



## **Comunicação Direta ao Profissional de Saúde**

### **Procoralan (cloridrato de ivabradina)**

#### **Nova contraindicação e recomendações para minimizar o risco de eventos cardiovasculares e bradicardia grave**

Prezado Médico,

A Servier gostaria de informá-lo sobre as novas recomendações no uso da ivabradina, afim de minimizar o risco de eventos cardiovasculares e bradicardia grave.

#### **Resumo das novas recomendações:**

- **No tratamento sintomático de pacientes com angina estável crônica, ivabradina só deve ser iniciada se a frequência cardíaca de repouso do paciente for maior ou igual a 70 batimentos por minuto (bpm).**
- **Ivabradina deve ser descontinuada se os sintomas de angina não melhorarem dentro de 3 meses.**
- **A utilização concomitante de ivabradina com verapamil ou diltiazem agora é contraindicada.**
- **Antes do início do tratamento ou quando se considera o aumento de dose, a frequência cardíaca deve ser monitorada frequentemente, incluindo medições de frequência cardíaca seriadas, ECG ou monitorização ambulatorial de 24 horas.**
- **O risco de desenvolvimento de fibrilação atrial é aumentado em pacientes tratados com a ivabradina. Recomenda-se monitoramento clínico regular para a ocorrência de fibrilação atrial. Se a fibrilação atrial se desenvolve durante o tratamento, o balanço de benefícios e riscos do tratamento continuado com ivabradina deve ser cuidadosamente reconsiderado.**



Os prescritores são lembrados que:

- No tratamento sintomático de pacientes com angina estável crônica, a ivabradina é indicado em adultos incapazes de tolerar ou com uma contraindicação para o uso de betabloqueadores, ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com uma dose ótima de betabloqueador.
- A dose inicial de ivabradina não deve exceder os 5 mg duas vezes ao dia.
- Se o paciente continua sintomático após três a quatro semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia, se a dose inicial for bem tolerada e se frequência cardíaca em repouso permanece acima de 60 bpm. O efeito de um aumento da dose sobre a frequência cardíaca deve ser cuidadosamente monitorado.
- A dose de manutenção de ivabradina não deve exceder 7,5 mg duas vezes ao dia.
- Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca diminuir abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm) em repouso, ou o paciente apresentar sintomas relacionados a bradicardia, a dose deve ser reduzida, incluindo a menor dose de 2,5 mg duas vezes ao dia. Após a redução da dose, a frequência cardíaca deve ser monitorada. O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca permanecer abaixo de 50 bpm ou se os sintomas de bradicardia persistirem apesar da redução da dose.

#### **Mais informações sobre a questão de segurança**

As recomendações acima foram feitas após a avaliação dos resultados do estudo SIGNIFY. Este estudo randomizado controlado por placebo foi realizado em 19.102 pacientes com doença arterial coronária sem insuficiência cardíaca clínica.

Os pacientes no grupo da ivabradina foram iniciados com uma dose mais elevada que a recomendada de 7,5 mg duas vezes ao dia (5 mg duas vezes ao dia, se com idade > 75 anos), que foi em seguida aumentada até um máximo de 10 mg duas vezes ao dia, que é uma dose mais elevada que a dose inicial recomendada de 5 mg e a dose máxima de 7,5 mg duas vezes ao dia.



O tratamento com ivabradina não demonstrou um efeito benéfico sobre o desfecho composto primário (PCE) de morte cardiovascular ou infarto não-fatal do miocárdio: risco relativo 1,08; IC 95% [0,96-1,20],  $p = 0,197$  (incidência anual de 3,03% vs 2,82 %). Além disso, em um subgrupo pré-especificado de pacientes com angina sintomática (Classe CCS II ou mais) ( $n = 12.049$ ), um pequeno aumento estatisticamente significativo no PCE foi observado com ivabradina: risco relativo de 1,18, IC 95% [1,03-1,35],  $p = 0,018$  (incidência anual de 3,37% contra 2,86%). Tendências semelhantes foram observadas com os componentes do PCE, com aumentos não estatisticamente significativas nos riscos de mortes cardiovasculares (risco relativo 1,16, 95% IC [0,97-1,40],  $p = 0,105$ , incidência anual de 1,76% vs. 1,51%) e infarto do miocárdio não-fatal (risco relativo 1,18; IC 95% [0,97-1,42],  $p = 0,092$ , incidência anual de 1,72% vs. 1,47%). Não houve excesso de mortes súbitas no grupo ivabradina, sugerindo nenhum efeito pró-arritmico ventricular de ivabradina. A dose superior a dose aprovada utilizada no estudo não explicou completamente esses achados.

Na população geral, houve uma incidência significativamente maior de bradicardia (sintomática e assintomática) com ivabradina do que com placebo (17,9% vs. 2,1%), com mais de 30% dos pacientes no grupo de ivabradina tendo a sua frequência cardíaca de repouso reduzida, em pelo menos uma ocasião, abaixo de 50 bpm. Verapamil, diltiazem ou fortes inibidores do CYP 3A4 foram recebidos por 7,1% dos pacientes durante o estudo.

No estudo SIGNIFY, fibrilação atrial foi observada em 5,3% dos pacientes tomando ivabradina em comparação com 3,8% no grupo do placebo. Numa análise conjunta de todos os ensaios clínicos controlados, duplo-cego, Fase II / III, com duração de pelo menos 3 meses, incluindo mais de 40.000 pacientes, a incidência de fibrilação atrial foi de 4,86% em pacientes tratados com ivabradina em comparação com 4,08% no grupo controle, o que corresponde a um risco relativo de 1,26, 95% IC [1,15-1,39].

Além das recomendações acima, gostaríamos de destacar que as informações do produto serão atualizadas com mais informações, incluindo as seguintes:

- A ivabradina é indicada apenas para o tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável, porque a ivabradina não tem benefícios sobre desfechos cardiovasculares (por exemplo, infarto do miocárdio ou morte cardiovascular) em pacientes com angina sintomática.
- Os pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da fibrilação atrial e serem aconselhados a contatar o seu médico se estes ocorrerem.



- A descontinuação do tratamento deve ser considerada se há apenas resposta sintomática limitada e nenhuma redução clinicamente relevante na frequência cardíaca de repouso dentro de 3 meses.

### **Importância dos relatos**

Como um lembrete, existe a necessidade de relatar quaisquer suspeitas de reações adversas através do e-mail [farmacovigilancia@br.netgrs.com](mailto:farmacovigilancia@br.netgrs.com).

### **Contato da empresa**

Para mais dados relativos a esta informação, por favor entrar em contato com o departamento de informação médica da SERVIER, através do 08007033431.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Simone Rebello", written over a horizontal line.

**Simone Rebello**

Gerente de Assuntos Regulatórios

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Christophe Sabathier", written over a horizontal line.

**Christophe Sabathier**

Diretor Geral Servier