

## **Παράρτημα IV**

**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Σύσταση της PRAC

#### Ιστορικό

Η ιβαμπραδίνη είναι παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας ο οποίος δρα ειδικά στον φλεβοκόμβο χωρίς επίδραση στους χρόνους ενδοκοιλιακής, κολποκοιλιακής ή ενδοκοιλιακής αγωγής, ούτε στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή στην κοιλιακή επαναπόλωση.

Τα προϊόντα Procoralan και Corlentor (τα οποία περιέχουν αμφότερα ιβαμπραδίνη) έλαβαν άδεια κυκλοφορίας τον Οκτώβριο του 2005 για την ένδειξη «συμπτωματική αγωγή της χρόνιας σταθερής στηθάγχης σε ασθενείς με φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό οι οποίοι έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη στη χρήση των β-αποκλειστών».

Βάσει των δεδομένων που προέκυψαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια από μελέτες οι οποίες υποβλήθηκαν μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβανομένης της μελέτης BEAUTIFUL<sup>1</sup>, η ένδειξη επεκτάθηκε τον Οκτώβριο του 2009 ώστε να συμπεριληφθεί ο συνδυασμός με β-αποκλειστές σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη βέλτιστη δόση β-αποκλειστή και των οποίων ο καρδιακός ρυθμός είναι >60 παλμούς ανά λεπτό. Στη στηθάγχη, η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης της ιβαμπραδίνης είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από τρεις έως τέσσερις εβδομάδες αγωγής, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 7,5 mg δύο φορές την ημέρα ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Τον Φεβρουάριο του 2012, η ιβαμπραδίνη έλαβε, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης SHIFT<sup>2</sup>, άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ένδειξη αυτή αφορά τη χρήση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II έως IV κατά New York Heart Association και με συστολική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και καρδιακή συχνότητα  $\geq 75$  παλμούς ανά λεπτό, σε συνδυασμό με τυπική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της αγωγής με β-αποκλειστή ή όταν η αγωγή με β-αποκλειστή αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή.

Στις 30 Απριλίου 2014, ο EMA έλαβε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (KAK) κοινοποίηση των προκαταρκτικών αποτελεσμάτων της μελέτης SIGNIFY<sup>3</sup>. Η SIGNIFY είναι μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και καθοδηγούμενη από συμβάντα μελέτη παράλληλων ομάδων, η οποία σχεδιάστηκε για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας με ιβαμπραδίνη συνεπάγεται μείωση της συχνότητας καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με σταθερή χρόνια στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Οι δόσεις ιβαμπραδίνης που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ήταν υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις στις πληροφορίες προϊόντος (δόση έναρξης στη μελέτη SIGNIFY: 7,5 mg δύο φορές την ημέρα [5 mg δύο φορές την ημέρα για ηλικίες >75 ετών], η οποία μπορεί να αυξηθεί έως τα 10 mg δύο φορές την ημέρα).

Στον συνολικό πληθυσμό (n=19102), η ιβαμπραδίνη δεν επηρέασε σημαντικά το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο (περιεγχειρητικά καρδιαγγειακά συμβάντα-PCE) ούτε τις επιμέρους παραμέτρους αυτού (καρδιαγγειακός θάνατος και μη μοιραίο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Παρόλα αυτά, στην προκαθορισμένη υποομάδα συμπτωματικών ασθενών με στηθάγχη (n=12049) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των PCE [HR (αναλογία κινδύνου) = 1,18, ΔΕ (διάστημα εμπιστοσύνης) 95% = 1,03-1,35]. Παρόμοιες τάσεις, αν και μη στατιστικά σημαντικές, παρατηρήθηκαν και για τις επιμέρους παραμέτρους του καρδιαγγειακού θανάτου και του μη

1 Αξιολόγηση του αναστολέα του ρεύματος If ιβαμπραδίνη ως προς τη νοσηρότητα-θνητότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.

2 Δοκιμή θεραπείας της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας με τον αναστολέα του ρεύματος If ιβαμπραδίνη.

3 Μελέτη αξιολόγησης του οφέλους του αναστολέα του ρεύματος If ιβαμπραδίνη ως προς τη νοσηρότητα-θνητότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

μοιραίου εμφράγματος του μυοκαρδίου (EM). Οι διαπιστώσεις αυτές αποκλίνουν από τα πορίσματα προγενέστερων μελετών της ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Δεδομένου ότι ο υποπληθυσμός των συμπτωματικών στηθαγχικών ασθενών παρουσιάζει αντιστοιχίες με τον πληθυσμό των ασθενών για τους οποίους έχει εγκριθεί μία από τις θεραπευτικές ενδείξεις της ιβαμπραδίνης, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε στις 8 Μαΐου 2014 διαδικασία βάσει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 ζητώντας από τον Οργανισμό να αξιολογήσει τις προαναφερθείσες ανησυχίες καθώς και τις επιπτώσεις τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των κεντρικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων Procoralan και Corlentor. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον Οργανισμό να διατυπώσει γνώμη σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

### **Επιστημονική συζήτηση**

Τα αποτελέσματα της μελέτης SIGNIFY, τα οποία αναλύονται στη συνέχεια, δημοσιεύθηκαν<sup>4</sup> ενόσω η διαδικασία εξέτασης βρισκόταν σε εξέλιξη.

Σε ό,τι αφορά τη συχνότητα του πρωτεύοντος τελικού σημείου, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας της ιβαμπραδίνης και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (6,8% και 6,4%, αντιστοίχως, (HR=1,08, ΔΕ 95% = 0,96 -1,20, p=0,2). Μη σημαντικές ήταν και οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τη συχνότητα εμφάνισης των παραμέτρων του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας και μη μοιραίο έμφραγμα του μυοκαρδίου). Ομοίως, για κανένα από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές.

Από τις διάφορες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν για την προκαθορισμένη υπο-ομάδα, η μόνη σημαντική επίδραση που διαπιστώθηκε αφορούσε τη συχνότητα του πρωτεύοντος σύνθετου τελικού σημείου στους ασθενείς με στηθάγχη κατηγορίας  $\geq$  II κατά Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Κύριο χαρακτηριστικό της εικόνας ασφάλειας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ήδη περιγράφονται για το προϊόν, ιδίως όλες οι μορφές βραδυκαρδίας (17,9% στην ομάδα της ιβαμπραδίνης έναντι 2,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) και φωτοπίες (5,3% στην ομάδα της ιβαμπραδίνης έναντι 0,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Κολπική μαρμαρυγή εμφάνισε το 5,3% των ασθενών που έλαβαν ιβαμπραδίνη έναντι 3,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Η ιβαμπραδίνη, ένας ειδικός παράγοντας μείωσης της καρδιακής συχνότητας, επιφέρει αποδεδειγμένα βελτίωση των συμπτωμάτων στηθάγχης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Η εκτεταμένη μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (μελέτη BEAUTIFUL) δεν κατέδειξε όφελος ως προς την καρδιαγγειακή έκβαση. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη SIGNIFY, η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με ΣΝ χωρίς κλινική καρδιακή ανεπάρκεια με δόσεις υψηλότερες από τις εγκεκριμένες. Από τη SIGNIFY προέκυψε ωστόσο μικρός, αλλά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος ως προς την καρδιαγγειακή έκβαση για την προκαθορισμένη ομάδα ασθενών με συμπτωματική στηθάγχη που υποβλήθηκε σε ανάλυση. Δεδομένου ότι ο απόλυτος κίνδυνος βασίστηκε σε 69 συμβάντα, τα περιθώρια περαιτέρω ανάλυσης για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου είναι περιορισμένα.

Αν και δεν αιτιολογεί πλήρως τα πορίσματα, ένας από τους παράγοντες που συντελούν στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων φαίνεται να είναι η υψηλή δόση έναρξης και η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη SIGNIFY, οι οποίες υπερβαίνουν την εγκεκριμένη μέγιστη δόση. Στους ασθενείς της μελέτης SIGNIFY οι οποίοι έλαβαν τη μέγιστη δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα (υψηλότερη από την εγκεκριμένη δόση των 7.5 mg δύο φορές την ημέρα), τα περισσότερα τελικά σημεία επήλθαν ενόσω λάμβαναν τη μέγιστη δόση. Όπως προκύπτει από μια

4 Fox K, et al, Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. N Engl J Med 2014, 371:1091-9

αξιολόγηση βάσει χρονικού μοντέλου, οι ασθενείς που εκτέθηκαν στη δόση των 10 mg φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επέλευσης καρδιαγγειακού συμβάντος σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εκτέθηκαν στη δόση των 10 mg. Επιπλέον, η μεγαλύτερη συχνότητα βραδυκαρδίας που διαπιστώθηκε στη μελέτη SIGNIFY σε σύγκριση με άλλες μεγάλες μελέτες της ιβαμπραδίνης, όπως η BEAUTIFUL και η SHIFT, εξηγείται ενδεχομένως από την υψηλότερη δόση των 10 mg. Οι ασθενείς που εκτέθηκαν στη δόση των 10 mg εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο βραδυκαρδίας από εκείνους που δεν εκτέθηκαν σε αυτήν τη δόση ( $E=2,54 [1,54-4,82]$ ). Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα δύο άλλων μικρών παράλληλων μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ομοίως η δόση των 10 mg. Κατά συνέπεια, είναι πρόδηλη η ανάγκη συμμόρφωσης προς την εγκεκριμένη δοσολογία.

Αν και ένα από τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη SIGNIFY ήταν καρδιακή συχνότητα  $\geq 70$  παλμούς ανά λεπτό στην έναρξη, τα δεδομένα της μελέτης BEAUTIFUL υποδεικνύουν αυξημένη τιμή  $p$  ως προς την επίδραση στο πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο όταν οι ασθενείς χωρίζονται σε ομάδες με βάση την τιμή διαχωρισμού των 70 παλμών ανά λεπτό. Πάντως, σημαντικό όφελος παρατηρήθηκε μόνο για τελικό σημείο του εμφράγματος του μυοκαρδίου στην υποομάδα με καρδιακή συχνότητα  $\geq 70$  παλμούς ανά λεπτό. Η εφαρμογή τιμής διαχωρισμού βάσει των δεδομένων της μελέτης BEAUTIFUL αποτελεί εύλογο μέτρο για τον αποκλεισμό ασθενών που πιθανώς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Η ταυτόχρονη χρήση διλτιαζέμης/βεραπαμίλης (οι οποίες επιφέρουν πρόσθετη μείωση της καρδιακής συχνότητας) και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τη συχνότητα επεισοδίων βραδυκαρδίας και τον κίνδυνο ΕΜ. Η ισχύουσα σύσταση περί αποφυγής της ταυτόχρονης θεραπείας πρέπει να ενισχυθεί με διατύπωση αντένδειξης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων.

Η αύξηση της συχνότητας βραδυκαρδίας παράλληλα με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία παρατηρείται σε περίπτωση λήψης της αρχικής υψηλότερης δόσης και της μέγιστης δόσης (όπως στη μελέτη SIGNIFY) ή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση διλτιαζέμης/βεραπαμίλης ή ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, υποδεικνύει ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας πρέπει να είναι συντηρητική. Η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται και από στοιχεία τα οποία υποδεικνύουν ότι η καρδιακή συχνότητα  $< 50$  παλμούς ανά λεπτό σχετίζεται με μια τάση αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Κατά συνέπεια, σε περίπτωση μείωσης της καρδιακής συχνότητας σε τιμή χαμηλότερη των 50 παλμών ανά λεπτό δικαιολογείται διακοπή της λήψης ιβαμπραδίνης ή τιτλοποίηση της δόσης προς τα κάτω. Προληπτικά, η δόση μπορεί να τιτλοποιείται προς τα επάνω μόνο εφόσον η αρχική δόση είναι ανεκτή και η καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία είναι μεγαλύτερη από 60 παλμούς ανά λεπτό.

Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν συνδέεται άμεσα με άλλους παράγοντες.

Η συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής ήταν αυξημένη σε σχέση με τη συχνότητα που αναφέρεται στις πληροφορίες προϊόντος. Παρόλα αυτά, η κολπική μαρμαρυγή δεν συνδέεται με τον κίνδυνο αυξημένων καρδιαγγειακών συμβάντων, καθώς το ποσοστό ασθενών με κολπική μαρμαρυγή σε σχέση με το ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν συνεπακόλουθο συμβάν (τελικό σημείο) ήταν παρόμοιο στην ομάδα της ιβαμπραδίνης και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πρέπει, πάντως, να εντατικοποιηθεί παρακολούθηση των ασθενών με κολπική μαρμαρυγή για σκοπούς συγκέντρωσης πληροφοριών.

Στο πλαίσιο μιας άλλης κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση του αντίκτυπου του χυμού γκρέιπφρουτ στη φαρμακοκινητική της ιβαμπραδίνης, μετά τη λήψη 600 ml σε τρεις δόσεις των 200 ml την ημέρα επί 3 ημέρες, παρατηρήθηκε μέτρια αλληλεπίδραση με αύξηση της έκθεσης στην ιβαμπραδίνη κατά 2,3 φορές. Δεδομένης της σημασίας που έχει η προστασία των ασθενών από την έκθεση σε δόση ιβαμπραδίνης υψηλότερη από τη συνιστώμενη, η υφιστάμενη προειδοποίηση σχετικά με την ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ πρέπει να ενισχυθεί προκειμένου να αποφευχθεί πιθανή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση.

Το όφελος από τη συμπτωματική βελτίωση της στηθάγχης θεωρείται κλινικά σημαντικό. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της μελέτης SIGNIFY υποδεικνύουν την ανάγκη διευκρίνησης στις πληροφορίες προϊόντος ότι η χορήγηση της ιβαμπραδίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο δεν βελτιώνει την καρδιαγγειακή έκβαση αλλά ότι επιδρά μόνο στα συμπτώματα στηθάγχης.

Πέραν της στεφανιαίας νόσου, βάσει της προγενέστερης μελέτης SHIFT η ιβαμπραδίνη ενδείκνυται επί του παρόντος και για τη θεραπεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και ελήφθη υπόψη ο πιθανός αντίκτυπος των αποτελεσμάτων της μελέτης SIGNIFY στην ένδειξη για την καρδιακή ανεπάρκεια, οι δύο πληθυσμοί διαφέρουν σημαντικά σε ό,τι αφορά την κατάσταση της καρδιακής λειτουργίας και την παρουσία ή απουσία καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης, στη μελέτη SHIFT χρησιμοποιήθηκε μικρότερη δόση και διαφορετική μέθοδος τιτλοποίησης από ό,τι στη μελέτη SIGNIFY. Κανένας από τους παράγοντες που προσδιορίστηκαν στη μελέτη SIGNIFY δεν επηρεάζει το όφελος της ιβαμπραδίνης που παρατηρήθηκε στη μελέτη SHIFT. Κατά συνέπεια, θεωρείται ότι τα αποτελέσματα της μελέτης SIGNIFY δεν επηρεάζουν σε γενικές γραμμές την ένδειξη για την καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο ΚΑΚ θα διενεργήσει μελέτη χρήσης του φαρμάκου στην οποία θα περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των χρηστών, τα πρότυπα χρήσης της ιβαμπραδίνης και η εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Πρόκειται για μια πολυεθνική αναδρομική μελέτη κοόρτης κατά την οποία θα εξαχθούν δεδομένα από τα ιατρικά αρχεία (ανασκόπηση διαγραμμάτων) ασθενών με χρόνια σταθερή στηθάγχη οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με ιβαμπραδίνη στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής σε επιλεγμένες ευρωπαϊκές χώρες. Ο ΚΑΚ καλείται να υποβάλει εντός της καθορισμένης προθεσμίας το τελικό πρωτόκολλο της μελέτης χρήσης του φαρμάκου. Λόγω του ότι τα πορίσματα της μελέτης SIGNIFY δεν αιτιολογούνται πλήρως από τη χρήση δόσης υψηλότερης από την εγκεκριμένη, για τον προσδιορισμό της σχέσης οφέλους-κινδύνου κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των νέων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Κατά συνέπεια, για τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας επιβάλλεται ως προϋπόθεση η εκπόνηση της μελέτης χρήσης του φαρμάκου.

## **Μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Οι πληροφορίες προϊόντος του Corlentor και του Procoralan αναθεωρήθηκαν ως εξής:

- Η συμπτωματική θεραπεία της χρόνιας σταθερής στηθάγχης πρέπει να ξεκινά μόνο σε ασθενείς με καρδιακή συχνότητα  $\geq 70$  παλμούς ανά λεπτό. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν τα συμπτώματα στηθάγχης δεν βελτιωθούν εντός 3 μηνών.
- Ενισχύθηκε η σύσταση περί μη υπέρβασης της εγκεκριμένης δοσολογίας.
- Η ταυτόχρονη θεραπεία με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 οι οποίοι μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, όπως η διλτιαζέμη ή η βεραπαμίλη, πλέον αντενδείκνυται.
- Προστέθηκαν προειδοποιήσεις σχετικά με τη μέτρηση της καρδιακής συχνότητας, την απουσία βελτίωσης των κλινικών συμπτωμάτων και την κολπική μαρμαρυγή.
- Η ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας αλληλεπίδρασης στη φαρμακοκινητική η οποία μπορεί να επιφέρει αυξημένη έκθεση στην ιβαμπραδίνη.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) ζήτησε τη λήψη ενός επιπρόσθετου μέτρου ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Ο ΚΑΚ θα ενημερώσει τους συνταγογράφους σχετικά με τις τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος μέσω άμεσης κοινοποίησης που θα αποστείλει προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

Επιπλέον, θα διενεργηθεί μελέτη χρήσης του φαρμάκου προκειμένου να περιγραφούν τα χαρακτηριστικά των χρηστών και τα πρότυπα χρήσης της ιβαμπραδίνης και να αξιολογηθεί η εφαρμογή των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

## **Γενικό συμπέρασμα**

Βάσει του συνόλου των δεδομένων που αξιολογήθηκαν κατά τη διαδικασία και των συστάσεων της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, κατόπιν των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και των πρόσθετων μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης, η σχέση οφέλους-κινδύνου των Procoralan/Corlentor παραμένει θετική.

## Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης

Εκτιμώντας ότι

- η PRAC εξέτασε το Procoralan και το Corlantor (ιβαμπραδίνη) στο πλαίσιο της διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η οποία κινήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.
- Η PRAC εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ιβαμπραδίνης, περιλαμβανομένων των αποτελεσμάτων της μελέτης SIGNIFY, καθώς και τη γνώμη της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας σε καρδιαγγειακά θέματα.
- Η PRAC παρατήρησε ότι από τα δεδομένα της μελέτης SIGNIFY δεν προκύπτει επωφελής επίδραση της ιβαμπραδίνης στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα ασθενών με στεφανιαία νόσο χωρίς κλινική καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που καθιστά τη χρήση της ιβαμπραδίνης επωφελή μόνο στην περίπτωση συμπτωματικής θεραπείας.
- Η PRAC διαπίστωσε επίσης μια μικρή, αλλά σημαντική αύξηση του συνδυασμένου κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου και μη μοιραίου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε μια υπο-ομάδα συμπτωματικών ασθενών με στηθάγχη στο πλαίσιο της μελέτης SIGNIFY. Οι επιμέρους παράμετροι του τελικού σημείου δεν αυξήθηκαν σημαντικά. Η ιβαμπραδίνη συνδέθηκε επίσης με σημαντικό αυξημένο κίνδυνο βραδυκαρδίας. Η PRAC εκτιμά ότι η χρήση στη μελέτη SIGNIFY δόσης υψηλότερης από την εγκεκριμένη δεν αιτιολογεί πλήρως αυτές τις διαπιστώσεις.
- Η PRAC έκρινε ότι οι εντοπισθέντες αυξημένοι κίνδυνοι μπορούν να ελαχιστοποιηθούν μέσω ενίσχυσης της σύστασης περί αποφυγής υπέρβασης της εγκεκριμένης δόσης, μέσω αποκλεισμού των ασθενών με καρδιακή συχνότητα σε ηρεμία < 70 παλμούς ανά λεπτό (οι οποίοι πιθανώς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο), μέσω σύστασης διακοπής της θεραπείας εάν δεν παρουσιαστεί βελτίωση στα συμπτώματα στηθάγχης εντός 3 μηνών και μέσω αντένδειξης ως προς την ταυτόχρονη χρήση βεραπαμίλης και διλτιαζέμης.
- Η PRAC έλαβε, συν τοις άλλοις, υπόψη δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής, η οποία έχει αυξηθεί σε σχέση με τη μέχρι πρότινος γνωστή συχνότητα, και κατέληξε στο ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ιβαμπραδίνη πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί αυτός ο κίνδυνος. Εάν εμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να επανεξεταστεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνέχισης της θεραπείας με ιβαμπραδίνη.
- Η PRAC έκρινε ότι τα οφέλη της ιβαμπραδίνης για τη συμπτωματική θεραπεία της στηθάγχης είναι κλινικά σημαντικά.

Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι, κατόπιν των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και υπό την προϋπόθεση εφαρμογής των συμφωνηθέντων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου και των πρόσθετων μέτρων φαρμακοεπαγρύπνησης, η σχέση οφέλους-κινδύνου της ιβαμπραδίνης παραμένει θετική.

Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για το Corlantor και το Procoralan.

## ***Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC***

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης των συστάσεων.

Η CHMP έκρινε σκόπιμη την προσθήκη κειμένου στην παράγραφο 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος στο οποίο θα αναφέρεται η συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής που παρατηρήθηκε στη μελέτη SIGNIFY. Πρόσθετες διευκρινίσεις συμπεριλήφθηκαν και στην άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

### **Γνώμη της CHMP**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της τελευταίας και διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας του Corlentor και του Procoralan πρέπει να τροποποιηθούν.