



Comisión de Evaluación de Medicamentos

IVABRADINA

Angina de pecho

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ivabradina

Indicación clínica: Angina de pecho cuando están contraindicados los betabloqueantes

Autores: Beatriz Calderón

Revisores: Gemma Melero y María Adrover

Fecha: Enero 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ivabradina

Nombre comercial: Procoralan® y Corlontor®

Laboratorio: Servier, Rovi.

Grupo terapéutico: Denominación: Otros preparados para terapia cardíaca, solos.

Código ATC: C01EB

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica

Vía de registro: centralizado (EMA)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA
PROCORALAN Comp. Recubiertos 5 mg	56	6524510	70,4 €
CORLENTOR Comp. Recubiertos 5 mg	56	6530603	70,4 €
PROCORALAN Comp. Recubiertos 7,5 mg	56	6524527	72,12 €
CORLENTOR Comp. Recubiertos 7,5 mg	56	6530610	72,12 €

3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

3.1 Mecanismo de acción¹

Ivabradina es un fármaco que reduce únicamente la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente If que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardíaca. Los efectos cardíacos son específicos del nodo sinusal sin efecto sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular ni tampoco sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.

Ivabradina también puede interaccionar con la corriente Ih retiniana, que se asemeja mucho a la corriente If cardíaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes.

En circunstancias propicias (ej. cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente Ih por la ivabradina origina los fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fenómenos luminosos (fosfenos) se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual (ver efectos adversos).

3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS Y EMEA: 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. Fecha aprobación: 25/10/05²

FDA: NO aprobado

3.3 Posología, forma de preparación y administración

Adultos

Dosis inicial: 5 mg, dos veces al día vía oral.

Después de tres a cuatro semanas de tratamiento, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día, en función de la respuesta terapéutica.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces al día.

El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, por la mañana y por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición.

Ancianos

Dado que ivabradina se ha estudiado en un número limitado de pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja en este tipo de pacientes (2,5 mg dos veces al día) antes de aumentar la dosis si fuera necesario en la exposición sistémica.

Farmacocinética

Absorción: La ivabradina se absorbe de forma rápida tras su administración oral. La biodisponibilidad es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

Distribución: Se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 litros..

Metabolismo: Se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Posee baja afinidad por el CYP3A4, por lo que no muestra inducción o inhibición clínicamente significativa del CYP3A4 u otras isoenzimas del CYP. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina.

Eliminación: Se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% del AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. Ivabradina se elimina rápidamente, sobre todo como metabolitos que se excretan por igual en la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia antiisquémica y anginosa de la ivabradina se ha estudiado empleando la prueba de esfuerzo estándar, por ergometría, en pacientes con angina crónica estable.

Las principales ventajas de la ivabradina frente a los demás alternativos, son que debido a su único mecanismo de acción; reduce la frecuencia cardíaca, pero sin deprimir el miocardio, ni tampoco afectar a la pre o poscarga.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Presentación	Posología (en angina)	Características diferenciales
IVABRADINA	Comprimidos recubiertos	Dosis inicial: 5 mg/12h Se puede incrementar a 7,5 mg/12h al día en función de la respuesta terapéutica. Si FC<50 lpm: 2,5 mg/12h	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibidor de la corriente If (único de su clase) ▪ Interacción con inhibidores del CYP3A4.
ATENOLOL	Comprimidos; cápsulas	100 mg/día ó 50 mg/12h	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beta-bloqueante ▪ Primera línea de tratamiento ▪ Contraindicado en: asma, EPOC, enfermedad vascular periférica. ▪ Precaución en diabetes.
AMLODIPINO	Comprimidos	Dosis inicial: 5mg/día Dosis máx: 10 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcio-antagonista (dihidropiridinas) ▪ Segunda línea de tratamiento, cuando los beta-bloqueantes están contraindicados o son inefectivos, o en combinación con beta-bloqueantes cuando estos solos son inefectivos. ▪ Contraindicado en: disfunción ventricular izquierda, hipotensión.
VERAPAMILO	Comp recub. Comp lib retard	Dosis: 80-160 mg/8h lib.normal 120-480mg/día lib retard	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcio-antagonista (fenilalquilaminas) ▪ Segunda línea de tratamiento (ver amlodipino)
DILTIAZEM	Caps o comp	Dosis inicial: 30 mg/6h Dosis usual: 180-360 mg/día en 3-4 dosis Dosis máx: 480 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calcio-antagonista (benzotiazepinas) ▪ Segunda línea de tratamiento (ver amlodipino)
NITROGLICERINA	Parches; Ampollas; comprimidos; gel; spray	PARCHE: Dosis inicial: 5 mg/día; Dosis máx: 15 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrito ▪ Control rápido de los síntomas anginosos (comp, spray, amp) ▪ Profilaxis intermitente (parches) ▪ Taquifilaxia (parches).
ISOSORBIDE MONONITRATO	Comprimidos; Comprimidos retard	Dosis inicial: 20 mg 2 o 3 veces/día Dosis máx: 40 mg/8h RETARD: 50 mg/día (40-60 mg/día)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nitrito ▪ Profilaxis intermitente

4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2005), en el que se describen 3 ensayos pivotaes fase III y 2 ensayos de fase II. De estos ensayos, 3 comparan la ivabradina con placebo y dos con el fármaco activo (uno con atenolol y uno con amlodipino).

En ellos, la eficacia se determina a través de duración total del ejercicio, tiempo hasta el descenso de 1 mm del segmento ST y el tiempo hasta el inicio de la angina limitante, siendo la variable principal del estudio el cambio de la tolerancia total al ejercicio (TED), respecto a la línea basal.

El efecto profiláctico de la ivabradina en la aparición de los síntomas de angina, se ha estudiado en tres estudios de 1 año de duración, y en un ensayo de 5 años de duración en desarrollo en este momento.

Además se acaban de publicar los primeros resultados del ensayo BEAUTIFIL (morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-

ventricULAR dysfunction), diseñado para ver si añadir ivabradina al tratamiento estándar para disminuir la frecuencia cardíaca podría reducir la muerte cardíaca y la mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción del ventrículo izquierdo.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos y evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados .

IVABRADINA FRENTE PLACEBO: ESTUDIOS DE DOSIS RESPUESTA^{2,3}

Ivabradina (2,5mg, 5mg y 10mg 2 veces al día) frente a placebo, reduce la frecuencia cardíaca dosis dependiente tanto en reposo como en ejercicio. Se observó una mejoría significativa dosis dependiente en todos los parámetros medidos en la prueba de esfuerzo: duración total del ejercicio, tiempo hasta el descenso de 1 mm del segmento ST y tiempo hasta el inicio de la angina limitante.

IVABRADINA FRENTE ATENOLOL: ESTUDIO INITIATIVE (INTERNATIONAL TRIAL ON THE TREATMENT OF ANGINA WITH IVABRADINE VS ATENOLOL)⁴

Se trata de un estudio de no inferioridad en el que se mide el cambio de la tolerancia total al ejercicio a los 4 meses de tratamiento con respecto a la línea base, analizada en el valle de la actividad, considerando el límite clínicamente plausible de no inferioridad igual a -35 segundos. Este estándar de referencia de 35 segundos durante la prueba de esfuerzo fue estimado por un comité independiente experto de acuerdo con normas aprobadas por la agencia reguladora, pero la agencia evaluadora de la EMEA lo considera demasiado permisivo.

Ivabradina a dosis de 7,5mg/12h VO, proporcionó una mejora de la tolerancia al ejercicio al igual que el atenolol 100 mg/día VO (aproximadamente 1,5 minutos al finalizar el estudio, respecto al nivel basal). No se hicieron esfuerzos por aumentar hasta las dosis máximas tolerables, por lo que no se pueden hacer inferencias sobre la superioridad de un fármaco sobre el otro.

Los datos del estudio sólo prueban que, a dosis clínicamente plausibles, ivabradina no es inferior a atenolol. Una de las limitaciones es la falta de un grupo control con placebo para comparar el efecto de atenolol. Aunque no aparecieron problemas de seguridad durante el ensayo, la duración limitada de observación sugiere la necesidad de un seguimiento a más largo plazo antes de llegar a conclusiones firmes sobre la seguridad en el empleo crónico de ivabradina (Tabla 1).

Tabla 1. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with con atenolol in patients with chronic stable angina. Referencia: Eur Heart J. 2005 Dec;26 (23) :2529-36. (CL3-017)

-Nº de pacientes: 939 pacientes (315 ivabradina con 7,5 mg; 317 con ivabradina 10 mg; 307 con atenolol 50/100mg)
-Diseño: Estudio multicéntrico de fase III, randomizado, doble ciego, controlado con grupo paralelo para la evaluación de la eficacia y seguridad de la administración oral crónica de ivabradina comparada con atenolol en pacientes con angina de esfuerzo estable. Estudio de no inferioridad versus atenolol, de 4 meses de duración.
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

- Grupo activo 1: 5mg/12h de ivabradina durante 4 semanas, seguidos de 7,5mg/12h durante 12 semanas
- Grupo activo 2: 5mg/12h de ivabradina durante 4 semanas, seguidos de 10mg/12h durante 12 semanas.
- Grupo control: 50mg/24h de atenolol durante 4 semanas, seguido de 100mg/24h durante 12 semanas.

-Criterios de inclusión:

- Pacientes > 18 años
- Historia de angina de esfuerzo estable \geq 3 meses previos al estudio. Evidencia de enfermedad arterial coronaria (CAD).
- 2 Test de tolerancia al ejercicio (ETT) positivos previos a la randomización definidos como aparición de angina limitante y 1 mm horizontal o descenso de la inclinación del segmento ST entre 3 y 12 minutos del inicio.
- Tiempo hasta conseguir una depresión del segmento ST (TST).

-Criterios de exclusión:

- Enfermedad cardíaca diferente a CAD.
- CAD principalmente izquierda de alto grado conocida.
- Insuficiencia cardíaca congestiva grado III / IV (NYHA)
- Hipotensión sintomática o hipertensión no controlada.
- Fibrilación auricular/flutter, marcapasos o implante de desfibrilador.
- Bloqueo AV de 2º/3º grado.
- Contraindicaciones del atenolol, reciente tratamiento con amiodarona (<3 meses) o bepridil (<7días).
- ALT > 3 veces su valor normal o Creatinina sérica > 180 μ mol/L; Hemoglobina < 100 g/L. Alteración de electrolitos; Desordenes tiroideos controlados con tiroxina durante menos de 3 meses.
- Trastornos psiquiátricos severos.

-Tipo de análisis: ITT (300 pacientes ivabradina 7,5mg; 298 pacientes ivabradina 10mg; 286 pacientes atenolol 50/100mg)

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Atenolol 50 mg/100 mg N = 286 pac	Ivabradina 5 mg / 7,5 mg N = 300 pac	Diferencia vs atenolol, E (DE) ^a (IC 95%)	p-value for non-inferiority ^b	Ivabradina 5 mg /10 mg N = 298 pac	Diferencia vs atenolol, E (DE) ^a (IC 95%)	p value for non-inferiority ^b
Resultado principal ▪ Cambio de la tolerancia total al ejercicio (TED) a los 4 meses de tto con respecto a la línea base, analizada en el valle de la actividad (seg).	78,8 \pm 133,4	86,8 \pm 129,0	10,26 (9,45) [-8,28, 28,80]	<0.001	91,7 \pm 118,8	15,69 (9,46) [-2,88, 34,25]	<0.001
Resultados secundarios interés ▪ Cambios en el tiempo de angina limitante (TLA). (seg)	85,4 \pm 133,7	91,8 \pm 131,1	9,33 (9,65) [-9,60, 28,26]	0.017	96,9 \pm 121,2	15,07 (9,65) [-3,86, 34,01]	0.004
▪ Cambio tiempo hasta comienzo de angina (TAO). (seg)	135,2 \pm 157,7	145,2 \pm 153,4	12,11 (11,51) [-10,48, 34,71]	0.019	139,6 \pm 140,6	10,14 (11,55) [-12,53,32,81]	0.018
▪ Cambio tiempo hasta depresión del ST de 1 mm (TST). (seg)	95,6 \pm 147,5	98,0 \pm 153,7	4,26 (10,74) [-16,81, 25,34]	0.270	86,9 \pm 128,2	-3,32 (10,75) [-24,41, 17,78]	0.626

LÍMITE DE NO-INFERIORIDAD -35 seg

(a)E (DE): desviación estándar estimada; (b)p-value < 0,00 = no-inferioridad.

IVRABADINA frente AMLODIPINO⁵:

Se trata de otro estudio de no inferioridad, en el que al igual que en el anterior se demuestra la no inferioridad de ivabradina frente a amlodipino a los 3 meses de tratamiento, pero en esta ocasión el límite predefinido es de -30 segundos.

La robustez de los resultados es cuestionable, considerando el tamaño del efecto (28 segundos con ivabradina y 31 segundos con amlodipino en la el TED), y el límite inferior del intervalo de confianza obtenido (IC 95% de -14,6, +11,6). (Tabla2)

En una análisis post-hoc se confirmó la no-inferioridad de ivabradina 7,5 mg dos veces al día frente a amlodipino, utilizando un margen de 15 segundos.

Sería conveniente que se realizaran estudios de no-inferioridad con otro calcio-antagonista, como verapamilo y diltiazem.

Tabla 2. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipino in patients with stable effort angina pectoris. Referencia: Drugs 2007; 67 (3):393-405. (CL3-023)							
<p>-Nº de pacientes: 1195 pacientes (400 con ivabradina 7,5mg; 391 con ivabradina 10mg; 404 con amlodipino 10mg) -Diseño: Estudio multicéntrico de fase III, randomizado, doble ciego, controlado con grupo paralelo para la evaluación de la eficacia y seguridad de la administración oral crónica de ivabradina comparada con amlodipino en pacientes con angina de esfuerzo estable. Estudio de no inferioridad versus amlodipino, de 3 meses de duración. -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: ▪ Grupo activo 1: 7,5mg/12h de ivabradina durante 3 meses. ▪ Grupo activo 2: 10mg/12h de ivabradina durante 3 meses. ▪ Grupo control: 10mg/24h amlodipino durante 3 meses. -Criterios de inclusión: ▪ Pacientes > 18 años y < 90 años. ▪ Historia de angina de esfuerzo estable ≥ 3 meses previos al estudio, aliviada en reposo o con nitratos acción corta. ▪ CAD documentada por la aparición de infarto de miocardio ≥ 3 meses previos al estudio, o angioplastia coronaria percutánea ≥ 6 meses previos al estudio, o por angiografía coronaria, escintigrafía o electrocardiograma. ▪ Test de tolerancia al ejercicio (ETT) con bicicleta positivo (con ambos, angina limitante y depresión del segmento ST ≥1mm comparado con el reposo) en la selección y en la inclusión. -Criterios de exclusión: ▪ Imposibilidad de realizar el ETT. ▪ Anormalidades en el ECG que puedan confundir la interpretación del ETT. ▪ Angina inestable, angina de Prinzmetal o "angina microvascular". -Tipo de análisis: ITT (381 pacientes ivabradina 7,5 mg; 381 pacientes ivabradina 10 mg; 398 pacientes con amlodipino 10mg)</p>							
Resultados							
Variable evaluada en el estudio	Amlodipino 10 mg/día (n=398)	Ivabradina 7,5 mg/12h (n=381)	Diferencia vs amlodipino, E (DE)^a (IC 95%)	p- value for non-inferiority^b	Ivabradina 10 mg/12h (n=376)	Diferencia vs amlodipino, E (DE)^a (IC 95%)	p- value for non-inferiority^b
Resultado principal ▪ Cambio TED a los 3 meses de tto con respecto a la línea base, analizada en el valle de la actividad (seg)	31,2 ± 92,0	27,6 ± 91,7	-1,8 (6,6) [-14,4, 11,1]	<0.001	21,7 ± 94,5	-6,6 (6,6) [-19,5, 6,3]	<0,001
Resultados secundarios interés ▪ Cambio TLA (seg)	32,7 ± 92,1	29,9 ± 93,3	-1,20 (6,59) [-14,14, 11,74]	<0.001	22,9 ± 94,7	-6,96 (6,63) [-19,97, 6,04]	<0.001
▪ Cambio TAO (seg)	66,6 ± 99,1	64,7 ± 104,9	-0,6 (7,4) [-15,2, 14,0]	<0.001	59,7 ± 110,8	-4,6 (7,5) [-19,3, 10,1]	<0.001
▪ Cambio TST (seg)	39,7 ± 103,2	44,9 ± 98,6	6,5 (7,2) [-7,6, 20,6]	<0.001	34,7 ± 104,5	-1,8 (7,2) [-16,0, 12,3]	<0.001
LÍMITE DE NO-INFERIORIDAD -30 seg							
^a E (DE): desviación estándar estimada; ^b p-value < 0,001 = no-inferioridad.							

IVABRADINA +AMLODIPINO VS PLACEBO + AMLODIPINO:²

El principal objetivo de este estudio, no publicado, era demostrar que tras tres meses de tratamiento, ivabradina (5mg ó 7.5 mg dos veces al día) era más eficaz que placebo, en pacientes mal controlados con amlodipino, cuando se añaden al tratamiento de amlodipino, midiendo la mayor la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de esfuerzo. Sólo encontraron diferencias en cuanto al efecto antianginoso y antiisquémico significativas en el pico de actividad de ivabradina , pero no en el valle de concentración del fármaco sobre la terapia de base con amlodipino.(Tabla 3)

Tabla 3.	
-Nº de pacientes: 728pacientes (232 ivabradina 5 mg dos veces al día + amlodipino 10 mg/día; 244 ivabradina 7,5 mg dos veces al día +amlodipino 10 mg/día; 252 placebo + amlodipino 10 mg/día; 391 con ivabradina 10mg; 404 con amlodipino 10mg)	
-Diseño: Estudio multicéntrico de fase III, randomizado, paralelo, doble ciego, controlado para la evaluación de la eficacia y seguridad de la administración oral crónica de ivabradina comparada con amlodipino en pacientes con angina de esfuerzo estable.	
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:	
▪ Grupo activo 1: 7 ivabradina 5 mg dos veces al día + amlodipino 10 mg/día durante 3 meses.	
▪ Grupo activo 2: ivabradina 7,5 mg dos veces al día +amlodipino 10 mg/día durante 3 meses.	
▪ Grupo control: ivabradina 10mg durante 3 meses.	
▪ Grupo control,: amlodipino 10mg	

Table 10: Main ETT results from study CL3-018					
Treatment group	Baseline mean ± SD	Change after treatment mean ± SD	Adjusted difference from placebo (SE)	95% CI ^a	p-value ^a
Trough of drug activity					
Total exercise duration (s)					
Placebo	582.8 ± 142.8	52.5 ± 113.7			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	596.8 ± 138.7	62.4 ± 139.7	13.06 (10.88)	-8.29; 34.42	0.115
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	585.0 ± 141.6	58.3 ± 110.9	7.50 (10.79)	-13.69; 28.68	0.244
Time to 1 mm ST segment depression (s)					
Placebo	496.1 ± 164.6	74.9 ± 147.2			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	508.3 ± 163.0	84.5 ± 154.7	12.96 (13.15)	-12.87; 38.79	0.162
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	505.8 ± 165.2	81.6 ± 140.2	9.87 (13.00)	-15.66; 35.40	0.224
Time to angina onset (s)					
Placebo	476.6 ± 145.0	89.9 ± 126.3			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	491.5 ± 145.2	105.2 ± 166.7	18.70 (12.93)	-6.70; 44.09	0.074
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	475.5 ± 145.6	104.9 ± 138.2	15.41 (12.84)	-9.81; 40.63	0.115
Peak of drug activity					
Total exercise duration (s)					
Placebo	581.2 ± 142.6	58.4 ± 124.0			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	595.4 ± 137.6	84.1 ± 150.1	30.15 (11.80)	6.97; 53.32	0.005
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	583.0 ± 141.1	79.0 ± 124.2	23.05 (11.74)	0.01; 46.10	0.025
Time to 1 mm ST segment depression (s)					
Placebo	493.9 ± 163.9	74.1 ± 159.8			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	507.7 ± 160.9	100.4 ± 161.7	31.03 (13.93)	3.68; 58.38	0.013
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	502.8 ± 164.8	96.5 ± 152.1	25.74 (13.85)	-1.45; 52.94	0.032
Time to angina onset (s)					
Placebo	476.2 ± 144.5	98.9 ± 144.0			
Ivabradine 5 mg b.i.d.	490.4 ± 144.5	142.6 ± 168.4	47.54 (13.75)	20.55; 74.53	< 0.001
Ivabradine 7.5 mg b.i.d.	473.8 ± 146.2	130.6 ± 144.1	32.21 (13.70)	5.31; 59.11	0.010

^a analysed using a superiority test for ivabradine compared with placebo, with a one-sided type I error rate of 0.025.

ESTUDIOS A LARGO PLAZO²

Tras un año de tratamiento, ivabradina reduce la frecuencia de ataques de angina y el consumo de nitratos, definidos como objetivos secundarios en los tres estudios.

La presencia de efecto rebote tras la retirada de ivabradina ha sido descartada en los estudios realizados. (Tabla 4)

Tabla 4	Estudio CL3-019	Estudio CL3-021	Estudio CL3-022
DISEÑO	Multicéntrico Randomizado Doble ciego Controlado Grupos paralelos 1 año de duración	Multicéntrico Randomizado Doble ciego Grupos paralelos 1 año de duración	Multicéntrico De extensión de pacientes con ivabradina 7,5mg/12h en pacientes con angina estable incluyendo pacientes de los estudios CL3-017 (vs atenolol) y CL3-018 (vs placebo en terapia con amlodipino).
COMPARACIÓN	Ivabradina 10 mg/12h vs Atenolol 100 mg/24h	Ivabradina 5mg/12h vs ivabradina 7,5 mg/12h	Ivabradina 7,5mg/12h
TOTAL PACIENTES	318 pacientes: 212 en el grupo de ivabradina 106 en el grupo de atenolol.	386 pacientes: 198 ivabradina 5 mg/12h 188 ivabradina 7,5 mg/12h	391 pacientes: 291 del estudio CL3-017 269 del estudio 018
PRINCIPAL CRITERIO DE EFICACIA (definido como un objetivo secundario)	- Número de ataques de angina por semana, y - Consumo medio de nitratos de acción corta por semana (basado en la información del diario del paciente).	- Número medio de ataques de angina por semana. - Consumo medio de nitratos de acción corta por semana. (basado en la información del diario del paciente).	- Número medio de ataques de angina por semana. - Consumo medio de nitratos de acción corta por semana. (basado en la información del diario del paciente).

ENSAYO BEAUTIFUL: (morBidity-mortality EvAIUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction)⁶

Ivabradina no mejora los resultados cardíacos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable y disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI).

El ensayo BEAUTIFIL fue diseñado para ver si añadir ivabradina al tratamiento estandar para disminuir la frecuencia cardíaca podría reducir la muerte cardíaca y la mortalidad en pacientes con EAC y DSVI, sin conseguir demostrarlo. La hipótesis de los autores es que la disminución de la frecuencia cardíaca podría reducir la mortalidad y los acontecimientos cardiovasculares, aunque esto no ha sido probado ya que los agentes actuales (ej. beta-bloqueantes) tienen otras acciones cardiovasculares que podrían confundir los resultados.

Tabla 5. The Lancet 2008; 372:807-816

<p>-Nº de pacientes: 10.917 adultos</p> <p>-Diseño: Estudio multicéntrico de fase III, randomizado, doble ciego, controlado con grupo paralelo para ver si añadir ivabradina al tratamiento estandar para disminuir la frecuencia cardíaca podría reducir la muerte cardíaca y la mortalidad en pacientes con EAC y DSVI</p> <p>-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ivabradina (n=5.479; 5mg inicialmente, incrementando hasta 7,5mg dos veces al día) • o placebo (n=5.438). <p>El tratamiento fue reducido/ interrumpido si la frecuencia cardíaca cayó por debajo de 50bpm y/o en presencia de síntomas de bradicardia.</p> <p>-Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adultos >55 años ó >18 años si diabetes con EAC y con FEVI<40%. ▪ estar en ritmo sinusal ▪ tener una frecuencia cardíaca de reposo de 60 latidos por min ▪ haber estado estables en términos de angina y/o insuficiencia cardíaca durante los tres meses previos

- Haber recibido medicación sin cambios en el último mes.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes con IM o revascularización coronaria en los últimos 6 meses
- ICTUs en los últimos tres meses
- Implantado un desfibrilador
- HTA severa o incontrolada
- Bloqueo auriculoventricular completo
- Intervalo QT alargado congénito
- Síntomas de ICC según NYHA (clase IV)
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la CYP p450

-Tipo de análisis: ITT

Resultados

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	Ivabradina 7,5 mg/12h (n=54791)	PLACEBO (n=5348)	<i>HR(95% IC)</i>	<i>p- value for non-inferiority</i>
<i>Resultado principal</i> Muerte cardiovascular, I Ingreso hospitalario por infarto de miocardio, e ingreso hospitalario para nuevo inicio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca.	844(15,4%)	832(15,3%)	1 (0,91-1,10)	0,94
Variables secundarias				
Mortalidad global	572(10,4%)	547(10,1%)	1,04(0,92-1,16)	0,55
Mortalidad cardiovascular	469(8,6%)	435(8%)	1,07(0,94-1,22)	0,32
Mortalidad cardíaca	136(2,5%)	151(2,8%)	0,89(0,71-1,12)	0,33
Ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca	426(7,8%)	427(7,9%)	0,99(0,86-1,13)	0,85
Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario para nuevo inicio o empeoramiento de insuficiencia cardíaca	757(13,8%)	723(13,3%)	1,04(0,94-1,15)	0,48
Ingreso hospitalario por infarto de miocardio	199(3,6%)	226(4,2%)	0,87(0,72-1,06)	0,16
Ingreso hospitalario por infarto de miocardio o angina inestable	303(5,5%)	317(5,8%)	0,95(0,81-1,11)	0,5
Revascularización coronaria	155(2,8%)	186 (3,4%)	0,83(0,67-1,02)	0,078

La edad media del grupo fue de 65 años, y el 83% fueron hombres. La media de la frecuencia cardíaca basal fue de 71,6 latidos por minuto, y la media del FEVI fue de 32,4%. El 94% de los pacientes tomaban aspirina o un anticoagulante, el 87% un beta-bloqueante, el 74% estatinas y el 90% un IECA o un ARA-II (sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos).

Después de una **mediana de seguimiento de 19 meses**, además de los resultados de la tabla 5 es interesante destacar los siguientes:

- La diferencia media entre los grupos de tratamiento (placebo menos ivabradina) en el cambio desde la basal de la frecuencia cardíaca en reposo fue 7,2 lpm(IC 95% 6,8-7,5) a los 6 meses, 6,4 lpm (6,0-6,8) a los 12 meses, 6 lpm (5,6-6,5) a los 18 meses, y 5,6 lpm (5,1-6,2) a los 24 meses.
- En un **subgrupo de pacientes pre-especificado con frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm**, no hubo efecto de ivabradina sobre la variable primaria (HR 0,91; IC 95% 0,81-1,04; p=0,17) pero se observó una reducción de la incidencia de las siguientes variables secundarias: ingreso hospitalario por infarto de miocardio fatal y no fatal (0,64, IC 95% 0,49-0,84, p=0,001) y revascularización coronaria (0,70, IC 95% 0,52-0,93, p=0,016). Por este motivo los autores sugieren que ivabradina se podría utilizar para reducir la incidencia de los resultados de la

enfermedad arterial coronaria en un subgrupo de pacientes que tienen frecuencias cardíacas de 70 latidos por minuto o mayores. Los resultados necesitan ser confirmados en un estudio prospectivo.

4.4 Evaluación de fuentes secundarias

Las guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología (2006) SIGN (Febrero de 2007) y NHS UKMi incluyen la ivabradina en sus recomendaciones como última línea de tratamiento para mejorar los síntomas o reducir la isquemia en pacientes con angina estable. Como fármacos de primera y segunda línea, siguen recomendando los beta-bloqueantes y antagonistas del calcio. (verapamilo y diltiazem)^{7,8,9}

Los principales argumentos en contra de la utilización de ivabradina son: que ivabradina sólo ha sido evaluada frente a placebo y en estudios de no-inferioridad en los que no ha podido demostrar ser mejor a atenolol y amlodipino, la falta de estudios de comparación con otras terapias de 2ª línea como verapamilo o diltiazem, la alta incidencia de efectos adversos y las importantes interacciones que presenta ivabradina. También añaden que mientras la ventaja sintomática ha sido demostrada claramente, la protección a largo plazo contra acontecimientos cardiovasculares aún tiene que ser determinada.

En resumen, consideran que la ivabradina ocupa un lugar bajo en la terapia antianginosa porque las pruebas sobre su eficacia y seguridad son relativamente débiles, y hay agentes alternativos disponibles

En una reevaluación realizada en Febrero de 2007, el SMC (SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM) acepta ivabradina para el uso restringido en el sistema sanitario para el tratamiento sintomático de pacientes con angina estable con ritmo sinusal normal para los cuales el control de la frecuencia cardíaca es deseable y no pueden tomar beta-bloqueantes (por contraindicación o intolerancia) ni antagonistas del calcio que afecten a la FC (verapamilo, diltiazem).

El Drug Therapeutic Bulletin, DTB (nov 2008) concluye que en aquellos sujetos con angor estable que no toleren los BBQ deben usarse ACAs tipo verapamil/diltiazem, nitratos largos o nicorandil, antes que plantear ivabradina.

Otros centros de evaluación autonómica, como el CADIME, CANM, CEVIME, SNS, ICSS o internacional como el Prescrire concluyen que ivabradina no supone un avance terapéutico. (Acceso a través del grupo Genesis: <http://genesis.sefh.es/enlacesinteres/index.html>).

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 5.000 participantes. En los estudios de fase II-III aproximadamente 2.900 pacientes fueron tratados con ivabradina. Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes observados con las dosis de 5 mg y 7,5 mg fueron síntomas visuales, puntos de mayor intensidad luminosa en el campo visual (fosfenos), y los cardíacos, sobre todo bradicardia (0,5% de pacientes experimenta bradicardia por debajo de 40 lpm), extrasístoles ventriculares, cefalea, vértigo, visión borrosa, bloqueo AV grado I y palpitaciones.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos oculares y cardíacos emergentes reportados por los pacientes expuestos a ivabradina, atenolol y amlodipino en el análisis de seguridad de la información de todos los estudios.(Informe EPAR EMEA).

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

Resultados de seguridad										
	Ivabradina (5 o 7,5 mg/12h) N=1651		Ivabradina (10 mg/12h) N=1160		Placebo N=313		Atenolol N=408		Amlodipino N=404	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Desordenes oculares:</i>	281	17,0	336	29,0	10	3,2	39	9,6	19	4,7
▪ <i>Perturbación visual</i>	270	16,4	316	27,2	9	2,9	27	6,6	18	4,5
<i>Desordenes cardíacos</i>	296	17,9	219	18,9	29	9,3	62	15,2	53	13,1

En comparaciones directas, los eventos coronarios serios fueron significativamente mayores con ivabradina que con atenolol. Un análisis más profundo en pacientes que no habían recibido betabloqueantes (30%) mostró incidencias similares. Las arritmias severas fueron también más frecuentes con ivabradina que con atenolol (1,3% versus 0,7%) o amlodipino (0,6% versus 0,2%).

Además, ivabradina provoca efectos adversos visuales (fosfenos) en aproximadamente el 18% de pacientes a corto plazo, mucho mayores que con atenolol y amlodipino 9,6% y 4,7% respectivamente) La información es insuficiente para evaluar los posibles riesgos de toxicidad sobre la retina a largo plazo.

En la tabla siguiente se recoge la incidencia estimada de muerte por 100 pacientes/año, para cada grupo de tratamiento. Los datos proceden de las comparaciones globales de seguridad del informe de la EMEA. La mayoría de las muertes fueros de origen súbito e inesperado, sin quedar una clara asociación con el medicamento

Table 17: Estimated incidence of deaths for 100 Patient-years - by treatment group - Overall Oral Safety Set

	Ivabradine	Placebo	Atenolol	Amlodipine
N	2907	313	435	404
Patient-years	1107.23	65.18	201.86	95.86
Number deaths	27	2	1	2
Incidence	2.439	3.068	0.495	2.086
95% CI	[1.607, 3.548]	[0.368, 11.092]	[0.015, 2.759]	[0.250, 7.542]

N: number of patients by group. Incidence expressed as number of death for 100 patient-years. 95% CI: Two-sided 95% confidence interval of the number of death for 100 patients-years based on Poisson distribution.

5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 60 latidos por minuto.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Combinación con otros tratamientos antianginosos

No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem. No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

Insuficiencia cardíaca crónica

Antes de considerar el tratamiento con ivabradina hay que controlar adecuadamente la insuficiencia cardíaca. El uso de ivabradina está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV según la NYHA debido a una falta de datos sobre la eficacia clínica y la seguridad. Es necesario tener precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda

asintomática, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II según la NYHA debido al número limitado de pacientes estudiados.

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, al no disponer de datos suficientes, la cardioversión con corriente continua de carácter no urgente deberá considerarse 24 horas después de la última dosis de ivabradina.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico.

No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min. Por tanto, la ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población.

▪ Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por minuto antes del tratamiento.
- Shock cardiogénico.
- Infarto agudo de miocardio.
- Hipotensión grave (< 90/50 mmHg).
- Insuficiencia hepática grave.
- Enfermedad del nodo sinusal.
- Bloqueo sinoauricular.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III-IV según la NYHA debido a falta de datos.
- Dependencia del marcapasos.
- Angina inestable.
- Bloqueo A-V de 3er grado.
- Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía

oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona.

- Embarazo y lactancia.

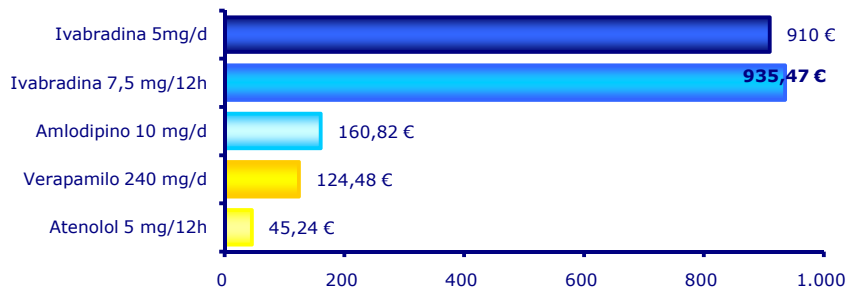
▪ **Interacciones:**

- 1) Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.
- 2) Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado. Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.
- 3) Inhibidores moderados del CYP3A4 fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm.
- 4) Zumo de pomelo
- 5) Inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina.

6.- ÁREA ECONÓMICA

6.1 -Coste tratamiento por DDD / día y coste del tratamiento anual. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
MEDICAMENTOS					
	Ivabradina Comp. 5 mg	Ivabradina Comp. 7,5 mg	Amlodipino Comp 10 mg	Verapamilo 240mg	Atenolol 100mg
Precio unitario (PVP+IVA)	70,4€ / 56 comp 1,25€/comp	72,12€ / 56 comp 1,28€/comp	0,441€/comp	0,342€/comp	0,124€ comp
Posología	5 mg/12h	7,5 mg /12h	10 mg / 24h	240 mg/día	100mg/24h
Coste día	2,5 €	2,57 €	0,44€	0,342€	0,124€
Coste tratamiento/año	910 €/año	935,47 €/año	160,82 €/año	124,48 €/año	4524€/año
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 749,18 € vs amlodipino + 785,52 € vs Verapamilo +864,76 vs atenolol	+764,65€ vs amlodipino +810,99 € vs Verapamilo +892,23 e vs atenolol	TRATAMIENTO REFERENCIA 1	TRATAMIENTO REFERENCIA 2	TRATAMIENTO REFERENCIA 3



7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

Ivabradina comparte con los beta-bloqueantes, que reduce de manera similar la frecuencia cardíaca pero a diferencia de estos está desprovista de efecto antiarrítmico. Ha demostrado eficacia comparable antianginosa con el atenolol, aunque presenta un perfil más negativo que éste en cuanto a seguridad, en términos de eventos cardíacos, que conllevan interrupciones de tratamiento.

Los estudios realizados, de tres a cuatro meses de duración, hasta la fecha no fueron diseñados para evaluar con precisión el efecto de ivabradina en la frecuencia de ataque de angina o el efecto en morbilidad y mortalidad cardiovascular. Todavía existen muy pocos datos de eficacia disponibles para la dosis de 5 mg dos veces al día, debido a que en los estudios realizados evalúan principalmente las dosis de 7,5 mg y de 10 mg.

Otra cuestión es el lugar que ocupa con respecto al amlodipino. El balance beneficio riesgo es similar. Pero la ivabradina puede inducir bradicardia, lo que preocuparía dado el supuesto efecto antiarrítmico de la misma. No se han realizado estudios comparativos con otros antagonistas del calcio como verapamilo o diltiazem, que podrían proporcionar una evaluación más útil de la eficacia de ivabradina y de su lugar en la terapéutica.

En ninguno de los estudios realizados se ha evaluado la seguridad de ivabradina asociada a otros tratamientos. No se pudo demostrar que ivabradina fuera más efectivo que placebo en pacientes ya tratados con amlodipino (eficacia basada en criterios subrogados de ejercicio).

El efecto de ivabradina sobre la morbilidad y la mortalidad en la enfermedad cardiovascular no se ha demostrado. En el ensayo BEAUTIFUL, añadir ivabradina al tratamiento estandar para disminuir la frecuencia cardíaca no se tradujo en una reducción de mortalidad cardiovascular e

ingresos al hospital por infarto agudo de miocardio y/o por empeoramiento o aparición de fallo cardíaco.

En cuanto a seguridad, las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

En comparaciones directas, a corto plazo (3- 4 meses) los efectos adversos más frecuentes observados son fosfenos y desórdenes cardíacos, principalmente bradicardia. La información es insuficiente para evaluar los posibles riesgos de toxicidad sobre la retina a largo plazo, así como otros posibles trastornos. Tendremos que esperar a los resultados a largo plazo (más de 2 años), del estudio que se está llevando a cabo.

También es importante tener en cuenta las numerosas interacciones ya que se metaboliza por el citocromo P450 y alarga el intervalo QT así como precauciones de uso en determinadas poblaciones de la ivabradina.

En cuanto al impacto económico, el tratamiento con ivabradina encarece de 5-6 veces el precio de los calcioantagonistas y hasta 20 veces el del atenolo.l

Lugar en terapéutica

Tras aplicar el árbol de decisión empleado por el Comité Mixto, la ivabradina no supone un avance terapéutico, ya que no demuestra poseer mejores resultados en cuanto a eficacia y/o seguridad respecto a antagonistas del calcio, y nitratos en pacientes con angina estable y ritmo sinusal normal para los cuales el control de la frecuencia cardiaca es deseable y no pueden tomar beta-bloqueantes (por contraindicación o intolerancia).

El diferente mecanismo de acción de la ivabradina es novedoso. De hecho, la investigación con ivabradina sigue activa, pero para otras indicaciones diferentes. Habrá que esperar a publiquen estos ensayos para disponer de nuevos datos.

8.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica Procoralan® y Corlantor®.

² Informe europeo público de evaluación (EPAR): Scientific discussion for Procoralan. Disponible en <http://www.emea.eu.int>

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 Feb 18;107(6):817-23

4 Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur. Heart J.* 2005 Dec;26(23):2529-36.

5 Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs.* 2007;67(3):393-405.

6 Fox Kim, Ian Ford, Steg P Gabriel, et la. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2008; 372:807-816.

7 Assessment report for ivabradine. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland 8/09/06. Available at <http://www.scottishmedicines.org.uk/>.

8 Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The taskforce on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006; 27: 1341-1381.

9 UK Medicines Information Service. New Medicines Profile: Ivabradine. Issue No. 06/12. October 2006

10. *Drugs and Therapeutics Bulletin.* Nov 2008. Ivabradine for stable angina?