



MINISTERIO DE SALUD
REPÚBLICA DE COSTA RICA

DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



ALERTA DE SEGURIDAD 08-14
17 de diciembre del 2014

RESTRICCIONES DE USO PARA REDUCIR RIESGO DE PROBLEMAS CARDIACOS CON EL USO DE IVABRADINA

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nuevas restricciones de uso de los medicamentos que contienen ivabradina como principio activo dentro de sus formulaciones.

La ivabradina es un principio activo indicado en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y se indica en adultos que presentan intolerancia o una 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 cardiaca es >60 latidos por minuto, en tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica, en insuficiencia cardiaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica en pacientes con ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es ≥ 75 latidos por minuto, 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.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) completó la revisión de nueva información de seguridad y realizó recomendaciones dirigidas a reducir problemas cardíacos incluyendo ataque cardíaco y bradicardia en pacientes a los que se les ha prescrito dicho medicamento como tratamiento para angina.

Las recomendaciones se basan en la revisión de los datos finales del estudio SIGNIFY, (estudio aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria estable sin afectación de la función ventricular, seguidos con un máximo de 18 meses; la dosis inicial utilizada fue de 7,5 mg dos veces al día, pudiendo alcanzarse los 10 mg dos veces al día), el cual mostró que en un subgrupo de pacientes con angina sintomática hubo un pequeño aumento pero significativo en el riesgo combinado de muerte cardiovascular o ataque al corazón no fatal con ivabradina en comparación con placebo (3,4% vs 2,9% las tasas de incidencia anuales). Los datos también indican un mayor riesgo de bradicardia con ivabradina en comparación con el placebo (17,9% frente a 2,1%).

También fueron evaluados datos adicionales sobre seguridad y eficacia que mostraron un riesgo de fibrilación auricular aumentado en los pacientes tratados con ivabradina en comparación con el grupo control (4,9% vs 4,1%). En el estudio SIGNIFY, la fibrilación auricular se observó en el 5,3% de los pacientes que toman ivabradina en comparación con 3,8% en el grupo placebo.



MINISTERIO DE SALUD
REPÚBLICA DE COSTA RICA

DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



Los pacientes del estudio iniciaron con una dosis superior a la recomendada y recibieron hasta 10 mg dos veces al día, la cual es mayor que la dosis diaria máxima actualmente autorizado (7,5 mg dos veces al día). La EMA considera que la dosis más alta utilizada en el estudio no explica por completo los hallazgos. Sin embargo ha reiterado que la dosis inicial para la angina de pecho no debe exceder de 5 mg dos veces al día y que la dosis máxima no debe exceder de 7,5 mg dos veces al día.

El balance beneficio-riesgo de ivabradina sigue siendo favorable para las indicaciones autorizadas, sin embargo debido al pequeño, pero significativo aumento del riesgo combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca observado en pacientes con angina sintomática en el estudio SIGNIFY, se han emitido recomendaciones para reducir este riesgo.

Ante esta nueva información de seguridad, el Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud recomienda a los profesionales de la salud lo siguiente:

- Los datos provenientes del estudio SIGNIFY no demostraron un efecto beneficioso de ivabradina sobre la respuesta cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca clínica. Su uso es sólo beneficioso para el tratamiento sintomático en los pacientes con angina de pecho estable crónica que no pueden ser tratados con beta-bloqueadores o en combinación con estos en caso de que su enfermedad no se controle únicamente con ellos.
- En el tratamiento sintomático de pacientes con angina crónica estable, la ivabradina sólo debe iniciarse si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es superior o igual a 70 latidos por minuto.
- La dosis inicial de Ivabradina no debe exceder de 5 mg dos veces al día y la dosis de mantenimiento no debe exceder de 7,5 mg dos veces al día.
- Debe suspenderse el medicamento si los síntomas de la angina de pecho no mejoran después de 3 meses de tratamiento. Además, la interrupción se debe considerar si la mejoría en la sintomatología es limitada y si no hay reducción clínicamente significativa en la frecuencia cardiaca en reposo dentro de los 3 meses.
- El uso concomitante de ivabradina con verapamilo o diltiazem está contraindicado.
- Se recomienda monitorear la frecuencia cardiaca antes del inicio de tratamiento y después de un aumento o disminución de la dosis por medio de las mediciones de frecuencia cardiaca seriadas, ECG, o monitoreo ambulatorio de 24 horas.
- El riesgo de desarrollar fibrilación auricular aumenta en los pacientes tratados con ivabradina. Se recomienda la monitorización regular de la aparición de fibrilación auricular. Si la fibrilación auricular se desarrolla durante el



MINISTERIO DE SALUD
REPÚBLICA DE COSTA RICA

DIRECCIÓN DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO

CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



tratamiento, el balance beneficio-riesgo del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderado.

- Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis debe ser disminuida (la dosis más baja es de 2,5 mg dos veces al día). Si, a pesar de la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 latidos por minuto o persisten los síntomas de bradicardia, el tratamiento debe ser interrumpido.

Los medicamentos que contienen ivabradina como principio activo y que se encuentran registrados en el Ministerio de Salud son los siguientes:

Nombre	Registro Sanitario
PROCORALAN 5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA	4116-HC-4675
PROCORALAN 7.5 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA	4116-HC-4673

Finalmente, se recuerda la **importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa con los medicamentos que contienen ivabradina como principio activo o con cualquier otro medicamento, mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital <http://www.ministeriodesalud.go.cr>), al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, calle 16, avenida 6 y 8, edificio Norte, 4° piso, Tel/Fax: 2257 2090.

Dra. Guiselle Rodríguez Hernández
Directora Regulación de Productos de Interés Sanitario

