

PROCORALAN[®]
cloridrato de ivabradina
5 mg e 7,5 mg

COMPRIMIDO REVESTIDO

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

PROCORALAN®

cloridrato de ivabradina 5,0 e 7,5 mg

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 5,0 mg contém:

cloridrato de ivabradina 5,39mg

correspondente a 5,0 mg de ivabradina

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Cada comprimido revestido de 7,5mg contém:

cloridrato de ivabradina 8,085mg

correspondente a 7,5 mg de ivabradina

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, maltodextrina, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, glicerol, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

PROCORALAN® é indicado:

a) Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável.

Ivabradina é indicada no tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável na doença arterial coronariana de adultos com ritmo sinusal normal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm. Ivabradina é indicada:

- em adultos intolerantes ou que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores.

- ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores.

b) Tratamento da insuficiência cardíaca crônica

A ivabradina é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA classe II à IV (Classificação Funcional da Associação de Cardiologia de Nova York) nos pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, em combinação com terapia padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados, reduzindo sintomas, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência cardíaca e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

A eficácia antianginosa e anti-isquêmica da ivabradina foi avaliada em cinco estudos randomizados duplo-cego (três versus placebo, um versus atenolol e um versus anlodipino). Estes estudos incluíram um total de 4.111 pacientes portadores de angina pectoris crônica estável, sendo que 2617 pacientes receberam a ivabradina.

Ivabradina 5mg duas vezes ao dia demonstrou ser efetiva nos parâmetros de teste de exercício dentro de 3 a 4 semanas de tratamento. A eficácia foi confirmada na dose de 7,5 mg duas vezes ao dia. Em particular, o benefício adicional em comparação a 5 mg duas vezes ao dia foi estabelecido em um estudo controlado-referência, versus atenolol: duração total do exercício no vale aumentou em cerca de 1 minuto após um mês de tratamento com 5 mg duas vezes ao dia e ainda melhorou em quase 25 segundos após um período adicional de 3 meses com titulação forçada para 7,5 mg duas vezes ao dia. Neste estudo, os benefícios antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina foram confirmados em pacientes com 65 anos ou mais. A eficácia das doses de 5mg e 7,5 mg duas vezes ao dia foram consistentes em todos os estudos de parâmetros de teste de exercício (duração total do exercício, tempo para angina limitante, tempo para aparecimento de angina e tempo para depressão de 1mm do segmento ST) e foi associado a uma diminuição de cerca de 70% na taxa de crises de angina. O regime de administração de ivabradina duas vezes ao dia assegurou uma eficácia uniforme durante 24 horas.

Em um estudo randomizado placebo controlado envolvendo 889 pacientes, a ivabradina administrada em pacientes já fazendo uso de atenolol 50mg uma vez ao dia, mostrou eficácia adicional em todos os parâmetros dos testes de tolerância ao exercício (EET) no vale da atividade do medicamento (12h após administração oral).

Em um estudo randomizado placebo controlado envolvendo 725 pacientes, a ivabradina não demonstrou eficácia adicional quando administrada em pacientes já fazendo uso de anlodipino 10 mg uma vez ao dia no vale da atividade do medicamento (12h após administração oral) enquanto que uma eficácia adicional foi demonstrada no pico (3-4 horas após administração oral).

Em um estudo randomizado placebo controlado envolvendo 1277 pacientes, a ivabradina demonstrou uma eficácia adicional estatisticamente significativa na resposta ao tratamento (definida como uma diminuição de pelo menos 3 crises de angina por semana e / ou um aumento no tempo para depressão de 1 mm do segmento ST de pelo menos 60 s durante os testes de tolerância ao exercício (TTE)) em paciente que já utilizavam anlodipino 5 mg uma vez ao dia ou nifedipino GITS 30 mg uma vez ao dia na atividade do fármaco (12 horas após a ingestão oral de ivabradina) ao longo de um período de tratamento de 6 semanas (risco relativo = 1.3, IC 95% [1.0-1.7]; p = 0.012). A ivabradina não mostrou eficácia adicional nos parâmetros secundários do teste de tolerância ao exercício (ETT) na base da atividade do fármaco, enquanto que uma eficácia adicional foi mostrada no pico (3-4 horas após a ingestão oral de ivabradina).

A eficácia da ivabradina manteve-se plenamente ao longo dos 3 ou 4 meses do período de tratamento nos estudos de eficácia. Não houve nenhuma evidência de tolerância farmacológica (perda da eficácia) durante o tratamento e nem de fenômenos rebotes após a interrupção abrupta do tratamento. Os efeitos antianginosos e anti-isquêmicos da ivabradina foram associados a reduções dose-dependentes da frequência cardíaca e com uma diminuição significativa do produto frequência pressão (frequência cardíaca x pressão arterial sistólica) em repouso e durante o exercício. Os efeitos na pressão arterial e na resistência vascular periférica foram menores e clinicamente não significativos.

A redução sustentada da frequência cardíaca foi demonstrada em pacientes tratados com ivabradina por pelo menos um ano (n = 713). Nenhuma influência sobre o metabolismo glicídico ou lipídico foi observada.

A eficácia antianginosa e anti-isquêmica da ivabradina foi preservada em pacientes diabéticos (n=457), com um perfil de segurança semelhante à população geral.

Um grande estudo, BEAUTIFUL, foi conduzido em 10.917 pacientes com doença arterial coronariana e disfunção ventricular esquerda (FEVE <40%), já tratados com terapêutica considerada ótima em que 86,9% dos pacientes que recebiam betabloqueadores. O principal critério de eficácia foi a composição de morte cardiovascular, hospitalização por infarto agudo do miocárdio ou hospitalização por aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca. O estudo demonstrou não haver diferença na frequência de desfecho primário composto no grupo ivabradina em comparação ao grupo placebo (risco relativo ivabradina: placebo 1,00, p = 0,945).

Em um subgrupo post-hoc de pacientes com angina sintomática na randomização (n=1507), nenhum sinal de segurança foi identificado em relação à morte cardiovascular, hospitalização por infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca (ivabradina 12% versus placebo 15.5%, p=0,05).

Um grande estudo, SIGNIFY, foi realizado com 19102 pacientes com doença arterial coronariana e sem insuficiência cardíaca clínica (FEVE > 40%), associada à terapia otimizada. Um esquema terapêutico maior do que a posologia aprovada foi utilizada (dose inicial 7,5mg duas vezes ao dia (5mg duas vezes ao dia, se idade ≥ 75 anos) e titulação até 10mg duas vezes ao dia). O principal critério de eficácia foi o composto de morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal. O estudo não demonstrou diferença na taxa do principal critério de eficácia (PCE) no grupo da ivabradina em comparação ao grupo placebo (risco relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Bradicardia foi reportada por 17,9% dos pacientes no grupo da ivabradina (2,1% no grupo placebo). Verapamil, diltiazem ou inibidores fortes da CYP3A4 foram recebidos por 7,1% dos pacientes durante o estudo.

Um pequeno aumento estatisticamente significativo do PCE foi observado em um subgrupo pré-específico de pacientes com angina em CCS classe II ou superior na linha de base (n=12049) (taxas anuais 3,4% versus 2,9 %, risco relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), mas não no subgrupo da população geral dos pacientes com angina em CCS classe ≥I (n=14286) (risco relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). A dose maior que aprovada utilizada no estudo não explica completamente estes resultados.

O estudo SHIFT foi um grande estudo multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego placebo controlado, conduzido em 6505 pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica estável (com duração ≥ 4 semanas:), classe NYHA II a IV, com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (FEVE ≤ 35%) e uma frequência cardíaca de repouso ≥ 70 bpm.

Os pacientes receberam o tratamento padrão, incluindo betabloqueadores (89%), inibidores da ECA e / ou antagonistas da angiotensina II (91%), diuréticos (83%), e antagonistas da aldosterona (60%). No grupo de ivabradina, 67% dos pacientes foram tratados com 7,5 mg duas vezes ao dia. O tempo de acompanhamento médio foi de 22,9 meses. O tratamento com ivabradina foi associado com uma redução média da frequência cardíaca de 15 bpm a partir do valor base de 80 bpm. A diferença de frequência cardíaca entre ivabradina e placebo foi de 10,8 bpm aos 28 dias, 9,1 bpm aos 12 meses e de 8,3 bpm aos 24 meses.

O estudo demonstrou uma redução clinicamente e estatisticamente significativa do risco relativo de 18% na taxa de desfecho primário composto de mortalidade cardiovascular e hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) evidente dentro de 3 meses do início do tratamento. A redução do risco absoluto foi de 4,2%. Os resultados no desfecho primário são motivados principalmente pelos desfechos da insuficiência cardíaca, hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto de 4,7%) e mortes por insuficiência cardíaca (redução do risco absoluto de 1,1%).

Efeito do tratamento no desfecho primário composto, seus componentes e desfechos secundários.

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N = 3264) n (%)	Risco Relativo [95% IC]	Valor de p
Composição dos desfechos primários	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75;0.90]	<0.0001
Componentes da composição:				
- Morte cardiovascular	449 (13.85)	491 (15.04)	0.91 [0.80;1.03]	0.128
- Hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca	514 (15.86)	672 (20.59)	0.74 [0.66;0.83]	<0.0001
Outros desfechos secundários:				
- Mortes por todas as causas	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80;1.02]	0.092
- Morte por insuficiência cardíaca	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58;0.94]	0.014
- Hospitalização por qualquer causa	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82;0.96]	0.003
-Hospitalização por razões cardiovasculares	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78;0.92]	0.0002

A redução no desfecho primário foi observada de forma consistente, independentemente de gênero, classe NYHA, etiologia da insuficiência cardíaca isquêmica ou não isquêmica e do histórico de diabetes ou hipertensão.

No subgrupo de pacientes com frequência cardíaca ≥ 75 bpm (n = 4150), uma maior redução foi observada no desfecho primário composto de 24% (risco relativo: 0,76, IC 95% [0,68; 0,85] - p <0,0001) e para outros

desfechos secundários, incluindo morte por todas as causas (risco relativo: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - $p = 0,0109$) e morte cardiovascular (risco relativo: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] - $p = 0,0166$). Neste subgrupo de pacientes, o perfil de segurança da ivabradina está em linha com a da população em geral.

Um efeito significativo foi observado no desfecho primário composto para a generalidade de pacientes recebendo terapia de betabloqueadores (risco relativo: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]). No subgrupo de pacientes com frequência cardíaca ≥ 75 bpm e na dose alvo recomendada de betabloqueador, nenhum benefício estatisticamente significativo foi observado no desfecho primário composto (risco relativo: 0,97, IC 95% [0,74; 1,28]) e outros desfechos secundários, incluindo hospitalização por agravamento da insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) ou morte por insuficiência cardíaca (risco relativo: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Houve uma melhora significativa na classe NYHA nos últimos valores registrados, 887 (28%) dos pacientes tratados com ivabradina apresentaram melhora contra 776 (24%) dos pacientes tratados com placebo ($p = 0,001$).

Em um estudo randomizado e controlado por placebo com 97 pacientes, os dados coletados durante investigações oftalmológicas específicas, com o objetivo de documentar a função dos sistemas de cones e bastonetes e a via visual ascendente (ou seja, eletroretinograma, campos visuais estático e cinético, visão de cores, acuidade visual), em pacientes tratados com ivabradina para angina pectoris estável crônica ao longo de 3 anos, não demonstraram qualquer toxicidade retiniana.

População pediátrica

Um estudo randomizado, duplo cego e controlado com placebo foi realizado em 116 pacientes pediátricos (17 pacientes [6-12 meses], 36 [1-3 anos] e 63 [3-18 anos]) com insuficiência cardíaca crônica (CHF) e cardiomiopatia dilatada (DCM) em cima do histórico de tratamento otimizado. 74 pacientes receberam ivabradina (proporção 2:1).

A dose inicial foi de 0,02 mg / kg duas vezes ao dia em subgrupos de idade 6-12 meses, 0,05 mg / kg duas vezes ao dia no subgrupo 1-3 anos e 3-18 anos <40 kg e 2,5 mg duas vezes ao dia no subgrupo 3 -18 anos e ≥ 40 kg. A dose foi adaptada de acordo com a resposta terapêutica com doses máximas duas vezes ao dia de 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg e 15 mg, respectivamente. Neste estudo, a ivabradina foi administrada como formulação oral líquida ou comprimido, duas vezes ao dia. A ausência de diferença farmacocinética entre as 2 formulações foi mostrada em um estudo aberto randomizado de dois períodos em 24 voluntários adultos saudáveis.

Uma redução de 20% da frequência cardíaca, sem bradicardia, foi alcançada em 69,9% dos pacientes no grupo ivabradina versus 12,2% no grupo placebo durante o período de titulação de 2 a 8 semanas (relação de probabilidade: $E = 17,24$, IC 95% [5,91;50,30]).

As doses médias de ivabradina que permitiram alcançar uma redução da frequência cardíaca de reserva (HRR) 20% foram $0,13 \pm 0,04$ mg/kg duas vezes ao dia, $0,10 \pm 0,04$ mg/kg duas vezes ao dia e $4,1 \pm 2,2$ mg duas vezes ao dia nos subgrupos de idade 1-3 anos, 3-18 anos <40 kg e 3-18 anos ≥ 40 kg, respectivamente.

A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) média aumentou de 31,8% para 45,3% em M012 no grupo ivabradina versus 35,4% para 42,3% no grupo placebo. Houve uma melhora na classe da NYHA em 37,7% dos pacientes com ivabradina versus 25,0% no grupo placebo. Essas melhorias não foram estatisticamente significativas.

O perfil de segurança, ao longo de um ano, foi semelhante ao descrito em pacientes adultos com ICC.

Os efeitos a longo prazo da ivabradina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral, bem como a eficácia a longo prazo da terapia com ivabradina na infância para reduzir a morbidade cardiovascular e mortalidade, não foram estudados.

Referências Bibliográficas: Fox K et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16. Tardif JC et al. Efficacy of ivabradina, a new selective I_f inhibitor compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European Heart Journal* (2005) 26, 2529-2536. Ruzyllo W et al. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. *Drugs* 2007; 67 (3): 393-405. Bescós L et al. Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina. *Cardiology* 2007; 108: 387-396. Swedberg K. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Published online em www.thelancet.com, August 29th, 2010. Avaliação da eficácia anti-anginosa e segurança da administração oral de ivabradina em comparação com placebo sobre uma terapia base com um antagonista de cálcio (amlodipina

ou nifedipina) em pacientes com angina pectoris estável (CL3-16257-068). Determinação da dose eficaz e segura de ivabradina em pacientes pediátricos de 6 meses a 18 anos de idade incompletos, que apresentam cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca crônica sintomática (CL2-16257-090).

Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram nenhum efeito da ivabradina sobre a fertilidade de ratos de ambos os sexos. Quando as fêmeas grávidas foram tratadas durante a organogênese com exposições próximas às doses terapêuticas, observou-se uma maior incidência de fetos com defeitos cardíacos no rato e um pequeno número de fetos com ectrodactilia no coelho.

Nos cães tratados pela ivabradina (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/dia) por um ano, alterações reversíveis da função retiniana foram observadas, mas não foram associadas a qualquer dano nas estruturas oculares. Estes dados são consistentes com o efeito farmacológico da ivabradina relacionado com sua interação com a corrente I_h ativada por hiperpolarização na retina, que partilha extensa homologia com a corrente marca-passo cardíaca I_f .

Outros estudos de longo prazo com doses repetidas e de carcinogenicidade revelaram nenhuma alteração clinicamente relevante.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: terapia cardíaca, outras preparações cardíacas, código ATC: C01EB17.

Mecanismo de ação:

A ivabradina é um puro agente redutor da frequência cardíaca, agindo através da inibição seletiva e específica da corrente marca-passo I_f que controla a despolarização diastólica espontânea no nódulo sinusal e regula a frequência cardíaca. Os efeitos cardíacos são específicos do nódulo sinusal sem efeito nos tempos de condução intra-atrial, atrioventricular ou intraventricular, nem sobre a contratilidade miocárdica ou sobre a repolarização ventricular.

A ivabradina pode também interagir com a corrente retiniana I_h que se assemelha à corrente cardíaca I_f . Ela participa na resolução temporal do sistema visual, reduzindo a resposta da retina a estímulos de luz brilhante. Em circunstâncias desencadeantes (por exemplo, alterações repentinas da luminosidade), a inibição parcial da corrente I_h pela ivabradina justifica os fenômenos luminosos que podem ser ocasionalmente apresentados pelos pacientes. Os fenômenos luminosos (fosfenos) são descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual (ver item 9. Reações Adversas).

Efeitos farmacodinâmicos:

A principal propriedade farmacodinâmica da ivabradina no homem é uma redução dose-dependente específica na frequência cardíaca. A análise da redução da frequência cardíaca com doses até 20 mg duas vezes ao dia, indica uma tendência para um efeito platô que é consistente com um risco reduzido de bradicardia grave abaixo de 40 bpm (ver item 9. Reações Adversas).

Nas doses usualmente recomendadas, a redução da frequência cardíaca é de aproximadamente 10 bpm em repouso e durante o exercício. Isso leva a uma redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio. A ivabradina não influencia a condução intracardíaca, a contratilidade (sem efeito inotrópico negativo) ou a repolarização ventricular:

- nos estudos clínicos de eletrofisiologia, a ivabradina não teve efeito nos tempos de condução atrioventricular ou intraventricular ou sobre os intervalos QT corrigidos;
- em pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda - FEVE entre 30 e 45 %), a ivabradina não apresentou qualquer influência deletéria sobre a FEVE.

Propriedades farmacocinéticas:

Em condições fisiológicas, a ivabradina é rapidamente liberada dos comprimidos e é altamente solúvel em água (>10 mg/ml). A ivabradina é apresentada sob a forma do enantiômero S sem bioconversão demonstrada *in vivo*. O derivado N-demetilado da ivabradina foi identificado como o principal metabólito ativo em humanos.

Absorção e biodisponibilidade

A absorção da ivabradina é rápida e quase completamente absorvida após administração oral, com um pico de concentração plasmática alcançado em cerca de 1 hora em condição de jejum. A biodisponibilidade absoluta

dos comprimidos revestidos é de cerca de 40%, devido ao efeito de primeira passagem no intestino e no fígado.

Os alimentos retardam a absorção em cerca de 1 hora e aumentam a exposição plasmática de 20 a 30 %. A ingestão dos comprimidos durante as refeições é recomendada a fim de diminuir a variabilidade intra-individual à exposição plasmática (ver item 8).

Distribuição

A ligação da ivabradina às proteínas plasmáticas é de cerca de 70 % e o volume de distribuição no estado de equilíbrio é próximo de 100 L nos pacientes. A concentração plasmática máxima após administração crônica da dose recomendada de 5 mg duas vezes ao dia é de 22 ng/ml (CV = 29 %). No estado de equilíbrio, a concentração plasmática média é de 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformação

A ivabradina é extensamente metabolizada pelo intestino e pelo fígado, através de um processo oxidativo que envolve exclusivamente o citocromo P 450 3A4 (CYP3A4). O principal metabólito ativo é o derivado N-demetilado (S18982), com uma exposição de cerca de 40 % do composto original. O metabolismo desse metabólito ativo também envolve o CYP3A4. A ivabradina tem baixa afinidade pelo CYP3A4, não mostra indução ou inibição clinicamente relevante do CYP3A4 e, portanto, não é provável que modifique o metabolismo ou as concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4. Inversamente, potentes inibidores e indutores podem afetar substancialmente as concentrações plasmáticas de ivabradina (ver item 6. Interações Medicamentosas).

Eliminação

A ivabradina é eliminada com uma meia-vida plasmática principal de 2 horas (70-75 % da ASC) e uma meia-vida efetiva de 11 horas. O clearance total é de cerca de 400 ml/min e o clearance renal é de cerca de 70 mL/min. A excreção dos metabólitos ocorre a uma extensão semelhante, através das fezes e urina. Cerca de 4 % da dose oral é excretada sob a forma inalterada na urina.

Linearidade / Não Linearidade

A cinética da ivabradina é linear para as doses orais compreendidas entre 0,5 e 24 mg.

Farmacocinética em populações especiais:

Idosos:

Nenhuma diferença farmacocinética (ASC e Cmax) foi observada entre os pacientes idosos (≥ 65 anos) ou muito idosos (≥ 75 anos) e a população em geral (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Disfunção renal:

O impacto da insuficiência renal (clearance da creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre a farmacocinética da ivabradina é mínimo, em relação com a reduzida contribuição do clearance renal (cerca de 20 %) na eliminação total da ivabradina e de seu principal metabólito S18982 (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Disfunção hepática:

Nos pacientes com disfunção hepática leve (escore de Child-Pugh até 7), a ASC não ligada da ivabradina e do principal metabólito ativo foram cerca de 20% superiores aos de indivíduos com função hepática normal. Os dados são insuficientes para tirar conclusões em pacientes com disfunção hepática moderada. Não existem dados disponíveis em pacientes com disfunção hepática grave (ver itens 4. Contraindicações e 8. Posologia e Modo de Usar).

Pacientes pediátricos:

Na população pediátrica, o perfil farmacocinético da ivabradina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica de 6 meses a menores de 18 anos é semelhante à farmacocinética descrita em adultos, quando é aplicado um esquema de titulação baseado em idade e peso.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD):

A análise da relação FC/FD mostrou que a frequência cardíaca diminui quase linearmente com o aumento das concentrações plasmáticas da ivabradina e do S18982 para doses até 15 a 20 mg duas vezes ao dia. Em doses mais elevadas, a diminuição da frequência cardíaca deixa de ser proporcional às concentrações plasmáticas da ivabradina e tende a atingir um platô. Exposições elevadas à ivabradina que podem ocorrer quando a

ivabradina é administrada em associação com inibidores potentes da CYP3A4 podem resultar em uma diminuição excessiva da frequência cardíaca, embora este risco seja reduzido com inibidores moderados do CYP3A4 (ver itens 4. Contraindicações, 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas). A relação FC/FD de ivabradina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica pediátrica de 6 meses a menores de 18 anos é semelhante à relação FC/FD descrita em adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROCORALAN® é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à ivabradina ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto antes do tratamento;
- Choque cardiogênico;
- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão grave (<90/50 mmHg);
- Insuficiência hepática grave;
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio sino-atrial;
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável;
- Pacientes dependentes de marca-passo (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo marca-passo);
- Angina instável;
- Bloqueio átrio-ventricular de 3º grau;
- Associação com potentes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona (ver itens 3. Características Farmacológicas e 6. Interações Medicamentosas);
- Associação com verapamil ou diltiazem que são inibidores moderados do CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca (ver item 6. Interações Medicamentosas);
- Gravidez, lactação e mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos adequados (ver item 5. Advertências e precauções).

Categoria X: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PRECAUÇÕES ESPECIAIS:

Ausência de benefício nos desfechos clínicos em pacientes com angina pectoris crônica estável sintomática. Ivabradina é indicada apenas para o tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável uma vez que a ivabradina não apresenta benefícios nos desfechos cardiovasculares (ex. infarto do miocárdio ou morte cardiovascular) (ver item 3- Características farmacológicas).

Medições da frequência cardíaca

Uma vez que a frequência cardíaca pode flutuar consideravelmente com o passar do tempo, a medição seriada da frequência cardíaca, ECG ou monitoramento ambulatorial de 24h devem ser considerados na determinação da frequência cardíaca em repouso antes de iniciar o tratamento com ivabradina ou em pacientes em tratamento com a ivabradina onde a titulação é considerada. Isto também se aplica a pacientes com frequência cardíaca baixa, em particular quando a frequência cardíaca tem um decréscimo para abaixo de 50bpm, ou após a redução da dose (ver item 8-Posologia).

Arritmias cardíacas

A ivabradina não é eficaz no tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas e provavelmente perde sua eficácia quando ocorre uma taquiarritmia (ex: taquicardia ventricular ou supraventricular). Portanto, a ivabradina não é recomendada em pacientes com fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas que interferem no funcionamento do nódulo sinusal.

Em pacientes tratados com ivabradina o risco de desenvolvimento de fibrilação atrial é aumentado (ver item 9. Reações Adversas). Fibrilação atrial tem sido mais comum em pacientes que fazem uso concomitante de amiodarona ou potentes antiarrítmicos classe I.

Recomenda-se a monitorização clínica regular dos pacientes tratados com ivabradina para ocorrência da fibrilação atrial (persistente ou paroxística), que deve também incluir monitorização por ECG se clinicamente indicado (por exemplo, em casos de angina exacerbada, palpitações e pulso irregular).

Pacientes devem ser informados dos sinais e sintomas da fibrilação atrial e dever ser advertidos a entrar em contato com o médico caso estes sintomas ocorram.

Se a fibrilação atrial se desenvolver durante o tratamento, o balanço do risco/benefício do tratamento continuado com a ivabradina deve ser cuidadosamente reconsiderado.

Pacientes insuficientes cardíacos crônicos com defeitos na condução intraventricular (bloqueio do ramo esquerdo, bloqueio do ramo direito) e com dissincronia ventricular devem ser cuidadosamente monitorados.

Uso em pacientes com um bloqueio átrio-ventricular de 2º grau

A ivabradina não é recomendada em pacientes com bloqueio átrio-ventricular de 2º grau.

Uso em pacientes que apresentam baixa frequência cardíaca

A ivabradina não deve ser iniciada em pacientes que possuem frequência cardíaca em repouso inferior a 70 bpm antes do início do tratamento (ver item 4. Contraindicações)

Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente para menos de 50 bpm ou se o paciente apresentar sintomas relacionados à bradicardia, tais como, tonturas, fadiga ou hipotensão, a dose deverá ser titulada para baixo ou o tratamento descontinuado se a frequência cardíaca abaixo de 50 bpm ou os sintomas de bradicardia persistirem (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Associação com os bloqueadores dos canais de cálcio

A utilização concomitante da ivabradina com os bloqueadores dos canais do cálcio que reduzem a frequência cardíaca, tais como verapamil ou diltiazem é contraindicada (ver itens 4. Contraindicações e 6. Interações Medicamentosas). Nenhuma questão de segurança foi levantada com a associação da ivabradina com nitratos e bloqueadores dos canais do cálcio diidropiridínicos, tal como o anlodipino. A eficácia adicional da ivabradina em associação com os bloqueadores dos canais do cálcio diidropiridínicos não foi estabelecida (ver item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência cardíaca crônica

Insuficiência cardíaca deve ser estável antes de se considerar o tratamento com ivabradina. Ivabradina deve ser usada com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca com classificação funcional NYHA IV, devido à quantidade limitada de dados nesta população.

Acidente vascular cerebral (AVC)

O uso da ivabradina não é recomendado imediatamente após um AVC uma vez que não existem dados disponíveis nessa situação.

Função visual

A ivabradina influencia a função da retina. Não existe evidência de um efeito tóxico do tratamento a longo prazo com ivabradina na retina (ver item 3. Características farmacológicas). A interrupção do tratamento deve ser considerada se ocorrer alguma deterioração inesperada da função visual. Recomenda-se precaução em pacientes com retinite pigmentosa.

PRECAUÇÕES DE USO:

Pacientes com hipotensão

Os dados disponíveis são limitados em pacientes com hipotensão leve a moderada, portanto, a ivabradina deve ser utilizada com cautela nestes pacientes. A ivabradina é contraindicada nos pacientes com hipotensão grave (pressão arterial < 90/50 mmHg) (ver item 4. Contraindicações).

Fibrilação atrial - Arritmias cardíacas

Não existe evidência de risco de bradicardia (excessiva) no retorno do ritmo sinusal quando a cardioversão farmacológica é iniciada em pacientes tratados com ivabradina. Entretanto, em razão da ausência de dados extensos, a cardioversão elétrica não urgente, deve ser considerada 24 horas após a última dose de ivabradina.

Uso em pacientes que apresentam síndrome do intervalo QT congênito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT

A utilização da ivabradina deve ser evitada nos pacientes que apresentam síndrome do intervalo QT congênito ou tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT (ver item 6. Interações Medicamentosas). Se a associação for necessária, um estreito monitoramento cardíaco deverá ser realizado.

A diminuição da frequência cardíaca, como a causada pela ivabradina, pode exacerbar o prolongamento do intervalo QT, o que pode dar origem a arritmias graves, em particular torsades de pointes.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Pacientes hipertensos que requerem modificações no tratamento da pressão arterial

No estudo SHIFT, mais pacientes apresentaram episódios de aumento da pressão arterial quando tratados com ivabradina (7,1%) comparado com os pacientes tratados com placebo (6,1%). Esses episódios ocorreram mais frequentemente logo após a modificação do tratamento da pressão arterial, foram transitórios e não afetaram o efeito do tratamento com ivabradina. Quando forem feitas modificações no tratamento de pacientes insuficientes cardíacos crônicos tratados com ivabradina, a pressão arterial deve ser monitorada em intervalos apropriados (ver item 9. Reações Adversas).

Excipientes

Uma vez que os comprimidos contêm lactose, pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou má absorção da glicose-galactose não devem utilizar esse medicamento.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g /comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Um estudo específico destinado a avaliar a influência da ivabradina sobre a capacidade de condução de automóveis foi realizado em voluntários saudáveis onde não foi evidenciada qualquer alteração da capacidade de condução. Entretanto, na experiência pós comercialização, casos de comprometimento da capacidade de condução devido a sintomas visuais têm sido notificados. A ivabradina pode causar fenômenos luminosos transitórios que consistem principalmente em fosfenos (ver item 9. Reações Adversas). A possível ocorrência destes fenômenos luminosos deve ser levada em consideração durante a condução de veículos ou utilização de máquinas em situações onde possam ocorrer variações súbitas na intensidade da luz, especialmente quando se dirige à noite.

A ivabradina não tem influência sobre a capacidade de operar máquinas.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, durante todo o tratamento.

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados durante o tratamento. (ver seção 4 contraindicações)

Gravidez

Não existem dados ou quantidade limitada de dados sobre a utilização da ivabradina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Esses estudos demonstraram efeitos embriotóxicos e teratogênicos (ver item 2. Resultados de Eficácia). O risco potencial em humanos é desconhecido. Portanto, o uso da ivabradina está contraindicado durante a gravidez. (ver item 4. Contraindicações)

Lactação

Estudos em animais indicam que a ivabradina é excretada no leite. Portanto, o uso da ivabradina está contraindicado durante a amamentação (ver item 4. Contraindicações).

As mulheres que precisam de tratamento com a ivabradina devem parar de amamentar, e escolher outra maneira para alimentar a criança.

Fertilidade

Estudos em ratos demonstraram nenhum efeito na fertilidade de machos e fêmeas. (ver item 2. Resultados de Eficácia).

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS:

Associações não recomendadas

Medicamentos que prolongam o intervalo QT:

- Medicamentos cardiovasculares que prolongam o intervalo QT (ex: quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).

- Medicamentos não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT (ex: pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

A associação da ivabradina com medicamentos cardiovasculares e não cardiovasculares que prolongam o intervalo QT deve ser evitada, pois o prolongamento do intervalo QT pode ser potencializado pela redução da frequência cardíaca. Se a associação for necessária, um estreito monitoramento cardíaco deverá ser realizado (ver item 5. Advertências e Precauções).

Associações que necessitam de precauções de uso

Diuréticos depletivos de potássio (diuréticos tiazídicos e diuréticos da alça): hipocalemia pode aumentar o risco de arritmias. Como a ivabradina pode causar bradicardia, a combinação de hipocalemia e bradicardia é um fator de predisposição para o aparecimento de arritmias graves, especialmente em pacientes com intervalo QT longo, de origem congênita ou induzido por uma substância.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS:

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

A ivabradina é metabolizada exclusivamente pelo CYP3A4 e é um inibidor muito fraco deste citocromo.

A ivabradina demonstrou não influenciar o metabolismo e as concentrações plasmáticas dos outros substratos do CYP3A4 (sejam eles inibidores fracos, moderados ou fortes). Os inibidores e os indutores do CYP3A4 são susceptíveis de interagir com a ivabradina e influenciam o seu metabolismo e farmacocinética numa extensão clinicamente significativa.

Os estudos de interações medicamentosas estabeleceram que os inibidores do CYP3A4 aumentam as concentrações plasmáticas da ivabradina, enquanto que os indutores as diminuem. O aumento das concentrações plasmáticas da ivabradina pode estar associado a um risco de bradicardia excessiva (ver item 5. Advertências e Precauções).

Associações contraindicadas

O uso concomitante de potentes inibidores do CYP3A4 tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona estão contraindicados (ver item 4. Contraindicações).

Os potentes inibidores do CYP3A4, cetoconazol (200 mg uma vez ao dia) e josamicina (1 g duas vezes ao dia) aumentaram a exposição plasmática média da ivabradina em 7 a 8 vezes.

Inibidores moderados do CYP3A4: os estudos específicos de interação em voluntários saudáveis e pacientes demonstraram que a associação da ivabradina com os agentes redutores da frequência cardíaca, diltiazem ou verapamil, resultaram em um aumento da exposição à ivabradina (aumento de 2 a 3 vezes a ASC) e uma redução adicional da frequência cardíaca de 5 bpm. A associação da ivabradina com estes medicamentos é contraindicada (ver item 4. Contraindicações).

Associações não recomendadas

- Suco de toranja (grapefruit): a exposição à ivabradina aumentou 2 vezes após a coadministração com suco de pomelo ou toranja (grapefruit). Portanto, a ingestão desse suco deve ser evitada durante o tratamento com a ivabradina.

Associações que necessitam de precauções de uso

- Inibidores moderados do CYP3A4: a associação da ivabradina com outros inibidores moderados do CYP3A4 (ex: fluconazol) pode ser considerada com a dose inicial de 2,5 mg duas vezes ao dia, se a frequência cardíaca em repouso for superior a 70 bpm, com monitoramento da frequência cardíaca.

- Indutores do CYP3A4: os indutores do CYP3A4 (tais como rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [Erva de São João]) podem reduzir a exposição da ivabradina e sua atividade. A associação de medicamentos indutores do CYP3A4 pode requerer um ajuste de dose da ivabradina. A associação de 10 mg de ivabradina duas vezes ao dia com o *Hypericum perforatum* reduziu à metade a ASC da ivabradina. O uso do *Hypericum perforatum* deve ser restrito durante o tratamento com a ivabradina.

Outras associações

Estudos específicos de interação demonstraram que não existe efeito clinicamente significativo dos seguintes medicamentos na farmacocinética e farmacodinâmica da ivabradina: inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inibidores da HMG CoA redutase (sinvastatina), bloqueadores dos canais de cálcio diidropiridínicos (anlodipino, lacidipina), digoxina e varfarina. Além disso, não houve qualquer efeito clinicamente significativo da ivabradina sobre a farmacocinética da sinvastatina, anlodipino, lacidipina, sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica da digoxina, varfarina e sobre a farmacodinâmica da aspirina.

Em ensaios clínicos essenciais de fase III, os seguintes medicamentos foram rotineiramente associados à ivabradina sem evidência de problemas de segurança: inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas da angiotensina II, betabloqueadores, diuréticos, antagonistas da aldosterona, nitratos de ação curta e longa, inibidores da HMG CoA redutase, fibratos, inibidores da bomba de prótons, antidiabéticos orais, aspirina e outros agentes antiplaquetários.

População Pediátrica:

Estudos de interação só foram conduzidos em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROCORALAN® (cloridrato de ivabradina) deve ser armazenado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS:

PROCORALAN® (cloridrato de ivabradina) de 5 mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos de coloração salmão, com formato oblongo, apresentando uma barra de divisão e gravados com « 5 » sobre uma face e  sobre a outra.

PROCORALAN® (cloridrato de ivabradina) de 7,5 mg é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos de coloração salmão, com formato triangular e gravados com « 7,5 » sobre uma face e  sobre a outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para as diferentes doses, comprimidos revestidos de ivabradina contendo 5mg e 7,5 mg estão disponíveis.

Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável.

É recomendado que a decisão de iniciar tratamento ou titulação de dose ocorra com a disponibilidade da medição seriada da frequência cardíaca, ECG ou monitoramento ambulatorial de 24h.

A dose inicial de ivabradina não deve exceder 5 mg duas vezes ao dia em pacientes com idade abaixo de 75 anos. Após três ou quatro semanas de tratamento, se o paciente ainda for sintomático, se a dose inicial for bem tolerada e se frequência cardíaca em repouso permanecer acima de 60 bpm, a dose pode ser aumentada para a próxima dosagem em pacientes recebendo 2,5mg duas vezes ao dia ou 5mg duas vezes ao dia. A dose de manutenção não deve exceder 7,5mg duas vezes ao dia.

Se não existir melhora nos sintomas da angina no período de 3 meses após o início do tratamento, a terapia com ivabradina deve ser descontinuada.

Em adição, a descontinuação do tratamento deve ser considerada se existir apenas resposta sintomática limitada e quando não há redução clínica relevante na frequência cardíaca em repouso dentro de 3 meses.

Se, durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm), ou se o paciente apresentar sintomas relacionados à bradicardia tais como tonturas, fadiga ou hipotensão, a dose deve ser titulada para baixo, incluindo a menor dose de 2,5 mg duas vezes ao dia (metade de um comprimido de 5 mg duas vezes ao dia). Após a redução da dose, a frequência cardíaca deve ser monitorada (ver item 5. Advertências e precauções). O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca permanecer inferior a 50 bpm ou os sintomas de bradicardia persistirem apesar da redução da dosagem.

Tratamento da insuficiência cardíaca:

O tratamento deve ser iniciado somente em pacientes com insuficiência cardíaca estável. Recomenda-se que o médico tenha experiência no tratamento da insuficiência cardíaca crônica.

A dose inicial usualmente recomendada de ivabradina é de 5 mg duas vezes ao dia. Após duas semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para 7,5 mg duas vezes ao dia se a frequência cardíaca de repouso está persistentemente acima de 60 bpm ou diminuída para 2,5 mg duas vezes ao dia (metade de um comprimido de 5 mg duas vezes ao dia), se a frequência cardíaca de repouso está persistentemente abaixo de 50 bpm ou em caso de sintomas relacionados a bradicardia como tonturas, fadiga ou hipotensão. Se a frequência cardíaca está entre 50bpm e 60 bpm, a dose de 5mg duas vezes ao dia deve ser mantida.

Se durante o tratamento, a frequência cardíaca em repouso diminuir persistentemente abaixo de 50 batimentos por minuto (bpm) ou se o paciente apresentar sintomas relacionados a bradicardia, a dose deve ser titulada para baixo para a próxima dose mais baixa em pacientes recebendo 7,5mg duas vezes ao dia ou 5mg duas vezes ao dia.

Se a frequência cardíaca no repouso aumentar persistentemente acima de 60 batimentos por minuto, a dose pode ser aumentada para a dose superior mais próxima nos pacientes recebendo 2,5mg duas vezes ao dia ou 5mg duas vezes ao dia.

O tratamento deve ser descontinuado se a frequência cardíaca permanecer inferior a 50bpm ou se os sintomas de bradicardia persistirem (ver item 5. Advertências e Precauções).

População Especial

Idosos:

Em pacientes com 75 anos ou mais, uma dose inicial mais baixa deve ser considerada para esses pacientes (2,5 mg duas vezes ao dia, ou seja, metade de um comprimido de 5 mg duas vezes ao dia) antes da titulação da dose, se necessário.

Disfunção renal:

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e clearance da creatinina acima de 15 mL/min (ver item 3. Características Farmacológicas).

Não existem dados disponíveis em pacientes com clearance da creatinina inferior a 15 mL/min. A ivabradina deve ser, portanto, utilizada com precaução nesta população.

Disfunção hepática:

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com disfunção hepática leve. A ivabradina deve ser utilizada com precaução nos pacientes portadores de disfunção hepática moderada. A ivabradina está contraindicada nos pacientes portadores de insuficiência hepática grave, uma vez que não foi estudada nessa população e um grande aumento na exposição sistêmica é previsível. (ver item 3. Características Farmacológicas e 4. Contraindicações)

População Pediátrica:

A eficácia e segurança da ivabradina no tratamento da insuficiência cardíaca crônica em crianças menores de 18 anos não foram estabelecidas.

Os dados disponíveis são descritos nos itens 2. Resultados de Eficácia e 3. Características Farmacológicas, mas nenhuma recomendação sobre posologia pode ser feita.

Modo de uso:

Os comprimidos devem ser administrados por via oral, duas vezes ao dia, isto é, uma vez pela manhã e outra à noite durante as refeições (ver item 3. Características Farmacológicas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A ivabradina foi avaliada durante estudos clínicos envolvendo cerca de 45.000 pacientes.

As reações adversas mais frequentemente relatadas com o uso da ivabradina, fenômenos luminosos (fosfenos) e bradicardia, são dose-dependentes e estão relacionados ao efeito farmacológico do medicamento.

Tabela com lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram relatadas durante os estudos clínicos e estão categorizadas usando a seguinte frequência: reações muito comuns ($>1/10$), reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$), reações incomuns ($1/1.000$ e $<1/100$), reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$), muito raras ($<1/10.000$) e desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistemas e Órgãos	Frequência	Termo Preferido
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Incomum	Eosinofilia
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Incomum	Hiperuricemia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Dor de cabeça, geralmente durante o primeiro mês de tratamento
	Incomum*	Tonturas, possivelmente relacionadas a bradicardia
Distúrbios oculares	Muito comum	Síncope, possivelmente relacionada a bradicardia
	Comum	Fenômeno luminoso (fosfenos)
	Incomum*	Visão Turva
		Diplopia
Distúrbios do ouvido e do labirinto		Alteração Visual
	Incomum	Vertigem
Distúrbios cardíacos	Comum	Bradicardia
		Bloqueio átrio-ventricular de 1º grau (intervalo PQ prolongado no ECG)
		Extra-sístoles ventricular
		Fibrilação atrial
	Incomum	Palpitações, extra-sístoles supraventriculares
	Muito rara	Bloqueio átrio-ventricular de 2º grau e 3º grau
		Síndrome do nó sinoatrial

Distúrbios vasculares	Comum	Pressão arterial não controlada
	Incomum*	Hipotensão, possivelmente relacionada a bradicardia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Incomum	Dispneia
Distúrbios gastrointestinais	Incomum	Náusea
		Constipação
		Diarreia
		Dor abdominal*
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum*	Angioedema
		Erupção cutânea
	Rara*	Eritema
		Prurido
		Urticária
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Incomum	Espasmos musculares
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Incomum*	Astenia, possivelmente relacionada a bradicardia
		Fadiga, possivelmente relacionada a bradicardia
	Rara*	Mal-estar geral, possivelmente relacionado a bradicardia
Investigações	Incomum	Creatinina elevada no sangue
		ECG com intervalo QT prolongado

* Frequência calculada a partir de relatos espontâneos de eventos adversos detectados em ensaios clínicos.

Descrição de determinadas reações adversas

Fenômenos luminosos (fosfenos) foram relatados por 14,5 % dos pacientes, descritos como um aumento transitório da luminosidade numa área limitada do campo visual. São geralmente desencadeados por variações súbitas na intensidade da luz. Os fosfenos podem também ser descritos como um halo, imagem decomposta (efeito estroboscópico ou caleidoscópico), luzes coloridas e brilhantes, ou imagens múltiplas (persistência retinal). O aparecimento dos fosfenos ocorre geralmente durante os dois primeiros meses de tratamento, após os quais podem ocorrer repetidamente. Os fosfenos foram geralmente reportados como sendo de intensidade leve a moderada. Todos os fosfenos desapareceram durante ou após o tratamento, dos quais a maioria (77,5%) desapareceram durante o tratamento. Menos de 1 % dos pacientes modificaram sua rotina diária ou interromperam o tratamento por causa dos fosfenos.

Bradicardia foi reportada por 3,3% dos pacientes particularmente durante os primeiros 2 - 3 meses do início do tratamento. 0,5% dos pacientes apresentaram bradicardia grave igual ou inferior a 40 bpm.

No estudo SIGNIFY, a fibrilação atrial foi observada em 5.3% dos pacientes que estavam utilizando ivabradina comparado a 3.8% do grupo placebo. Numa análise conjunta de todas as fases II/III dos ensaios clínicos duplo-cego controlados com duração mínima de 3 meses incluindo mais de 40.000 pacientes, a incidência de fibrilação atrial em pacientes tratados com ivabradina foi de 4.86% comparado a 4.08% no grupo controle, correspondendo a uma razão de 1.26, 95%IC [1.15-1.39].

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após o registro do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

A superdosagem pode provocar bradicardia grave e prolongada (ver item 9. Reações Adversas).

Tratamento

A bradicardia grave deve ser tratada sintomaticamente em local especializado. Em caso de bradicardia com baixa tolerância hemodinâmica deve ser considerado o tratamento sintomático incluindo medicamentos intravenosos beta estimulantes, tais como a isoprenalina. Pode ser instituída, se necessário, terapêutica com estimulação cardíaca elétrica provisória.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. 1.1278.0071

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.



Produzido por:

Les Laboratoires Servier Industrie.

Gidy - França.

Importado e registrado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira.

C.N.P.J.42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 – 7033431

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0269417/13-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
11/03/2014	0173696/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. Contraindicação 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

26/06/2014	0503999/14-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
05/12/2014	1092838/14-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. Resultados de Eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

20/03/2015	0248611/15-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/12/201 4	1116447 /14-6	10278- Medicame nto Novo- Alteração de texto de bula	18/03/2015	1. Indicações; 4. Contraindicações; 8. Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
15/09/2017	1966816/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. Resultados de Eficácia; 3. Características Farmacológicas; 4. Advertências e Precauções; 8. Posologia	VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

02/08/2018	0764501/18-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	-	VP	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
20/10/2020	3642452/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

01/11/2023	1197649/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
16/01/2025	0067325/25-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	2. Resultados de Eficácia 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28 7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

06/11/2025	N/A	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	5. Advertências e precauções	VP e VPS	5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28
							7. Cuidados de armazenamento do medicamento		5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56
							9. Reações Adversas		7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 28
									7,5 MG COM REV OR CT BL AL PLAS TRANS X 56