier Pharma S.R.L.  
S-Park  
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3, sector 1, București  
România

Tel: +4 021 528 52 84  
Fax: +4 021 529 58 09  
e-mail: servier.pv@ro.netgrs.com

**Datele de contact ale companiei:**

Pentru întrebări sau informații suplimentare referitoare la această comunicare, vă rugăm să contactați Departamentul de Informații Medicale al companiei Servier Pharma S.R.L.:

Servier Pharma S.R.L.  
S-Park  
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3, Sector 1, București  
România  
Tel: 021 528 52 80  
Fax: 021 528 52 81