



Lisboa, 10 de dezembro de 2014

Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde sobre Procoralan (cloridrato de ivabradina): novas contra-indicações e recomendações para minimizar o risco de eventos cardiovasculares e bradicardia severa

Exmo(a). Sr(a). Dr(a).,

Os Laboratórios Servier, na qualidade de Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento supracitado, com o acordo da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., gostariam de informá-lo sobre as novas recomendações de utilização da ivabradina, com o objectivo de minimizar o risco de eventos cardiovasculares e bradicardia severa.

Resumo das novas recomendações:

- **No tratamento sintomático de doentes com angina crónica estável, a terapêutica com Ivabradina deve ser apenas iniciada se a frequência cardíaca em repouso for igual ou superior a 70 batimentos por minuto (bpm);**
- **A terapêutica deve ser descontinuada se não se observarem melhorias nos sintomas de angina, ao fim de 3 meses de tratamento;**
- **O uso concomitante de ivabradina com verapamilo ou diltiazem está agora contra-indicado;**
- **Antes de se iniciar o tratamento ou no ajuste da dose, a frequência cardíaca deve ser monitorizada frequentemente, considerando-se a monitorização 24h em ambulatório, o ECG e medições sistemáticas do ritmo cardíaco.**
- **O risco de desenvolvimento de fibrilhação auricular está aumentado nos doentes tratados com ivabradina, pelo que se recomenda a sua monitorização clínica regular. Caso a fibrilhação auricular se desenvolva durante o tratamento, a relação benefício/risco da continuação da terapêutica com ivabradina deve ser cuidadosamente reconsiderada.**

Relembramos os prescritores do seguinte:

- **No tratamento sintomático de doentes com angina crónica estável, a ivabradina está indicada em adultos com intolerância ou com contra-indicação aos beta-bloqueantes, ou em combinação com beta-bloqueantes em doentes inadequadamente controlados com uma dose ótima de beta-bloqueante.**
- **A dose inicial de ivabradina não deve exceder os 5 mg, 2 vezes por dia.**
- **Caso os sintomas permaneçam após três ou quatro semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg, 2 vezes por dia, se o doente tolerar bem a dose inicial e se a frequência cardíaca em repouso se mantiver acima dos 60 bpm. O efeito de um aumento da dose na frequência cardíaca deve ser cuidadosamente monitorizado.**
- **A dose de manutenção da ivabradina não deve exceder 7,5 mg, 2 vezes por dia.**
- **Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso descer abaixo dos 50 batimentos por minuto (bpm) ou se o doente revelar sintomas consistentes com bradicardia, a dose deve ser progressivamente reduzida, até valores que podem atingir a dose mais baixa de 2,5 mg, 2 vezes por dia. Após esta redução, a frequência cardíaca deve ser monitorizada. A terapêutica deve ser descontinuada se a frequência cardíaca permanecer abaixo dos 50 bpm ou se os sintomas de bradicardia persistirem apesar da redução da dose.**

Informação adicional sobre segurança

Estas recomendações surgem no seguimento da avaliação dos resultados do estudo SIGNIFY. Este estudo aleatorizado, controlado com placebo, foi realizado em 19102 doentes com doença arterial coronária sem insuficiência cardíaca clínica.

Os doentes no grupo da ivabradina receberam uma dose inicial de 7,5 mg, 2 vezes por dia, que é superior à recomendada (5 mg, 2 vezes por dia se com idade > 75 anos), tendo sido depois ajustada para a dose máxima de 10 mg, 2 vezes por dia. Esta dose é superior à dose inicial recomendada de 5 mg e à dose máxima de 7,5 mg, 2 vezes por dia.



SERVIER PORTUGAL

Especialidades Farmacêuticas, Lda.

O tratamento com ivabradina não demonstrou um efeito benéfico no *Endpoint Primário Composto* (EPC) de 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%). Para além disso, num subgrupo pré-especificado de doentes com angina sintomática (Classe CCS II ou superior) ($n=12049$), observou-se um pequeno aumento estatisticamente significativo no EPC com ivabradina: *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 para os componentes do EPC, com aumentos não estatisticamente significativos no 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%). Não se verificaram mortes súbitas acima do expectável no grupo da ivabradina, sugerindo que a ivabradina não tem efeito pro-arritmico ventricular. O facto da dose utilizada no estudo ter sido superior à recomendada, não explica totalmente estes resultados.

Na população em geral, houve uma incidência significativamente superior de bradicardia (sintomática e assintomática) com ivabradina, do que com o placebo (17,9% vs 2,1%), em que mais de 30% dos doentes no grupo da ivabradina tiveram a sua frequência cardíaca em repouso reduzida, pelo menos numa ocasião, abaixo dos 50 bpm. Durante o estudo, 7,1% dos doentes receberam verapamilo, diltiazem ou inibidores fortes do CYP3A4.

No estudo SIGNIFY, a fibrilhação auricular foi observada em 5,3% dos doentes no grupo ivabradina, comparativamente com 3,8% no grupo do placebo. Numa análise conjunta de todos os estudos clínicos controlados em dupla-ocultação de Fase II/III, com uma duração de pelo menos 3 meses, incluindo mais de 40.000 doentes, a incidência de fibrilhação auricular foi de 4,86% nos doentes tratados com ivabradina, comparativamente a 4,08% no grupo de controlo, correspondendo a um *risco relativo* de 1,26, 95% IC [1,15 – 1,39].

Para além das recomendações acima expostas, gostaríamos de realçar que o Resumo das Características do Medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) serão atualizados com as seguintes informações:

- A ivabradina está indicada apenas para o tratamento sintomático da angina de peito crónica estável, porque não tem benefícios nos eventos cardiovasculares (ex. enfarte do miocárdio e morte cardiovascular) em doentes com angina sintomática.
- Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de fibrilhação auricular e ser aconselhados a contactar o seu médico caso estes ocorram.
- Deve considerar-se a descontinuação da terapêutica ao fim de 3 meses, se se observar apenas uma resposta sintomática limitada e caso não se verifique uma redução clinicamente relevante da frequência cardíaca em repouso.

Apelo à notificação

Relembramos 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: 96 242 73 05; Telefone: 21 312 20 00; Fax: 21 312 20 91).

E-mail: farmacovigilancia.servier@pt.netgrs.com

Com os melhores cumprimentos.

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