

## **L'Agenzia Europea dei Medicinali raccomanda un più stretto monitoraggio dei pazienti trattati con ivabradina**

*A cura di Claudia Giardina\*, Alessandra Russo, Paola Cutroneo*

Centro Referente della Segnalazione Spontanea Organizzata della Regione Sicilia,  
c/o UOSD Farmacologia Clinica, AOU Policlinico "G. Martino Di Messina

*\* borsista del progetto regionale di farmacovigilanza attiva "FORWARD"*

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), a seguito di una revisione da parte del Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC*), sta formulando nuove raccomandazioni sull'uso di ivabradina (*Corlentor/Procoralan*) per il trattamento di pazienti con sintomi di angina (1).

La revisione si basa sui dati "sorprendenti" ottenuti dal trial SIGNIFY (*Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the I<sub>f</sub> Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease*).

Lo studio ha dimostrato che ivabradina sembra essere associata con un aumento dell'end point combinato di morte o infarto miocardico (IM) non-fatale in un sottogruppo di oltre 12.000 pazienti con angina sintomatica (Canadian Cardiovascular Society class 2-4), una delle indicazioni approvate per il farmaco in Europa.

Il trial SIGNIFY è stato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (2) e presentato al Congresso dell'European Society of Cardiology 2014, svoltosi a Barcellona, Spagna. I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta di ivabradina alla terapia standard non ha avuto alcun effetto, nel complesso, sugli eventi cardiovascolari nello studio controllato con placebo in oltre 19.000 pazienti con malattia coronarica stabile. Il trattamento con il farmaco ha determinato una riduzione media della frequenza cardiaca di 10 battiti al minuto rispetto al placebo quando misurata al terzo mese del trial.

La revisione del PRAC dell'EMA ha osservato che i pazienti dello studio SIGNIFY hanno assunto fino a 20 mg di ivabradina al giorno (10 mg due volte al giorno), che è una dose superiore a quella giornaliera massima attualmente autorizzata (7,5 mg due volte al giorno).

Anche se il PRAC non ritiene che la dose più alta spieghi completamente i risultati, "*il Comitato ha ribadito che la dose iniziale per l'angina non deve superare i 5 mg due volte al giorno e che la dose massima non deve eccedere i 7,5 mg due volte al giorno*".

Il PRAC ricorda ai medici che quando ivabradina è prescritta per l'angina, "*dovrebbe essere utilizzata solo per alleviare i sintomi, in quanto i dati disponibili non indicano che il farmaco offra benefici sugli outcome quali la riduzione degli attacchi cardiaci o di morte cardiovascolare*".

Nella sua valutazione, il PRAC ha anche concluso che i pazienti trattati con ivabradina hanno un aumentato rischio di sviluppare fibrillazione atriale rispetto ai pazienti trattati con il controllo. Sebbene l'aumento del rischio appaia modesto (4,86% vs 4,08%), il Comitato raccomanda ai medici di monitorare i pazienti per l'aritmia.

Il Comitato, infine, osserva che il rischio di bradicardia è significativamente più elevato con ivabradina. Dato l'aumento del rischio – nel trial SIGNIFY, il 17,9% ha sviluppato bradicardia rispetto al 2,1% dei pazienti trattati con placebo - il PRAC raccomanda ai medici di controllare la frequenza cardiaca al basale prima di iniziare il trattamento o quando la dose viene modificata.

Ivabradina è stata approvata nell'Unione Europea ma non è disponibile negli Stati Uniti. La Food and Drug Administration sta attualmente esaminando l'ivabradina come potenziale trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in base ai dati dello studio SHIFT.

## **Bibliografia**

1. European Medicines Agency. PRAC recommends measures to reduce the risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). November 7, 2014. Link: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/11/WC500177104.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177104.pdf)
2. Fox K, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091-9.