

11 Giugno 2014

**Promemoria per le condizioni di utilizzo di Procoralan/Corlentor nel trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile al fine di evitare una bradicardia potenzialmente pericolosa, mentre sono in corso di valutazione i risultati di uno studio clinico**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

come concordato con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA), Le inviamo la presente per informarLa di una questione emergente in materia di sicurezza per Procoralan/Corlentor (ivabradina). I risultati preliminari dello studio SIGNIFY hanno mostrato un aumento lieve, ma statisticamente significativo, del rischio combinato di morte cardiovascolare e infarto miocardico non fatale con ivabradina in confronto con placebo in un sottogruppo pre-specificato di pazienti con angina sintomatica di classe CCS II o superiore.

I dati iniziali indicano che gli esiti avversi cardiovascolari possano essere per lo più associati alla frequenza cardiaca target inferiore a 60 bpm; è comunque in corso un'ulteriore valutazione dei dati provenienti dallo studio SIGNIFY per comprenderne pienamente le implicazioni sull'uso clinico di ivabradina.

Nel frattempo, per evitare una bradicardia potenzialmente pericolosa, agli Operatori Sanitari si ricorda quanto segue:

**Riassunto:**

- **I dati iniziali indicano che gli esiti avversi cardiovascolari osservati nello studio SIGNIFY possono essere per lo più associati ad una frequenza cardiaca target inferiore a 60 bpm. Il trattamento deve essere interrotto se la frequenza cardiaca a riposo diventa troppo bassa o se persistono i sintomi di bradicardia.**
- **La dose iniziale abituale raccomandata di ivabradina è di 5 mg due volte al giorno. La dose di mantenimento non deve superare i 7,5 mg due volte al giorno.**
- **Se la frequenza cardiaca a riposo si riduce in modo persistente oppure se il paziente riferisce sintomi collegati a bradicardia, la dose deve essere diminuita, considerando anche la possibile dose di 2,5 mg due volte al giorno.**
- **La dose deve essere aumentata a 7,5 mg due volte al giorno solo dopo tre o quattro settimane di trattamento se la risposta terapeutica con 5 mg due volte al giorno è insufficiente e se la dose da 5 mg è ben tollerata. L'effetto di un aumento della dose sulla frequenza cardiaca deve essere attentamente monitorato.**
- **L'uso combinato di ivabradina con calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca come verapamil o diltiazem deve essere evitato.**
- **In corso di trattamento con ivabradina, i pazienti devono essere attentamente monitorati per il possibile verificarsi di frequenze cardiache a riposo troppo basse o sintomi di bradicardia. Se necessario, la terapia dei pazienti attualmente in trattamento con ivabradina deve essere rivalutata.**

Inoltre, si ricorda agli Operatori Sanitari che:

- **Ivabradina è autorizzata per il trattamento sintomatico dell'angina pectoris cronica stabile negli adulti con coronaropatia e normale ritmo sinusale.**
- **Ivabradina non è un trattamento di prima linea, ma è indicato:**

# AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

- **negli adulti che non sono in grado di tollerare o che hanno una controindicazione all'uso dei beta-bloccanti**
- **o in associazione ai beta-bloccanti nei pazienti non adeguatamente controllati con una dose ottimale di beta-bloccante e la cui frequenza cardiaca a riposo sia > 60 bpm.**

## **Ulteriori informazioni sui risultati preliminari dello studio SIGNIFY:**

Lo studio SIGNIFY è stato condotto in pazienti con coronaropatia senza segni clinici di insufficienza cardiaca. La posologia usata è stata più alta della posologia autorizzata nel RCP di ivabradina (dose iniziale di 7,5 mg b.i.d. (5 mg b.i.d., se l'età > 75 anni) e dose di mantenimento fino a 10 mg b.i.d.).

Nella popolazione totale randomizzata (n=19102), ivabradina non ha modificato significativamente l'endpoint composito primario (PCE) (morte cardiovascolare o infarto miocardico non fatale, IM): hazard ratio 1,08, 95% CI [0,96 – 1,20], p=0,197 (incidenza annuale del 3,03% vs 2,82%). Risultati simili sono stati osservati per le morti cardiovascolari (hazard ratio 1,10, 95% CI [0,94 – 1,28], p=0,249, incidenza annuale del 1,49% vs 1,36%) e per IM non fatale (hazard ratio 1,04, 95% CI [0,90 – 1,21], p=0,602, incidenza annuale del 1,63% vs 1,56%). Non è stato osservato un incremento di morti improvvise e ciò suggerisce l'assenza di un effetto ventricolare pro-aritmico di ivabradina.

Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti con angina sintomatica (CCS Classe II o superiore) (n=12049), è stato osservato un aumento statisticamente significativo del PCE: hazard ratio 1,18, 95% CI [1,03 – 1,35], p=0,018 (incidenza annuale del 3,37% vs 2,86%). Un trend simile è stato osservato con i componenti del PCE, con una differenza non statisticamente significativa nel rischio di morti cardiovascolari (hazard ratio 1,16, 95% CI [0,97 – 1,40], p=0,105, incidenza annuale del 1,76% vs 1,51%) e di IM non fatale (hazard ratio 1,18, 95% CI [0,97 – 1,42], p=0,092, incidenza annuale del 1,72% vs 1,47%) tra i due gruppi di trattamento.

In questo studio, l'incidenza di bradicardia (sintomatica e asintomatica) era alta per ivabradina: 17,9% vs 2,1% nel gruppo placebo, con oltre il 30% dei pazienti del gruppo ivabradina che ha riportato almeno una volta una frequenza cardiaca a riposo inferiore a 50 bpm.

L'analisi iniziale indica che gli esiti avversi cardiovascolari possono essere associati alla frequenza cardiaca (HR) target inferiore a 60 bpm; comunque, sono in corso ulteriori valutazioni sui risultati dello studio per comprenderne pienamente le implicazioni sull'utilizzo clinico di ivabradina.

Ivabradina è inoltre indicata nell'insufficienza cardiaca cronica di classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, in pazienti con ritmo sinusale e la cui frequenza cardiaca a riposo sia  $\geq$  75 bpm, in associazione con la terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata.

I medici devono prendere atto delle relative precauzioni nelle Informazioni sul Prodotto per questa indicazione, con particolare riferimento alla frequenza cardiaca.

## **Invito alla segnalazione**

Ai medici e agli altri operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata ai medicinali a base di ivabradina.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto benefico rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.**

**La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**