




Ivabradina en angina de pecho

■ Descripción del medicamento

Principio Activo:	 IVABRADINA
Nombre comercial (laboratorio):	PROCOROLAN® Y CORLENTOR® (Servier, Rovi).
Presentación:	Comp. Recubiertos 5 mg y 7,5 mg
Grupo terapéutico:	Denominación: Otros preparados para terapia cardiaca, solos. Código ATC: C01EB
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de autorización:	25/10/05
Fecha de evaluación:	Enero 09



No supone un avance terapéutico

 No Valorable: información insuficiente	 No supone un avance terapéutico	 Aporta en situaciones concretas	 Modesta mejora terapéutica	 Importante mejora terapéutica
---	--	--	---	--

Resumen

- La ivabradina es un nuevo antiisquémico y que reduce la frecuencia cardiaca, pero sin deprimir el miocardio, ni tampoco afectar a la pre o poscarga.
- En el ensayo BEAUTIFUL, añadir ivabradina al tratamiento estándar para disminuir la frecuencia cardiaca 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 cardiaco. Ha demostrado eficacia comparable antianginosa con el atenolol, aunque presenta un perfil más negativo que éste en cuanto a seguridad, en términos de eventos cardiacos, que conllevan interrupciones de tratamiento. El balance beneficio riesgo es similar al amlodipino. No se han realizado estudios comparativos con otros antagonistas del calcio, que podrían proporcionar una evaluación más útil de la eficacia de ivabradina y de su lugar en terapéutica
- Las reacciones adversas más frecuentes son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento: fosfenos y desórdenes cardiacos, principalmente bradicardia. También presenta numerosas interacciones ya que se metaboliza por el citocromo P450 y alarga el intervalo QT.
- El tratamiento antianginoso se encarece 5-6 veces respecto a calcio antagonistas y hasta 20 veces más que con atenolol.

Indicaciones aprobadas

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. (1)

Mecanismo acción

Reduce únicamente la frecuencia cardiaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente If del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. También puede interactuar con la corriente Ih retiniana, que se asemeja mucho a la corriente If cardiaca. Interviene en la resolución temporal del sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes .

Posología

Dosis inicial: 5 mg, dos veces al día. Después de 3 ó 4 tres semanas de tratamiento, 7,5 mg /12h, en función de la respuesta terapéutica. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca < 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces al día. El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardiaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

Farmacocinética

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. 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. Se metaboliza hígado e intestino a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). 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.

Eficacia clínica (2-6)

Ivabradina se ha comparado frente a placebo, amlodipino y atenolol. 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.

■ **Ivabradina (2,5mg, 5mg y 10mg 2 veces al día) frente a placebo, reduce la frecuencia cardiaca 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.

■ 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

■ Frente amlodipino: 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). En un análisis post-hoc posterior 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.**

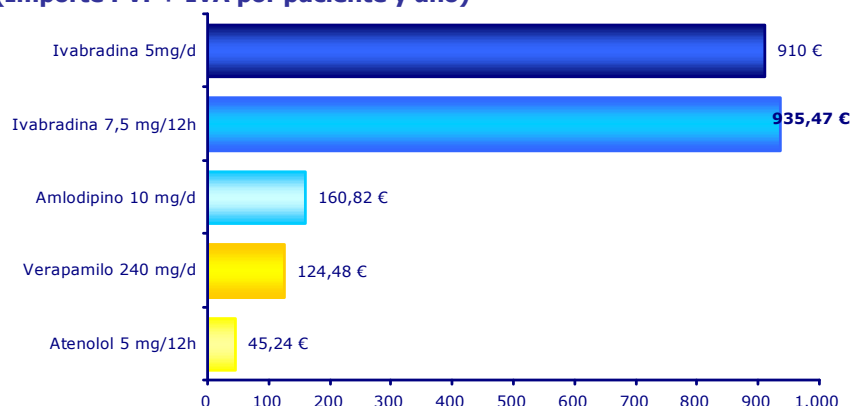
ESTUDIOS A LARGO PLAZO: Tras un año de tratamiento, ivabradina reduce la frecuencia de ataques de angina y el consumo de nitratos, definidos como objetivos secundarios.

ENSAYO BEAUTIFUL: Ivabradina no mejora los resultados cardiacos en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y disfunción sistólica ventricular izquierda (844 pacientes (15,4%) en el grupo de ivabradina y 832 (15,3%) en el grupo placebo (HR 1; IC 95% 0,91-1,1, p=0,94).

Seguridad (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

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. 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 cardiacos, 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.

Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente y año)



* Fuente: GAIA. Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut Noviembre 2008.

Lugar en terapéutica

La Ivabradina no posee 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.

Bibliografía

1. Ficha técnica Procorolan y Corlentor®.
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. Ruzyllo 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.

Autora: Dra. Beatriz Calderón Hernanz. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llatzer

Revisores: Gemma Melero (Dirección General de Farmacia) y María Adrover (Farmacia Sociosanitaria. Sector Son Dureta)