

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### Procoralan/Corlantor (ivabradina clorhidrato): Nueva contraindicación y recomendaciones para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares y bradicardia severa

Madrid, 10 Diciembre 2014

Estimado profesional sanitario,

Los laboratorios Servier y Rovi, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle acerca de las nuevas recomendaciones en el uso de ivabradina para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares y bradicardia severa.

#### **Resumen de las nuevas recomendaciones:**

- **En el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho crónica estable, el tratamiento con ivabradina sólo debe iniciarse si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es  $\geq 70$  latidos por minuto (lpm).**
- **Si los síntomas de angina no mejoran pasados tres meses de tratamiento deberá suspenderse la administración de ivabradina.**
- **Se contraindica el uso concomitante de ivabradina con verapamilo y diltiazem.**
- **Antes de iniciar o ajustar el tratamiento, se debe monitorizar periódicamente la frecuencia cardiaca, incluyendo mediciones consecutivas de la misma, así como realización de electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.**
- **El riesgo de desarrollar fibrilación auricular es mayor en pacientes tratados con ivabradina. Se recomienda realizar monitorización clínica regular para la detección de esta arritmia. Si el paciente desarrollase fibrilación auricular durante el tratamiento, se deberá reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar administrando ivabradina.**

#### **Se recuerda a los profesionales sanitarios que:**

- **Ivabradina está indicada para el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en adultos que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con dosis óptimas de beta-bloqueante.**
- **La dosis de inicio de ivabradina no debe superar los 5 mg dos veces al día.**
- **Si el paciente sigue sintomático después de tres a cuatro semanas de tratamiento, la dosis puede incrementarse a 7,5 mg dos veces al día si la dosis inicial fue bien tolerada y la frecuencia cardiaca en reposo se mantiene por**

**encima de los 60 lpm. Al aumentar la dosis de ivabradina deberá monitorizarse cuidadosamente el efecto sobre la frecuencia cardíaca.**

- **La dosis de mantenimiento de ivabradina no debe superar los 7,5 mg dos veces al día.**
- **Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm en reposo, o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis debe reducirse progresivamente hasta alcanzar incluso la dosis más baja de 2,5 mg dos veces al día. Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada. El tratamiento debe suspenderse si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.**

### **Información adicional sobre seguridad:**

Las recomendaciones anteriores se han emitido una vez finalizada la evaluación de los resultados del estudio SIGNIFY. Este estudio randomizado y controlado con placebo fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad arterial coronaria y sin insuficiencia cardíaca clínica.

Los pacientes del grupo de ivabradina recibieron una dosis inicial de 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si edad > 75 años) que se aumentó hasta un máximo de 10 mg dos veces al día (siendo estas dosis mayores que las recomendadas, ya que la dosis inicial recomendada es 5 mg dos veces al día y la dosis máxima recomendada es 7,5 mg dos veces al día).

El tratamiento con ivabradina no demostró efectos beneficiosos sobre la variable principal compuesta por muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal: cociente de riesgo 1,08, 95% IC [0,96–1,20],  $p=0,197$  (incidencias anuales 3,03% vs 2,82%). Además, en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina sintomática (CCS Clase II o mayor) ( $n=12.049$ ), se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo, en la variable principal compuesta con ivabradina: cociente de riesgo 1,18, 95% CI [1,03–1,35],  $p=0,018$  (incidencias anuales de 3,37 % vs. 2,86 %). Se observaron tendencias similares en los criterios que componen la variable principal, con una diferencia no estadísticamente significativa en el riesgo de muerte cardiovascular (cociente de riesgo 1,16, 95% CI [0,97–1,40],  $p=0,105$ , incidencias anuales de 1,76% vs. 1,51%) y de infarto de miocardio no fatal (cociente de riesgo 1,18, 95% CI [0,97–1,42],  $p=0,092$ , incidencias anuales de 1,72% vs. 1,47%).

No se observó un mayor número de muertes súbitas en el grupo tratado con ivabradina, lo que sugiere que no existe un efecto proarrítmico ventricular de este medicamento. Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

En la población total, hubo un incidencia significativamente mayor de bradicardia (sintomática y asintomática) con ivabradina que con placebo (17,9 % vs. 2,1 %), con más de un 30% de los pacientes en el grupo ivabradina que tuvieron al menos una vez una frecuencia cardíaca en reposo inferior a 50 lpm. El 7,1% de los pacientes recibieron durante el estudio verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación

al 4,08% en el grupo control, que corresponde a un cociente de riesgo de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Adicionalmente a las recomendaciones anteriormente expuestas, deseamos informarle de que la información del producto se actualizará incluyendo los siguientes aspectos:

- Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (infarto de miocardio o muerte cardiovascular) en pacientes con angina sintomática.
- Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción clínicamente relevante de la frecuencia cardíaca en reposo pasados 3 meses.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Le recordamos que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa relacionada con el uso de ivabradina (Procoralan/Corlentor) al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico correspondiente, [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o bien a través del formulario electrónico disponible en <http://www.notificaram.es>. Adicionalmente, puede también notificarse a los laboratorios titulares que se indican a continuación.

### **Datos de contacto de la Compañía Farmacéutica:**

Para cualquier pregunta o información adicional sobre esta información, por favor contactar con:

#### **Laboratorios Servier S.L.**

Regina Ibáñez  
Responsable de Farmacovigilancia  
Avda. de los Madroños, 33. 28043 Madrid  
Tel. +34 91 716 14 41 / Fax: +34 91 300 32 49  
[regina.ibanez@es.netgrs.com](mailto:regina.ibanez@es.netgrs.com)

#### **Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.**

Carola Gómez de la Bárcena  
Responsable de Farmacovigilancia  
Calle Julián Camarillo, 35. 28037 Madrid  
Tel. +34 91 761 75 61 / Fax: + 34 91 244 44 21  
[farmacovigilancia@rovi.es](mailto:farmacovigilancia@rovi.es)

Muy atentamente,

Olivier Vilagines  
Director General  
Laboratorios Servier S.L.

Juan López-Belmonte  
Consejero Delegado  
Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A.