

Ivabradina

INDICACIONES¹

Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueantes.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Ivabradina inhibe selectivamente la corriente I_h , disminuyendo así la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno. No se modifican la contractilidad miocárdica, la conducción intracardíaca ni la repolarización ventricular. La reducción de la frecuencia cardíaca es dosis dependiente y a las dosis usuales, es de aproximadamente 10 latidos por minuto (lpm). Ivabradina también puede interactuar con la corriente I_h retiniana restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes.

POSOLÓGIA¹

Debe administrarse vía oral dos veces/día, con el desayuno y la cena. La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces/día; después de tres a cuatro semanas, se puede incrementar a 7,5 mg dos veces/día en función de la respuesta. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm en reposo o aparecen síntomas de bradicardia, la dosis se reducirá progresivamente hasta 2,5 mg dos veces/día. El tratamiento se suspenderá si estos síntomas persisten.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de ivabradina ha sido estudiada en tres ensayos fase III aleatorizados, doble ciego. Dos ensayos clínicos son de no inferioridad con un comparador activo (atenolol³ y amlodipino⁴), y un tercer estudio compara ivabradina con placebo en pacientes que ya recibían amlodipino como terapia de base (informe de la EMEA). Los tres ensayos son a corto plazo y valoran criterios de eficacia intermedios, mediante una prueba de esfuerzo (las variables de eficacia no son clínicas).

Un ensayo (939 pacientes, 4 meses)³ de ivabradina (7,5 ó 10 mg dos veces/día) vs atenolol 100 mg/día, concluyó la no inferioridad. Otro ensayo (1.195 pacientes, 3 meses)⁴ concluyó la no inferioridad de ivabradina (7,5 ó 10 mg dos veces/día) vs amlodipino 10 mg/24h. Un tercer ensayo (728 pacientes, 3 meses) no ha logrado demostrar que añadir ivabradina (5 ó 7,5 mg/2 veces día) al tratamiento con amlodipino sea más eficaz que añadir placebo.

No se ha podido demostrar que ivabradina sea más eficaz que atenolol ni que amlodipino, ni más eficaz que placebo en los pacientes ya tratados con amlodipino.

No se han realizado ensayos que comparen ivabradina frente a verapamilo o diltiazem.

No hay estudios que evalúen el efecto de ivabradina sobre la morbimortalidad cardiovascular.

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹:

En los ensayos comparativos directos (corto plazo), los problemas coronarios graves han sido más frecuentes con ivabradina que con atenolol (3,8% vs. 1,5%), pero no comparado con amlodipino (1,9% vs. 2,5%). Las arritmias graves han sido más frecuentes con ivabradina que con atenolol (1,3% vs. 0,7%) y con amlodipino (0,6% vs. 0,2%). La incidencia de bradicardias sinusales fue similar con ivabradina y atenolol (5,7% vs. 5,1%), pero mayor con ivabradina que con amlodipino (8,5% vs. 1,7%). En general, las tasas de abandono del tratamiento por efectos adversos con ivabradina (7,8%) fueron similares a las de atenolol (6,7%), pero ligeramente superiores a las de amlodipino (5,2%) y placebo (3,8%)².

Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos son:

muy frecuentes (>1/10): Fenómenos luminosos o fosfenos (14,5% de pacientes), de intensidad leve a moderada y reversible; empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento.

frecuentes (>1/100, <1/10): bradicardia, bloqueo A-V de 1.º grado, extrasístoles ventriculares, visión borrosa, cefaleas, mareos.

Contraindicaciones de ivabradina¹:

Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 lpm

Shock cardiogénico

Infarto agudo de miocardio

Hipotensión grave (< 90/50 mmHg)

Insuficiencia hepática grave

Enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular

Insuficiencia cardíaca de clase III-IV

Dependencia del marcapasos

Angina inestable

Bloqueo A-V de 3.º grado

Combinación con inhibidores potentes del citocromo P4503A4

Embarazo y lactancia

Advertencias y precauciones¹:

Ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia. Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2.º grado. No se recomienda el uso inmediatamente después de un ictus. No se recomienda el uso concomitante con verapamilo y diltiazem.

No se conocen los efectos sobre la función retiniana del tratamiento durante más de un año. Precaución en retinitis pigmentosa. Precaución en hipotensión leve o moderada. Evitar en pacientes con alargamiento del intervalo QT o a tratamiento con medicamentos que lo pro-

longan. Precaución en insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal grave.

En ancianos se recomienda iniciar con dosis de 2,5 mg 2 veces /día.

La posible aparición de fosfenos debe tenerse en cuenta en situaciones donde pueden producirse cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente cuando se conduce de noche.

Interacciones¹:

Los inductores e inhibidores del CYP3A4 pueden requerir un ajuste de dosis. Debe restringirse la ingesta de zumo de pomelo y hierba de San Juan (hipérico).

Principio activo	Presentación	PVP (€)	Posología (mg)	CTD (€)
Ivabradina	▲Procorolan® 5 mg 56 comp y Corlentor® 5 mg 56 comp ▲Procorolan® 7,5 mg 56 comp y Corlentor® 7,5 mg 56 comp	70,40 € 72,12 €	5-7,5 mg/ 2 veces/día	2,51-2,58 €
Amlodipino	Amlodipino 10 mg EFG 30 mg	12,96 €	10 mg/día	0,43 €
Atenolol	Atenolol 100 mg EFG 30 y 60 comp	3,53 € 7,13 €	100 mg/día	0,12 €
Diltiazem	Diltiazem 60 mg EFG 30 y 60 comp	6,60 € 13,27 €	300 mg/día	1,11 €
Verapamilo	Manidon Retard® 120 mg 60 comp Manidon Retard® 180 mg 60 comp	7,17 € 14,80 €	240-480 mg/día	0,24-0,49 €

Fecha de comercialización	Febrero 2007
Fecha de evaluación	Septiembre 2007
Procedimiento de autorización	Centralizado
Condiciones de dispensación	Con receta médica

▲ Medicamento con principio activo nuevo



No supone un avance terapéutico

- Ivabradina es el primer fármaco inhibidor de la corriente I_f , que reduce el ritmo cardíaco sin afectar a la fuerza contráctil del corazón. Está aprobado para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes (considerados los fármacos de 1.ª elección).
- No se ha podido demostrar que ivabradina sea más eficaz que atenolol ni que amlodipino, ni más eficaz que placebo en los pacientes ya tratados con amlodipino. No se ha comparado frente a verapamilo o diltiazem, ni se dispone de ensayos que establezcan su efecto en la morbimortalidad cardiovascular.
- Su perfil de seguridad es inferior a atenolol y amlodipino. Los efectos adversos más frecuentes son los fenómenos luminosos (14.5% de los pacientes) de intensidad leve a moderada. Otros efectos adversos frecuentes son: bradicardia, bloqueo AV de 1.º grado, extrasístoles ventriculares. También tiene un elevado riesgo potencial de interacciones, porque se metaboliza por el citocromo P450 y alarga el intervalo QT.
- Se recomienda seguir utilizando los calcioantagonistas en la angina de esfuerzo estable cuando los betabloqueantes no se toleren o exista contraindicación, ya que ivabradina no aporta ventajas adicionales en eficacia, seguridad ni pauta, y tiene un coste superior.

BIBLIOGRAFÍA

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el informe de evaluación de Ivabradina.

[http://portal.aragob.es/pls/portal30/docs/FOLDER/SAS/PROFESIONAL/PUBLICACIONES/INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO/PHARMAKON/PRINCIPIOS_ACTIVOS/IVABRADINAINFORME+DE+EVALUACION+LOGO.PDF](http://portal.aragob.es/pls/portal30/docs/FOLDER/SAS/PROFESIONAL/PUBLICACIONES/INFORMACIÓN_DEL_MEDICAMENTO/PHARMAKON/PRINCIPIOS_ACTIVOS/IVABRADINAINFORME+DE+EVALUACION+LOGO.PDF)



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.ª José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.ª Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, Daniel Escribano, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.ª Jesús Lallana, M.ª Belén Pina, M.ª Ángeles Roca, Javier Valdepérez.



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927