

Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

Procoralan/Corlentor (ivabradina): mientras son evaluados los resultados del ensayo clínico SIGNIFY, se recuerda a los profesionales sanitarios las condiciones de uso de ivabradina en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica con objeto de evitar la aparición de bradicardias potencialmente graves.

Madrid, 10 Junio 2014

Estimado profesional sanitario,

LaboratoirosServier desea informarle acerca de una información de seguridad importante en relación con Procoralan/Corlentor (ivabradina).

Los resultados preliminares del estudio SIGNIFY han mostrado un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento en el riesgo combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal con ivabradina en comparación con placebo, en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina sintomática, según criterios de la Canadian Cardiovascular Society (CCS), clase II o mayor.

Los datos iniciales de dicho estudio indican que los acontecimientos adversos de tipo cardiovascular podrían estar relacionados en la mayor parte de los casos, con una frecuencia cardíaca objetivo por debajo de los 60 latidos por minuto (LPM); sin embargo estos datos están siendo evaluados en profundidad para comprender totalmente sus implicaciones en el uso clínico de ivabradina.

Mientras tanto, y para evitar que los pacientes tratados con ivabradina puedan sufrir una bradicardia potencialmente grave, se recuerda lo siguiente a los profesionales sanitarios:

Resumen:

- **Los datos iniciales del estudio SIGNIFY indican que los acontecimientos adversos cardiovasculares pueden estar asociados en su mayoría con una frecuencia cardíaca objetivo por debajo de los 60 lpm. El tratamiento con ivabradina debe interrumpirse si la frecuencia cardíaca en reposo es demasiado baja o si persisten los síntomas de bradicardia.**
- **La dosis de iniciorecomendada es de 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe exceder los 7,5 mg dos veces al día.**
- **Si la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, se reducirá progresivamente la dosis hasta incluso los 2,5 mg dos veces al día.**
- **La dosis únicamente debe aumentarse a 7,5 mg dos veces al día después de tres a cuatro semanas de tratamiento si la respuesta terapéutica con 5 mg dos**

veces al día es insuficiente y si la dosis de 5 mg se tolera bien. El efecto de un aumento de dosis en la frecuencia cardíaca debe ser cuidadosamente controlado.

- Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem.
- Durante el tratamiento con ivabradina los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente ante la posible aparición de bradicardia en reposo o síntomas derivados de la misma. El tratamiento de los pacientes que actualmente están utilizando ivabradina debe ser revisado cuando se considere apropiado.

Además, se recuerda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Ivabradina está autorizada para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal.
- Ivabradina no es un tratamiento de primera línea, pero está indicado:
 - en adultos que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes.
 - o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante y cuya frecuencia cardíaca en reposo es >60 lpm.

Información adicional sobre los resultados preliminares del estudio SIGNIFY:

El estudio SIGNIFY se realizó en pacientes con enfermedad arterial coronaria sin insuficiencia cardíaca clínica. La posología utilizada fue mayor que la recomendada en la Ficha Técnica de ivabradina (dosis inicial de 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad es > 75 años) y una dosis de mantenimiento de hasta 10 mg dos veces al día).

En el total de pacientes aleatorizados ($n=19.102$), ivabradina no afectó significativamente a la variable compuesta principal de valoración (muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal): razón de riesgos instantáneos (hazard ratio: HR) 1,08, 95% CI [0,96–1,20], $p=0,197$ (incidencias anuales de 3,03% vs. 2,82%). Se observaron resultados similares en muerte cardiovascular (HR 1,10, 95% CI [0,94–1,28], $p=0,249$, (incidencias anuales de 1,49% vs. 1,36%) e infarto de miocardio no fatal (HR 1,04, 95% CI [0,90–1,21], $p=0,602$, incidencias anuales de 1,63% vs. 1,56%). No se observó un exceso de muertes repentinas lo que sugiere que no existe un efecto proarrítmico ventricular de ivabradina.

En el sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina sintomática (CCS Clase II o mayor) ($n=12.049$), se observó un aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta principal de valoración: HR 1,18, 95% CI [1,03–1,35], $p=0,018$ (incidencias anuales de 3,37 % vs. 2,86 %). Se observaron tendencias similares con los componentes de la variable compuesta principal de valoración, con una diferencia estadísticamente no-significativa entre los grupos de tratamiento en el riesgo de muerte cardiovascular (HR 1,16, 95% CI [0,97–1,40], $p=0,105$, incidencias anuales de 1,76% vs. 1,51%) e infarto de miocardio no fatal (HR 1,18, 95% CI [0,97–1,42], $p=0,092$, incidencias anuales de 1,72% vs. 1,47%).

En este estudio, la incidencia de bradicardia (sintomática y asintomática) fue mayor para ivabradina: 17,9 % vs. 2,1 % en el grupo placebo, 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 análisis inicial indica que los acontecimientos adversos cardiovasculares pueden estar asociados con una frecuencia cardíaca objetivo por debajo de 60 lpm; sin embargo los resultados del estudio están siendo evaluados en profundidad para comprender totalmente sus implicaciones en el uso clínico de ivabradina.

Ivabradina está también indicada en la insuficiencia cardíaca crónica de clase NYHA II-IV con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca en reposo es \geq 75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera.

Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las precauciones pertinentes en la Ficha Técnica del producto para esta indicación, especialmente en relación con la frecuencia cardíaca del paciente.

El contenido de esta comunicación ha sido acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS),

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 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

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

Muy atentamente,

Olivier Vilagines
Director General
Laboratorios Servier S.L.

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