



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

18.12.2014 № 01/11-2037/14

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Кораксан

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо представительства АО «Лаборатории Сервье» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Кораксан.

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А.Мурашко

Информационное письмо для специалистов в области здравоохранения

Кораксан (ивабрадина гидрохлорид)

Новые данные о противопоказаниях и рекомендациях по минимизации риска сердечно-сосудистых осложнений и тяжелой брадикардии

Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения,

Компания «Лаборатории Сервье» выражает вам свое почтение и доводит до вашего сведения обновленную информацию, связанную с рекомендациями по применению ивабрадина с целью минимизации рисков сердечно-сосудистых осложнений и тяжелой брадикардии.

Краткое изложение новых рекомендаций:

- При симптоматическом лечении пациентов со стабильной стенокардией терапию ивабрадином следует начинать только в случае, если значение ЧСС в состоянии покоя у пациента выше или равно 70 ударам в минуту.
- Применение ивабрадина следует прекратить, если симптомы стенокардии не уменьшаются в течение 3 месяцев терапии.
- Комбинированное применение ивабрадина в сочетании с верапамилом и дилтиаземом теперь противопоказано.
- Перед началом терапии или при принятии решения о титрации дозы должно быть выполнено определение ЧСС одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное наблюдение.
- У пациентов, принимающих ивабрадин, повышен риск развития фибрилляции предсердий. Рекомендуется регулярное клиническое наблюдение для выявления признаков фибрилляции предсердий. Если во время терапии возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть тщательным образом рассмотрено повторно.

Кроме того, напоминаем специалистам здравоохранения о следующем:

- При симптоматическом лечении пациентов со стабильной стенокардией ивабрадин показан взрослым пациентам при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-блокаторов, или в комбинации с бета-блокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-блокаторов.

- Начальная доза ивабрадина не должна превышать 5 мг 2 раза в день.
- Если симптомы сохраняются в течение 3-4 недель, доза может быть увеличена до 7,5 мг два раза в день в том случае, если начальная дозировка хорошо переносилась и ЧСС в состоянии покоя остается стабильно более 60 ударов в минуту. Влияние увеличения дозы на частоту сердечных сокращений необходимо тщательно контролировать.
- Поддерживающая доза ивабрадина не должна превышать 7,5 мг 2 раза в день.
- Если на фоне терапии ивабрадином ЧСС в покое снижается до значений менее 50 ударов в минуту или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата должна быть снижена вплоть до минимальной дозы 2.5 мг два раза в день. После снижения дозы препарата у пациента необходимо контролировать ЧСС. Если, несмотря на снижение дозы, ЧСС остается менее 50 ударов в минуту или симптомы брадикардии сохраняются, прием препарата следует прекратить.

Дополнительная информация по безопасности

Данные рекомендации были даны на основе оценки результатов исследования SIGNIFY. Данное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено с участием 19102 пациентов с ИБС без клинических проявлений сердечной недостаточности.

В группе пациентов, получавших ивабрадин, терапия препаратом начиналась в дозе выше рекомендованной, а именно 7,5 мг два раза в день (5 мг два раза в день, при возрасте старше 75 лет), которая затем титровалась до максимальной - 10 мг два раза в день, что также выше рекомендованной начальной дозы 5 мг два раза в день и максимальной дозы 7,5 мг два раза в день.

Терапия ивабрадином не оказала существенного влияния на первичную комбинированную конечную точку (смерть вследствие сердечно-сосудистой причины или развитие нефатального инфаркта миокарда): отношение рисков 1,08, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,96–1,20, $p=0,197$ (ежегодная частота возникновения заболеваний 3,03% против 2,82%). Кроме того, в подгруппе пациентов с симптоматической стенокардией (класс II или выше по классификации Канадского Кардиологического общества, n (количество пациентов)=12049), было выявлено небольшое статистически значимое увеличение количества случаев наступления первичной комбинированной конечной точки при применении ивабрадина: относительный риск 1,18; 95% ДИ 1,03–1,35, $p=0,018$ (ежегодная частота возникновения заболеваний 3,37% и 2,86% для ивабрадина и плацебо соответственно). Аналогичные тенденции отмечались для компонентов первичной комбинированной конечной точки со статистически недостоверным увеличением риска смерти вследствие кардиоваскулярных

причин (относительный риск 1,16, 95% ДИ 0,97–1,40, $p=0,105$, ежегодная частота возникновения 1,76% против 1,51%) и нефатального инфаркта миокарда (относительный риск 1,18, 95% ДИ 0,97–1,42, $p=0,092$, ежегодная частота возникновения заболевания 1,72% против 1,47). На фоне приема ивабрадина не наблюдалось увеличения частоты случаев внезапной смерти, что позволяет предположить отсутствие у ивабрадина эффекта в отношении развития желудочковых аритмий. Повышенная доза лекарственного препарата, применявшаяся в исследовании, не может в полной мере объяснить полученные данные.

В этом исследовании частота развития брадикардии (симптоматической и бессимптомной) была выше в группе пациентов, получавших ивабрадин: 17,9% против 2,1% в группе плацебо, и более чем у 30% пациентов в группе пациентов, получавших ивабрадин, ЧСС в состоянии покоя хотя бы раз снижалось до значений менее 50 ударов в минуту. 7,1% пациентов в ходе исследования принимали верапамил, дилтиазем или мощные ингибиторы изофермента CYP 3A4.

В исследовании SIGNIFY фибрилляция предсердий наблюдалась у 5,3% пациентов, принимающих ивабрадин, в сравнении с 3,8% пациентов, получавших плацебо. Согласно анализу объединенных данных всех двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований фаз II/III с периодом наблюдения не менее 3 месяцев, охватывающих более 40000 пациентов, возникновение фибрилляции предсердий наблюдалось у 4,86% пациентов, принимающих ивабрадин в сравнении с 4,08% в контрольных группах (относительный риск 1,26, 95% ДИ [1,15-1,39]).

Помимо рекомендаций, указанных выше, мы хотели бы подчеркнуть, что в информацию о препарате будут внесены следующие изменения:

- При терапии стабильной стенокардии ивабрадин показан только в качестве симптоматической терапии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту возникновения сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие кардиоваскулярных причин) у пациентов с симптоматической стенокардией.
- Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах фибрилляции предсердий, им должно быть рекомендовано обратиться к своему лечащему врачу в случае появления таким симптомов.
- следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии, если уменьшение симптомов незначительно и если не наблюдается клинически значимого снижения ЧСС в состоянии покоя в течение 3 месяцев.

Контактная информация

Просим вас сообщать о любых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения, в соответствии с государственной системой мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации:

109 074, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1, адрес сайта:

<http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp>.

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.ru

и в Представительство АО «Лаборатории Сервье» по адресу: 115054, г.

Москва, Павелецкая пл., д.2, стр.3, телефон (495) 937 07 00, факс (495) 937

47 66, адрес электронной почты: servier@ru.netgrs.com

Информация для связи

Для получения дополнительной информации вы можете обратиться в

Представительство АО «Лаборатории Сервье» по телефону (495) 937 07 00

или по адресу: 115054, г. Москва, Павелецкая пл., д.2, стр.3