

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

IVABRADINA

INTRODUCCIÓN

Ivabradina es un medicamento para la angina de pecho estable que reduce la frecuencia cardíaca únicamente, sin afectar otros aspectos de la función cardíaca, mediante un mecanismo de acción novedoso sobre el marcapasos fisiológico cardíaco.

INDICACIONES¹

Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial de Ivabradina es 5 mg dos veces al día, administrados con el desayuno y la cena por vía oral. Puede incrementarse a 7,5 mg dos veces al día tras 3-4 semanas. Y puede reducirse progresivamente hasta 2,5 mg dos veces al día, si la frecuencia cardíaca disminuye y se sitúa persistentemente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo, y si el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia. Si continúan estos síntomas el tratamiento debe suspenderse.

En mayores de 75 años la dosis inicial debe ser más baja (2,5 mg dos veces al día), antes de aumentar la dosis.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve. Pero debe emplearse con precaución en aquellos con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min e insuficiencia hepática moderada.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

Ivabradina reduce la frecuencia cardíaca mediante la inhibición, selectiva y específica, de la corriente I_f del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal. Los efectos cardíacos son dosis dependientes y específicos del nodo sinusal, sin efecto sobre los tiempos de conducción cardíaca, ni sobre la contractilidad miocárdica, ni sobre la repolarización ventricular.

Ivabradina se absorbe rápidamente y alcanza la C_{max} en una 1 hora en ayunas. Aunque los alimentos retrasan la absorción 1 hora aumentan la exposición plasmática y reducen su variabilidad intraindividual. El efecto de primer paso intestinal y hepático sitúa la biodisponibilidad absoluta en un 40%. Se une en un 70% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente en el hígado a través del citocromo P450 (isoenzima CYP 3A4). Sus metabolitos se eliminan indistintamente por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% se excreta inalterada en la orina.

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia clínica de Ivabradina a corto plazo se estableció en cuatro estudios que determinaron variables de eficacia intermedias²⁻⁵. En concreto se valoró, mediante pruebas de esfuerzo en el momento previo a la toma de Ivabradina –valle de actividad-, el incremento de la duración total del ejercicio (DTE) –variable principal en los 3 ensayos en fase III^{2,4,5}–; el tiempo hasta comienzo de angina (TCA); el tiempo hasta angina limitante (TAL) y el tiempo hasta la aparición de una depresión de 1 mm en el segmento ST del electrocardiograma (TST).

Los ensayos en fase III fueron aleatorizados, doble ciego e incluyeron 2862 pacientes de 18 a 75 años con angina de esfuerzo estable durante al menos tres meses, que además presentaban arteriopatía coronaria pero sin angina en reposo, ni anomalías en el segmento ST.

Dos fueron de no inferioridad. En el primero⁴, tres ramas de pacientes recibieron 7,5 mg o 10 mg de Ivabradina dos veces al día o 100 mg/24 horas de atenolol, durante 4 meses. La DTE aumentó en 86,8s, 91,7s y 78,8s respectivamente. La no inferioridad se demostró pues el límite inferior del intervalo de confianza (IC) de la diferencia de efecto (Ivabradina-atenolol) fue superior al mínimo prefijado de -35s. Las diferencias ajustadas a favor de Ivabradina fueron 10,3 (IC 95% -8,3; 28,8) y 15,7 (IC 95% -2,9; 34,3). En el segundo⁵, los pacientes recibieron 7,5 mg o 10 mg de Ivabradina dos veces al día o 10 mg/24 horas de amlodipino durante 3 meses. La DTE aumentó en todos los grupos 27,6; 21,7 y 31,2. En este caso, también se demostró no inferioridad, definida por un límite de -30s, si bien la diferencia de efecto (Ivabradina-amlodipino) favoreció a amlodipino en -1,8 (IC 95% -14,6; 11,0) y -6,6 (IC 95% -19,5; 6,3).

El tercer ensayo valoró frente placebo 5 mg o 7,5 mg dos veces al día de Ivabradina en pacientes que recibían amlodipino (no publicado)². Los resultados demostraron que dicha asociación no aportaba diferencias significativas en los cambios en la DTE.

La eficacia de Ivabradina a largo plazo (1 año), se valoró como objetivo secundario en tres ensayos de seguridad^{2,6}. Las variables fueron el número de ataques de angina semanales y el consumo medio de nitratos de acción corta y se demostró una reducción significativa con Ivabradina 5 mg, 7,5 mg y 10 mg dos veces al día.

Finalmente, el ensayo BEAUTIFUL⁷, en marcha en el momento del registro, pretendió demostrar el efecto positivo de Ivabradina sobre la morbimortalidad cardiovascular pero, lamentablemente, no ha podido hacerlo. Los pacientes (n=10.917) con enfermedad arterial coronaria y disfunción ventricular izquierda (FEV<40%) se aleatorizaron para recibir, doble ciego, un tratamiento con Ivabradina 7,5 mg dos veces al día o placebo durante 19 meses. Aunque la diferencia media entre los cambios de la frecuencia cardíaca en reposo del grupo placebo y del de Ivabradina favoreció a esta última, no se pudo demostrar diferencia alguna entre ambos grupos en la variable principal del estudio compuesta por mortalidad cardiovascular e ingreso hospitalario tanto por infarto de miocardio como por insuficiencia cardíaca (15,4% de pacientes para Ivabradina y un 15,3% para placebo (HR 0,91 IC 95% 0,91-1,1)). Sólo en un subgrupo de pacientes, aquellos con una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm, Ivabradina consiguió reducir la incidencia de variables secundarias como admisiones hospitalarias por infarto de miocardio y revascularización cardíaca⁸, aunque el estudio carecía de la potencia estadística suficiente como para valorar en un subgrupo de pacientes y para variables secundarias la significación de esa reducción.

EFFECTOS ADVERSOS¹

La incidencia de efectos adversos de Ivabradina en los ensayos clínicos fue ligeramente superior a atenolol y similar a amlodipino. Los más frecuentes fueron fenómenos luminosos visuales (14,50%) –fosfenos relacionados con la interacción de Ivabradina con la corriente I_h retiniana- y problemas cardiovasculares como bradicardia (3,3%); bloqueo aurículo-ventricular de 1^{er} grado y extrasístoles ventriculares. Además se produjeron otros tales como visión borrosa; cefalea y mareos.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

Ivabradina está contraindicada en bradicardia severa (<60 lpm en reposo), enfermedad del nodo sinusal y bloqueo sinoauricular,

shock cardiogénico, síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio y angina inestable), bloqueo A-V de 3^{er} grado, hipotensión grave (<90/50 mmHg), insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca de clase III-IV (NYHA) y en combinación con inhibidores potentes del CYP 3A4 como antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona.

Por otra parte, no se recomienda su uso en pacientes con fibrilación auricular y arritmias cardíacas, ni en combinación con calcioantagonistas reductores de la frecuencia cardíaca como verapamilo o diltiazem. No está recomendado su uso en niños y adolescentes, así como en pacientes con insuficiencia hepática grave, pues no se ha estudiado en esas poblaciones.

Se debe emplear con precaución en pacientes con hipotensión leve o moderada, con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o en tratamiento con medicamentos que prolongan dicho intervalo, insuficiencia hepática moderada y renal grave.

INTERACCIONES²

Ivabradina, por la bradicardia que provoca, puede exacerbar el alargamiento del intervalo QT provocado tanto por medicamentos cardiovasculares (quinidina, sotalol, amiodarona) como no cardiovasculares (ziprasidona, etc).

Los inhibidores e inductores del CYP 3A4 pueden interactuar con Ivabradina con resultados clínicos significativos. A la contraindicación del uso concomitante de Ivabradina e inhibidores potentes del CYP 3A4, y el uso conjunto no recomendado con inhibidores moderados como verapamilo y diltiazem, debemos unir el uso con precauciones con inhibidores moderados.

CONCLUSIONES

Ivabradina ha demostrado ser eficaz a la hora de reducir el ritmo cardíaco, con un mecanismo de acción novedoso que carece de efecto inotrópico negativo y no afecta a la conductividad y contractilidad cardíaca.

Sus indicaciones la posicionan en una segunda línea en el tratamiento de la angina de pecho estable –contraindicación o intolerancia a betabloqueantes.

Su eficacia se ha establecido con pruebas que valoraban resultados intermedios –sintomáticos–, pero no se ha podido demostrar un efecto positivo sobre la morbimortalidad cardiovascular –variables clínicas–, salvo en un subgrupo de pacientes, aquellos que presentan una FEV<40% y frecuencia cardíaca ≥70 lpm y en variables secundarias del estudio que precisan confirmación por las limitaciones de diseño del mismo.

No ha sido superior a atenolol o amlodipino. Y no se ha comparado con verapamilo o diltiazem. Además, no ha aportado beneficio adicional en pacientes ya tratados con amlodipino, ni se ha establecido dicho beneficio en combinación con otros medicamentos para la angina.

Tiene un elevado riesgo potencial de interacciones farmacodinámicas –prolongación intervalo QT– y farmacocinéticas –motivadas por su metabolismo hepático–.

La pauta de administración, dos veces al día, y su coste, más elevado, la sitúa por detrás de otras alternativas a los betabloqueantes mucho más consolidadas como verapamilo o diltiazem.

En definitiva, sólo su mecanismo de acción puede hacer que Ivabradina sea una alternativa válida para un grupo de pacientes muy seleccionados, por lo que supone una **APORTACIÓN MODESTA** al arsenal terapéutico.

COSTE / DDD

Principio Activo	Presentación (PVP € ¹)	DDD* (Dosis [^])	Coste€/DDD	Coste €/ (Dosis [^])
Ivabradina (DCI) Procoralan® Corlentor®	5 mg 56 comp. (70,40 ¹) 7,5 mg 56 comp. (72,12 ¹)	10 mg (10-15 mg)	2,51	2,58
Atenolol (DCI)	50 mg 30 comp. (2,50 ¹); 60 comp. (3,53 ¹) 100 mg 30 comp. (3,53 ¹); 60 comp. (7,13 ¹)	75 mg (100 mg)	0,09-0,13	0,12-0,17
Verapamilo (DCI) Manidon®	120 mg 60 comp. lib. prol. (7,17 ¹) 180 mg 60 comp. lib. prol. (14,80 ¹) 240 mg 30 comp. lib. prol. (10,26 ¹)	240 mg (360 mg) (240 - 380 mg)	0,24- 0,34	0,36-0,51
Diltiazem (DCI) EFG Masdil Unimasdil	60 mg 30 comp. (6,66); 60 comp. (13,32) 300 mg 28 cáp. (32,67) Retard 120 mg 60 comp. (34,75) 200 mg 28 cáp. ret. (24,34)	240 mg (180 - 360 mg)	0,89-1,16	0,67-1,74 0,24-0,54
Amlodipino (DCI)	5 mg (6,85 ¹) 10 mg (12,96 ¹)	5 mg (5 -10 mg)	0,23-0,24	0,23-0,49

¹ Precio menor. Anejo 5 de la Orden SCO/3867/2007, de 27 de diciembre, por la que se determinan los nuevos conjuntos de medicamentos y sus precios de referencia. (BOE nº 312 de 29 de diciembre de 2007)

* Fuente: ATC/DDD Index 2008. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.

[^] Dosis de Mantenimiento cada 24 horas. BOT

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Procoralan®, DCI: Ivabradina. Revisión 3ª. Publicado 12/08/2008. Disponible en URL: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H_597-PI-es.pdf
 2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Procoralan®, DCI: Ivabradina. Scientific discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/32044705en6.pdf>
 3. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G; Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107(6):817-23.

4. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529-36.
 5. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable forst angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007; 67(3):393-405.
 6. López-Bescós L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology*. 2007;108(4):387-96.
 7. Fox K, Ford I, Steg P, Tendera M Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Campos Aguilera, F., Carrión Horcajadas, J.L., Casas Paulet, M.A., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a I., y Vergara Martín, J.
 C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
 Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
 Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
 Alcalá, 56 – 28071 Madrid
 Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
 DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-08-005-6