

# Ivabradina

Principio activo .....	Ivabradina
Nome comercial .....	Procoralan®; Corlentor®
Presentación-PVP .....	5 mg 56 COMPRIMIDOS ..... 70,40€ 7,5 mg 56 COMPRIMIDOS ..... 72,12€
Grupo terapéutico ATC .....	C01EB: OUTROS PREPARADOS PARA TERAPIA CARDÍACA, SÓS.
Laboratorio fabricante .....	Procoralan® (Servier); Corlentor® (Rovi)
Data comercialización .....	Febreiro 2007
Condicions dispensación .....	Receta médica.

**Avaliación .....** **POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA**

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na cal está indicado.

**Data avaliación .....** **Novembro 2007**

## 1 Descrición

Ivabradina (IVA) é un fármaco que reduce de maneira exclusiva a frecuencia cardíaca por medio da inhibición selectiva e específica da corrente If do marcapasos cardíaco que regula a frecuencia cardíaca. Os efectos cardíacos son específicos do nodo sinusal sen afectar os tempos de condución intraarticular, auriculoventricular ou intraventricular, nin tampouco sobre a contractilidade miocárdica nin sobre a repolarización ventricular. Ás doses habituais recomendadas alcázase un descenso da frecuencia cardíaca de aproximadamente 10 lpm en repouso e durante o esforzo, iso supón unha redución do traballo

cardíaco e do consumo miocárdico de oxíxeno. A redución da frecuencia cardíaca é dosedependente pero ten unha tendencia a efecto meseta, que concorda cun risco baixo de bradicardia intensa (menos de 40 lpm.).

IVA, tras a súa administración oral, absórbesse con rapidez e de maneira case completa e aínda que os alimentos atrasan a súa absorción, recoméndase administrar os comprimidos coa comida para diminuír a variabilidade intraindividual de exposición. Metabolízase amplamente no fígado polo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) sendo os seus

metabolitos activos. A súa semivida eficaz é de 11 horas. A IVA por ter pouca afinidade polo CYP3A4 é posible que non modifique o metabolismo doutros substratos deste citocromo, pero os inhibidores e indutores enzimáticos do CYP3A4 poden alterar considerablemente as concentracións plasmáticas (CP) da IVA. Os seus metabolitos excretáanse nun grao similar polos ouriños e as feces.

Os efectos adversos máis frecuentes da IVA son os seguintes: bradicardia, bloqueo A-V de 1 grao, extrasístoles ventriculares, fenómenos luminosos (fosfenos), visión borrosa, cefaleas e mareos.

## 2 Indicacións autorizadas

- Tratamento sintomático da anxina de peito estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presenta unha contraindicación ou intolerancia aos betabloqueantes.

## 3 Posoloxía e forma de administración

- A ivabradina adminístrase por vía oral, sendo a dose habitual de inicio, 5 mg/12h (débase tomar xunto con alimentos). Despois de tres ou catro semanas de tratamento, a dose pode incrementarse ata 7,5 mg/12h en función

da resposta acadada.

Se durante o tratamento a frecuencia cardíaca baixa de 50 lpm en repouso ou o paciente presenta síntomas relacionados coa

bradicardia, a dose reducirase progresivamente, mesmo ata 2,5 mg/12h, e chegará a suspenderse se a frecuencia segue por baixo das 50 lpm ou persisten os síntomas da bradicardia.

## 4 Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

Avaliamos a eficacia clínica da IVA a partir de tres ensaios clínicos de fase III presentados ante a Axencia Reguladora Europea para obter a súa autorización de comercialización. No estudo CL3- 017 e CL3-023 compárase con tratamentos de primeira liña na anxina estable, no estudo CL-018 avalíase a súa eficacia cando se asocia a unha terapia xa instaurada para a anxina estable.

■ **Estudo CL3-017:** multicéntrico en fase III, aleatorio, dobre cego, controlado con grupo paralelo de catro meses de duración. Foron incluídos pacientes con anxina estable  $\geq 3$  meses previos ao estudo e con evidencia de enfermidade arterial coronaria (CAD). Excluíronse pacientes con enfermidade cardíaca diferente a CAD, hipotensión sintomática ou hipertensión non controlada, IC grao III/IV (NYHA), fibrilación auricular/flutter, marcapasos ou implante de desfibrilador ou bloqueo AV de 2.º/ 3.º grao. Participaron no estudo 939 pacientes, cunha distribución 1:1:1, para recibir ivabradina 5 mg/12h durante catro semanas, seguidos de 7,5 mg/12h durante 12 semanas; ivabradina 5 mg/12 horas durante 4 semanas, seguidas de 10 mg/12 horas durante 12 semanas e atenolol 50 mg/24h durante 4 semanas, seguidos de 100 mg/24h durante 12 semanas. O obxectivo deste estudo foi a

busca da non-inferioridade da IVA fronte a atenolol (o límite de non-inferioridade foi de  $-35$  sg) aos 4 meses de tratamento. A variable principal do estudo foi o cambio na tolerancia total ao exercicio (TED) medida en segundos (s) con respecto ao valor basal, analizada no val da actividade dos medicamentos.

■ **Estudo CL3-023:** multicéntrico en fase III, aleatorizado, dobre cego, controlado con grupo paralelo para a avaliación da eficacia e seguridade da IVA fronte a amlodipino en pacientes con anxina de esforzo estable. Estudo de non-inferioridade de tres meses de duración. O número de pacientes participantes no estudo foron 1195 (400 recibiron ivabradina 7,5 mg/12h, 391 IVA 10 mg/12h e 404 amlodipino 10 mg/24h). Entre os criterios de inclusión atopábanse: historia de anxina de esforzo estable  $\geq 3$  meses previos ao estudo, aliviada con repouso ou nitratos de acción curta. CAD documentada pola aparición de infarto de miocardio  $\geq 3$  meses previos ao estudo, ou angioplastia coronaria percutánea  $\geq 6$  meses previos ao estudo, ou por angiografía coronaria, escintigrafía ou electrocardiograma, test de tolerancia ao exercicio (TED) con bicicleta positivo (anxina limitante + depresión do segmento ST  $\geq 1$  mm comparado co repouso). Criterios de exclusión: imposibilidade de realizar o

test de tolerancia ao exercicio (ETT), anormalidade no ECG que puidese confundir a interpretación da ETT e anxina inestable, anxina de Prinzmetal ou "anxina microvascular". O tipo de análise foi por ITT. A variable principal do estudo foi o cambio na tolerancia total ao exercicio (TED) aos tres meses de tratamento con respecto ao valor basal, analizada no val de actividade.

■ **Estudo CL3-018:** multicéntrico de fase III, aleatorizado, dobre cego controlado con placebo, de tres meses de duración, para a avaliación da eficacia antianxiosa e a seguridade da ivabradina (5 mg ou 7,5 mg dúas veces ao día ) fronte a placebo na asociación á terapia base con amlodipino (10 mg/24h) en paciente con anxina estable. O estudo incluíu tres brazos: IVA 5 mg/12h + amlodipino 10 mg/24h (n=232); IVA 7,5 mg/12h + amlodipino 10 mg/24h (n=244); placebo + amlodipino 10 mg/día (n=252). O obxectivo principal do estudo era demostrar que despois de tres meses de tratamento, IVA era máis eficaz que placebo, cando se dá en combinación con amlodipino, na mellora da TED no val da actividade da droga en paciente con anxina estable insuficientemente controlado con amlodipino.

### Resultados do Estudo CL3-017

	Atenolol 100mg	IVA 7,5 mg	Diferenza vs. atenolol, E (DE)*	IC 95%	IVA 10 mg	Diferenza vs. atenolol, E (DE)*	IC 95%
TED(s)	+78.8 $\pm$ 133	+86.8 $\pm$ 129	10,26(9,45)	-8,28;28,80	+91,7 $\pm$ 118,8	10,68(9,46)	-2,88;34,25

\*E(DE): desviación estándar estimada.

"Amósase polos resultados que a IVA no é inferior a atenolol"

### Resultados do Estudo CL3-023

	Amlodipino	IVA 7,5 mg	Diferenza vs. amlodipino E(DE)	IC 95%	IVA 10 mg	Diferenza vs. Amlodipino E(DE)	IC 95%
TED(s)	31,2 $\pm$ 92	27,6 $\pm$ 91,7	-1,8(6,6)	-11,6;11,1	21,7 $\pm$ 94,5	-6,6(6,6)	-19,5;6,3

A IVA non amosa inferioridade fronte a amlodipino

### Resultados do Estudo CL3-018

TED(s)	media basal $\pm$ SD	cambio despois de tratamento. Media $\pm$ SD	diferenzas axustadas fronte a placebo	IC 95%
placebo	582,8 $\pm$ 142,8	52 $\pm$ 113,7		
IVA 5 mg/12h	596,8 $\pm$ 138,7	62,4 $\pm$ 139,7	+13,06(10,88)	-9,39;34,42
IVA 7,5 mg/12h	585 $\pm$ 141,6	58,3 $\pm$ 110,9	+7,50(10,79)	-13,69;28,68

"Os resultados indican que a IVA 5 mg/12h e 7,5 mg/12h non amosan ningún efecto antiisquémico e antianxioso significativo fronte a placebo no val da concentración do fármaco, sobre a terapia de base con amlodipino"

## 5 Datos de seguridade

• Reaccións adversas en ensaios clínicos:

	Moi frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Pouco frecuentes (0,1-1%)	Raras (<0,1%)
Trastornos oculares	Fosfenos*	Visión borrosa		
Trastornos cardiovasculares		Bradicardia, bloqueo A-V de 1 grao, extrasístole ventricular.	Palpitacións, extrasístole supraventricular.	
Trastornos gastrointestinais			Náuseas, estrinximento, diarrea.	
Trastornos xerais		Cefalea, mareos	Vertixe, dispnea, cambras musculares	
Exploracións complementarias			Hiperuricemia, eosinofilia	

\* Os fosfenos son uns aumentos pasaxeiros da luminosidade nunha área limitada do campo visual, normalmente empezan nos dous primeiros meses de tratamento e despois poden repetirse. Normalmente desencadéanse por variacións bruscas da intensidade luminosa. A razón da súa aparición está en que a IVA tamén pode interaccionar coa corrente lh retiniana que se asemella moito á corrente lf cardíaca

### Contraindicacións

- Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún excipiente
- Frecuencia cardíaca en repouso inferior a 60 lpm antes do tratamento
- Shock cardioxénico
- Infarto agudo de miocardio
- Hipotensión grave (<90/50 mmHg)
- Insuficiencia hepática grave
- Enfermidade do nodo sinusal
- Bloqueo sinoauricular
- Pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV segundo a NYHA, xa que non hai datos.
- Dependencia de marcapasos
- Anxina inestable
- Bloqueo A-V de terceiro grao
- Combinación con inhibidores potentes do citocromo P450 3A4, tales como antifúnxicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores da protease do VIH e nefazodona
- Embarazo e xactancia

### Advertencias e precaucións especiais de emprego:

#### Advertencias especiais

- Arritmias cardíacas: IVA non é eficaz no tratamento ou prevención de arritmias cardíacas polo que non é recomendable en pacientes con fibrilación auricular ou outras arritmias cardíacas que interfíren na función sinusal.
- Paciente con bloqueo A-V de 2º grao: non está recomendado o seu uso.
- Paciente con frecuencia cardíaca baixa: non

iniciar tratamento con IVA se o paciente ten menos de 60 lpm en repouso. No caso de iniciar o tratamento e a frecuencia baixa de 50 lpm ou aparecen síntomas de bradicardia, reducirase a dose progresivamente. Suspenderase o tratamento se a frecuencia cardíaca se mantén por baixo de 50 lpm ou persisten os síntomas da bradicardia.

- Combinación con outros medicamentos antiarrítmicos: non se recomenda a combinación con antagonistas do calcio (AC) que diminúen a frecuencia cardíaca como verapamilo ou diltiazem. Non se observaron problemas de seguridade ao combinalo con nitratos ou AC derivados de dihidropiridinas. Non se estableceu que tivese unha eficacia adicional ao asociala con AC derivados das dihidropiridinas.
- Insuficiencia cardíaca crónica: IVA está contraindicada en insuficiencia cardíaca (IC) de clase III-IV segundo a NYHA. No caso de IC asintomática así como clase II segundo a NYHA haberá que ter precaución.
- Ictus: non se recomenda o seu uso inmediatamente despois dun ictus
- Función visual: considerárase a suspensión de IVA se aparece deterioración da función visual. Terase precaución en pacientes con retinite pigmentaria.

#### Precaucións no USO

- Pacientes con hipotensión: usar con precaución neste tipo de pacientes. Se a presión arterial é < 90/50 mmHg a IVA estaría contraindicada
- Uso en pacientes con síndrome conxénita de alongamento do intervalo QT ou tratados con medicamentos que prolongan o QT: débese evitar o uso de IVA nestas situacións, no caso de usala requirírase unha cuidadosa monitorización cardíaca.
- Fibrilación auricular/arritmias cardíacas: non hai evidencia de risco de bradicardia (excesiva) ao restablecer o ritmo sinusal cando se inicia unha cardiversión farmacolóxica en pacientes tratados con IVA. Non obstante, ao non dispoñer de datos suficientes, a cardiversión con corrente continua de carácter non urxente deberá considerarse 24h despois da última dose de IVA

- Anciáns: en pacientes >75 anos iniciar con 2,5 mg/12, antes de aumentar a dose se fose necesario.
- Insuficiencia renal (IR): en pacientes con IR renal e un aclaramento de creatinina maior de 15 ml/min non é necesario un axuste posolóxico. Cun aclaramento menor de 15 ml/min deberase utilizar con precaución
- Insuficiencia hepática (IH): non se require axuste de dose en IH leve, deberase usar con precaución en IH moderada e está contraindicada en IH grave
- Nenos e adolescentes: non esta recomendado o seu uso nestes grupos poboacionais.

### Interaccións farmacolóxicas:

#### Interaccións farmacodinámicas

##### Uso concomitante non aconsellado:

Medicamentos que prolongan o intervalo QT. Débense evitar os medicamentos que prolonguen o intervalo QT xa que se podería exacerbar co descenso da frecuencia cardíaca. Se fosen necesarios, cumpriría unha cuidadosa monitorización cardíaca.

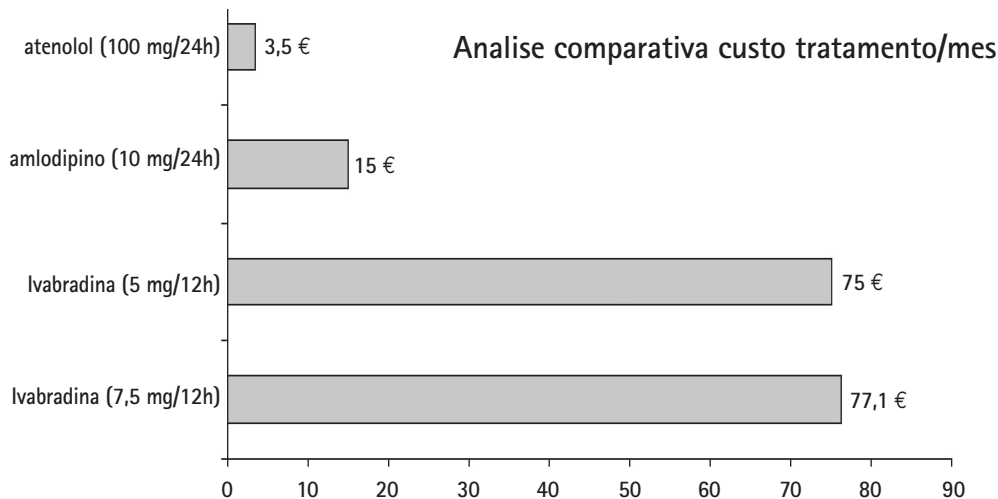
Exemplo de medicamentos que incrementan o intervalo QT:

- Medicamentos cardiovasculares: quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona.
- Medicamentos non cardiovasculares: pimozida, zisapridona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina IV.

#### Interaccións farmacodinámicas

- Citocromo P450 3A4 (CYP3A4): IVA non inflúe no metabolismo doutros fármacos que se metabolizan por esta ruta, pero os indutores e inhibidores do CYP3A4 si poden modificar o seu metabolismo. Así está contraindicado o uso concomitante con inhibidores potentes como macrólidos, antifúnxicos azólicos, inhibidores da protease do VIH e nefazodona, no caso de inhibidores moderados como verapamilo ou diltiazem non está recomendado o uso conxunto e haberá que ter precaución con outros inhibidores moderados como zume de pomelo ou fluconazol. Os indutores do CYP3A4 como rifampicina, barbitúricos, fenitoina, herba de San Xoán, etc. poderán reducir a actividade da IVA.

## 6 Custo tratamento mes



## 7 Avaliación terapéutica

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

En eficacia, a ivabradina nos ensaios clínicos amosou ser non inferior fronte a atenolol e amlodipino na mellora á tolerancia ao exercicio (sintomatoloxía). No caso de pacientes que xa estaban a tratamento de base con amlodipino a IVA non amosou superioridade fronte a placebo. Os estudos non foron deseñados para avaliar o efecto da ivabradina sobre a morbilidade e mortalidade na enfermidade cardiovascular no paciente con anxina estable.

En canto á seguridade, a IVA fronte a atenolol amosa unha maior incidencia global de reaccións adversas debido principalmente aos trastornos visuais (fosfenos). Nos **de eventos coronarios severos** e **arritmias severas** foron significativamente superiores nos grupos a tratamento con IVA

fronte aos grupos con atenolol (nos eventos coronarios: 3,8% vs.1,5%, e nas arritmias severas: 1,3% vs.0,7%), nas **bradicardias** non se atoparon diferenzas: 5,7% vs. 5,1%. Fronte a amlodipino o número de reaccións adversas tamén foron maiores na IVA debido aos trastornos visuais, pero a incidencia de **eventos coronarios severos** foron algo menores na IVA que no amlodipino (1,8% vs.2,5%) e as **arritmias cardíacas graves** foron baixas nos dous grupos (amlodipino 0,6 % vs. 0,2% a IVA).

Non se realizaron estudos comparativos con outros antagonistas do calcio como verapamilo ou diltiazem, que podería proporcionar unha avaliación máis útil da eficacia de ivabradina e o seu lugar na terapéutica

Podemos concluír cos datos de que dispoñemos actualmente que o tratamento de primeira liña na anxina de peito estable segue sendo o betabloqueante, xa que amosa un coeficiente beneficio/risco superior a ivabradina. No caso dos antagonistas do calcio vemos que a ivabradina parece ter unha relación beneficio/risco comparable a amlodipino. Non se comparou con verapamilo ou diltiazem, isto lévanos a considerar a ivabradina como un tratamento que debería quedar restrinxido para aqueles pacientes con anxina estable e ritmo sinusal normal cando é desexable controlar a frecuencia cardíaca (FC) e o paciente non pode tomar betabloqueantes nin antagonistas do calcio que afecten a FC (verapamilo ou diltiazem).

## Clasificación

Débase prescribir de maneira moi rigorosa a pacientes que cumpran coa indicación autorizada.

### NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

### IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

### MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na cal está indicado.

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

## Bibliografía.

- Laboratorios Servier. Ivabradina (Procoralan®). Ficha técnica.
- <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/procoralan/procoralan.htm>
- Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective if inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J.2005 Dec;26(23):2529-36. (CL3-017)
- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris.
- <http://www.ukmi.nhs.uk/ukmi/ukminews/default.asp?pageRef=1>
- [genesis.sefh.es/Documents/IVABRADINA\\_hsp\\_06\\_07.doc](http://genesis.sefh.es/Documents/IVABRADINA_hsp_06_07.doc)

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131  
DL: C-1963-03

Santaló Ríos J., Represa Veiga S., Rey Barbosa C.  
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA - SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)  
Tfs: 981 540 257 / 981 540 286 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es