



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



Principio activo:

## IVABRADINA

Nombre Comercial y presentación: **PROCORALAN® (Servier)**  
**CORLENTOR® (Rovi)**

5 mg 56 comp (70,40 €);  
7,5 mg 56 comp (72,12 €)

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

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **IVABRADINA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) 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.**

Ivabradina es el primer fármaco inhibidor de la corriente  $I_f$ , que reduce el ritmo cardiaco 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 1ª elección).

**Eficacia:** ha demostrado la no inferioridad respecto a atenolol 100 mg en un ensayo de 4 meses; sin embargo atenolol presenta la ventaja adicional de ejercer efectos antiarrítmicos, ausentes en ivabradina. También ha resultado no inferior a amlodipino 10 mg, en un ensayo de 3 meses. Los resultados de eficacia en ambos ensayos se miden con variables intermedias en pruebas de esfuerzo (variables no clínicas). No ha demostrado ser más eficaz que placebo cuando se añade al tratamiento con amlodipino. Faltan ensayos frente a comparadores importantes (verapamilo, diltiazem) y resultados de morbimortalidad cardiovascular.

**Seguridad:** los efectos adversos más frecuentes (14,5% de los pacientes) son los fenómenos luminosos o fosfenos de intensidad leve a moderada. Otros efectos adversos frecuentes son: bloqueo AV de 1er grado, extrasístoles ventriculares y bradicardia. Esta última es más frecuente con ivabradina que con amlodipino, lo que supone un cierto potencial arritmogénico.

Tiene un elevado riesgo potencial de interacciones porque se metaboliza por el citocromo P450 y alarga el intervalo QT.

**Pauta:** 5 ó 7,5 mg dos veces al día, con el desayuno y la cena.

**Coste:** el coste del tratamiento es 2-3 veces más caro que con calcioantagonistas y 20 veces más caro que con atenolol.

Por todo ello, ivabradina no aporta ninguna ventaja frente a las alternativas disponibles para los pacientes con angina de pecho estable que presentan contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

**Posibilidades de calificación:**

Aporta en situaciones concretas: \*

Importante mejora terapéutica: \*\*\*

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: \*\*

No valorable: información insuficiente ??

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, 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.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

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.

**Contraindicaciones:** frecuencia cardiaca 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 cardiaca de clase III-IV, dependencia del marcapasos, angina inestable, bloqueo A-V de 3er grado, combinación con inhibidores potentes del citocromo P4503A4, embarazo y lactancia.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Ivabradina inhibe selectivamente la corriente  $I_h$ , disminuyendo así la frecuencia cardiaca y el consumo miocárdico de oxígeno. No se modifican la contractilidad miocárdica, la conducción intracardiaca ni la repolarización ventricular. La reducción de la frecuencia cardiaca a las dosis usuales, es de aproximadamente 10 lpm. Ivabradina también puede interactuar con la corriente  $I_h$  retiniana.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

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 cardiaca 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 se ha comparado sólo frente a atenolol y a amlodipino, en tres ensayos doble ciego a corto plazo (3 y 4 meses) que utilizan criterios de eficacia intermedios, mediante prueba de esfuerzo (las variables de eficacia no son clínicas). Dos son estudios de no inferioridad<sup>3,4</sup>, y el tercero no está publicado (se evalúa en el informe de la EMEA<sup>2</sup>). Un ensayo (939 pacientes, 4 meses)<sup>3</sup> concluyó la no inferioridad de ivabradina (7,5 ó 10 mg dos veces/día) vs atenolol 50-100 mg/día. Otro ensayo (1.195 pacientes, 3 meses)<sup>4</sup> concluyó la no inferioridad de ivabradina (7,5 ó 10 mg dos veces/día) vs amlodipino 10 mg/24h. La EMEA cuestiona en su evaluación la robustez de los resultados de este último estudio.

Un tercer ensayo (728 pacientes, 3 meses) no ha logrado demostrar que añadir ivabradina (5 ó 7,5 mg) al tratamiento con amlodipino sea más eficaz que añadir placebo.

Por tanto, 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 adversas<sup>1</sup>

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%)<sup>2</sup>. 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 1er grado, extrasístoles ventriculares, visión borrosa, cefaleas, mareos.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardiacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia. No se recomienda el uso inmediatamente después de un ictus.

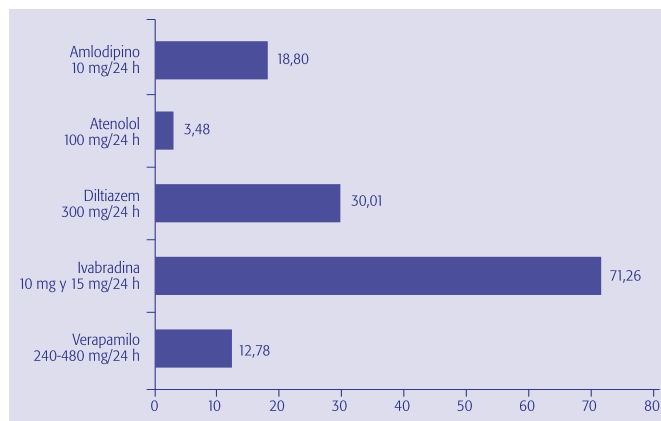
No se conocen los efectos sobre la función retiniana del tratamiento durante más de un año. Precaución en retinitis pigmentosa.

Precaución en hipotensión leve o moderada. Evitar en pacientes con alargamiento del intervalo QT o en tratamiento con medicamentos que lo prolongan. Precaución en insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal grave.

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).

No se recomienda el uso concomitante con verapamilo y diltiazem. En ancianos se recomienda iniciar con dosis de 2,5 mg 2 veces/día.

## COSTE MEDIO TRATAMIENTO (€/28 DÍAS)



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los objetivos básicos del tratamiento de la angina estable son: mejorar el pronóstico (previniendo el IAM y la muerte), y minimizar o eliminar las crisis de angor. En su manejo se emplean tres clases principales de fármacos: betabloqueantes, calcio-antagonistas y nitratos.

Los nitratos de acción corta por vía sublingual se utilizan para el alivio de los síntomas anginosos, mientras que los de acción larga se usan para la profilaxis de forma intermitente, ya que su uso continuado produce taquiflaxia.

Según recomiendan las guías de práctica clínica<sup>6,7</sup>, **los betabloqueantes son los fármacos de primera línea** porque son más eficaces en el alivio de síntomas y han demostrado reducir la mortalidad tras IAM.

Los calcio-antagonistas limitadores de la frecuencia (verapamilo, diltiazem) o dihidropiridinas de acción larga (amlodipino, felodipino...) se consideran una alternativa cuando los betabloqueantes están contraindicados o no se toleran<sup>6,7</sup>. Según la Guía SIGN<sup>6</sup> la elección del calcio-antagonista dependerá de la comorbilidad y las interacciones. Se deben evitar las dihidropiridinas de acción corta<sup>8</sup>.

Otras alternativas son los nitratos de acción larga y nicorandilo (no comercializado en España)<sup>6,7</sup>.

Ivabradina es el primer fármaco de una nueva clase de agentes antiisquémicos, los inhibidores de la corriente  $I_h$ , que reducen el ritmo cardiaco sin afectar a la fuerza contráctil del corazón. En su comparación frente a atenolol, en un ensayo con variables de eficacia intermedias (pruebas de esfuerzo), resultó ser no inferior, pero presentó mayor frecuencia de efectos adversos. Además, a diferencia de los betabloqueantes, carece de efecto antiarrítmico, lo cual puede agravar la tendencia a la bradicardia que suelen presentar los pacientes con intolerancia a betabloqueantes.

En cuanto a su comparación con calcioantagonistas, en un estudio parece demostrarse la no inferioridad frente a amlodipino, aunque la EMEA se cuestiona la robustez de los resultados. En otro estudio no es más eficaz que placebo cuando se añade al tratamiento con amlodipino. No se han realizado ensayos comparativos frente a verapamilo y diltiazem (calcioantagonistas limitadores de la frecuencia).

Ivabradina no dispone de ensayos que establezcan su efecto en la morbimortalidad cardiovascular.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE IVABRADINA en: [www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)