



SERVIER PORTUGAL

Especialidades Farmacêuticas, Lda.

Recomendação das condições de utilização de Procoralan no tratamento sintomático da angina de peito crónica estável para evitar bradicardias potencialmente perigosas, enquanto estão a ser avaliados os resultados de um estudo clínico

Caro Profissional de Saúde,

De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e com o INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Les Laboratoires Servier desejam informá-lo sobre uma questão de segurança emergente com Procoralan (ivabradina). Os resultados preliminares do estudo SIGNIFY mostraram um pequeno aumento mas estatisticamente significativo do risco combinado de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não fatal com ivabradina comparado com placebo, num subgrupo pré-especificado de doentes com angina sintomática de classe CCS II ou superior.

Os dados iniciais indicam que os eventos adversos cardiovasculares podem estar maioritariamente associados com a frequência cardíaca alvo inferior a 60 bpm; contudo os dados do estudo SIGNIFY estão a ser avaliados em detalhe para compreensão das suas implicações no uso clínico da ivabradina.

Entretanto, a fim de evitar bradicardia potencialmente perigosa, relembra-se aos Profissionais de Saúde o seguinte:

Resumo:

- Os dados iniciais indicam que os eventos adversos cardiovasculares observados no estudo SIGNIFY podem estar maioritariamente associados com a frequência cardíaca alvo inferior a 60 bpm. O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca em repouso atingir valores muito baixos ou se os sintomas de bradicardia persistirem.
- A dose inicial normalmente recomendada de ivabradina é de 5 mg, 2 vezes por dia. A dose de manutenção não deve exceder 7,5 mg, 2 vezes por dia.
- Se a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente ou o doente sentir sintomas relacionados com bradicardia, a dose deve ser reduzida, incluindo a possível dose de 2,5 mg, 2 vezes por dia.
- A dose só deve ser aumentada para 7,5 mg, 2 vezes por dia, após três ou quatro semanas de tratamento se a resposta terapêutica com 5 mg, 2 vezes por dia, for insuficiente e se a dose de 5 mg for bem tolerada. O efeito de um aumento de dose na frequência cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizado.
- O uso concomitante de ivabradina com bloqueadores dos canais de cálcio tais como verapamilo ou diltiazem que reduzem a frequência cardíaca, deve ser evitado.
- Os doentes tratados com ivabradina devem ser cuidadosamente monitorizados para a ocorrência de frequências cardíacas em repouso muito baixas ou sintomas de bradicardia. O tratamento de doentes atualmente medicados com ivabradina deve ser revisto quando apropriado.

Adicionalmente, lembramos os Profissionais de Saúde do seguinte:

- A ivabradina está autorizada para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em adultos com doença arterial coronária com ritmo sinusal normal.
- A ivabradina não é um tratamento de primeira linha, mas está indicada:
 - em adultos com intolerância ou com contraindicação aos betabloqueadores,
 - ou em combinação com betabloqueadores em doentes inadequadamente controlados na dose ótima de betabloqueador e cuja frequência cardíaca em repouso seja >60 bpm.

Informação adicional sobre os resultados preliminares do estudo SIGNIFY

O estudo SIGNIFY foi conduzido em doentes com doença arterial coronária estável sem insuficiência cardíaca. A posologia utilizada foi superior à posologia recomendada no RCM da ivabradina (dose inicial de 7,5 mg, 2 vezes por dia (5 mg, 2 vezes por dia se a idade > 75 anos) e a dose de manutenção foi aumentada para até 10 mg, 2 vezes por dia.

Na população total (n=19102) a ivabradina não afetou de forma significativa o *Endpoint* Primário Composto (EPC) (morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não-fatal): *risco relativo* 1,08; 95% IC [0,96-1,20] p=0,197 (incidências anuais de 3,03% vs 2,82%). Resultados semelhantes foram observados para a morte cardiovascular (*risco relativo* 1,10; 95% IC [0,94-1,28], p= 0,249, incidências anuais de 1,49% vs 1,36%) e de enfarte do miocárdio não fatal (*risco relativo* 1,04, 95% IC [0,90-1,21], p=0,602, incidências anuais de 1,63% vs 1,56%). Não se verificaram mortes súbitas acima do expectável, sugerindo que a ivabradina não tem efeito pro-arritmico ventricular.



SERVIER PORTUGAL

Especialidades Farmacêuticas, Lda.

No subgrupo pré-especificado de doentes com angina sintomática (classe CCS II ou superior) (n=12049), observou-se um aumento estatisticamente significativo no *Endpoint* Primário Composto (EPC): *risco relativo* 1,18; 95% IC [1,03-1,35], p= 0,018 (incidências anuais de 3,37% vs 2,86%). Foram observadas tendências semelhantes com os componentes do EPC, com diferenças não estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento, no que respeita ao risco de morte cardiovascular (*risco relativo* 1,16; 95% IC [0,97-1,40], p=0,105, incidências anuais de 1,76% vs 1,51%) e de enfarte do miocárdio não fatal (*risco relativo* 1,18; 95% IC [0,97-1,42], p=0,092, incidências anuais de 1,72% vs 1,47%).

Neste estudo, a incidência de bradicardia (sintomática e assintomática) foi mais elevada com a ivabradina: 17,9% vs 2,1% no grupo placebo, com mais de 30% dos doentes no grupo da ivabradina a atingirem, pelo menos uma vez, uma frequência cardíaca em repouso inferior a 50 bpm.

A análise inicial indica que os eventos adversos cardiovasculares podem estar associados com o facto de a frequência cardíaca alvo estar abaixo dos 60 bpm; no entanto, os resultados do estudo estão a ser avaliados em detalhe, de modo a compreender as suas implicações no uso clínico da ivabradina.

A ivabradina está também indicada na insuficiência cardíaca crónica de classe NYHA II a IV, com disfunção sistólica, em doentes em ritmo sinusal e cuja frequência cardíaca em repouso é ≥ 75 bpm, em associação com terapêuticas padrão, incluindo a terapêutica com betabloqueadores ou quando a terapêutica com betabloqueadores está contraindicada ou não é tolerada.

Os Profissionais de Saúde devem ter em atenção as precauções de utilização relevantes que constam no Resumo das Características do Medicamento para esta indicação, especialmente no que respeita à frequência cardíaca.

Apelo à notificação

Relembremos que deve notificar qualquer suspeita de reação adversa, de acordo com o Sistema Nacional de Farmacovigilância, ao INFARMED, I.P. ou ao Departamento de Farmacovigilância da Servier Portugal através da ficha de notificação de reações adversas ou dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.:
através do Formulário online do Portal RAM
disponível no sítio do INFARMED, I.P. em
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou para:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53
1749-004 Lisboa
Telefone: 21 798 71 40/41
Fax: 21 798 73 97
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Departamento de
Farmacovigilância da Servier Portugal
Telefone: 213122000
Fax: 213122091
ou E-mail :
farmacovigilancia.servier@pt.netgrs.com

Comunicação de informação

Caso necessite de informação adicional, por favor contacte o Departamento de Farmacovigilância da Servier Portugal (Telm: 962427305; Telefone: 213122000; Fax: 213122091;
E-mail: farmacovigilancia.servier@pt.netgrs.com

Com os melhores cumprimentos,

Maria Amélia Ribeiro
Diretora Técnica, dos Assuntos Regulamentares e de Farmacovigilância
Servier Portugal – Especialidades Farmacêuticas, Lda.