

# Ivabradina (DCI)



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACIÓN	
Ivabradina (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
Procoralan® (Servier) Corlentor® (Rovi)	
GRUPO TERAPÉUTICO	
C01EB - Otros preparados para el corazón	
COSTE TRATAMIENTO DÍA/COMPARATIVO	
Principio Activo	Coste diario en euros(*)
Ivabradina (10 y 15 mg/día)	2,93 €
Amlodipino (10 mg/día)	0,49 €
Atenolol (100 mg/día)	0,12 €
Diltiazem (300 mg/día)	1,08 €
Verapamilo (240-480 mg/día)	0,29 €

(\*) Calculado en todos los casos con las dosis recomendadas para el tratamiento de la angina de pecho estable crónica. Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## RESUMEN

- La IV es el primer fármaco de una nueva clase de medicamentos que actúa inhibiendo la corriente  $I_f$ , reduciendo el ritmo cardiaco sin afectar la fuerza contráctil del corazón. Está indicado para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable en pacientes con ritmo sinusal normal que presentan contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.
- Se dispone de varios ensayos clínicos en los que se emplearon como criterios de evaluación variables no clínicas (pruebas de esfuerzo) en los que IV se mostró más efectiva que placebo y no inferior al tratamiento con atenolol o amlodipino.
- Los efectos adversos más frecuentes, han sido: fenómenos luminosos o fosfenos, bloqueo AV de primer grado, extrasistoles ventriculares y bradicardia. Induce arritmias graves con mayor frecuencia que atenolol o amlodipino; además, presenta un riesgo potencial de interacción con medicamentos que se metabolizan en el citocromo P450.
- No se han realizado estudios para evaluar el efecto de IV sobre la morbimortalidad cardiovascular y no se dispone de ensayos comparativos frente a medicamentos indicados en esta situación clínica, tales como verapamilo y diltiazem.
- No parece que IV presente ventajas en cuanto a eficacia y seguridad frente a otras opciones terapéuticas disponibles con anterioridad; adicionalmente, presenta peor pauta posológica y el coste del tratamiento es muy superior.

## Clasificación



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

## Centro Andaluz de Información de Medicamentos

CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4

Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

www.easp.es

**QUÉ ES**

La ivabradina (IV) es un nuevo principio activo indicado para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal que presentan contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes (1).

**CÓMO ACTÚA**

Inhibe selectivamente la corriente  $I_f$  que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal, reduciendo así la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno. La reducción de la frecuencia cardíaca se produce de forma dosis dependiente; siendo, de unos 10 latidos por minuto a las dosis recomendadas (1).

**EFICACIA**

Se dispone de varios ensayos clínicos a doble ciego, realizados frente a atenolol (2) y amlodipino (3); y, uno no publicado, frente a placebo en pacientes tratados con amlodipino (4). Adicionalmente, se han realizado tres ensayos de seguridad a largo plazo (1 año), dos de ellos no publicados pero incluidos en el informe de la EMEA, en los que se valoró, como variable secundaria, su eficacia en la prevención de los síntomas anginosos (4,5).

En estos estudios se utilizó como variable principal de eficacia el aumento en la duración total del ejercicio, medido a través de pruebas de esfuerzo (2-4). El primer estudio de 4 meses de duración, que incluyó 939 pacientes, mostró la no inferioridad de IV respecto a atenolol (2). En otro ensayo realizado en un total de 1.195 pacientes durante 3 meses, IV mostró su no inferioridad frente a amlodipino. Por último, un estudio no publicado pero incluido en el informe de evaluación de la EMEA, realizado en pacientes con angina en tratamiento con amlodipino a los que se administró IV o placebo durante tres meses, no puso de manifiesto la superioridad de IV respecto a placebo como terapia adicional (4).

Actualmente, se encuentra en desarrollo el estudio BEAUTIFUL, que investiga el efecto de IV frente a placebo sobre la mortalidad cardiovascular y los ingresos hospitalarios debidos a infarto agudo de miocardio (IAM) y/o aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, cuyos resultados se esperan a lo largo de 2008 (6).

**SEGURIDAD**

Durante los ensayos clínicos en torno al 15% de los pacientes experimentaron la aparición de fenómenos

luminosos o fosfenos, de intensidad leve a moderada, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente, suelen remitir durante el tratamiento, y ocasionaron la suspensión del tratamiento en menos del 1% de los pacientes. También se han notificado bradicardia (3,3%, principalmente en los 2-3 primeros meses de tratamiento); bloqueo A-V de primer grado, extrasístoles ventriculares, visión borrosa, cefaleas (durante el primer mes de tratamiento) y mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia (1,4,5).

En los ensayos comparativos la incidencia de problemas coronarios graves fue mayor con IV que con atenolol e inferior respecto a amlodipino. Las arritmias graves fueron más frecuentes con IV que con atenolol (1,3% vs 0,7%) o con amlodipino (0,6% vs 0,2%). La incidencia de bradicardias sinusales fue similar con IV y atenolol, pero mayor con IV que con amlodipino (8,5% vs 1,7%) (2-4).

Dado el riesgo potencial de interacción, debe evitarse su uso en pacientes con prolongación del intervalo QT o en tratamiento con medicamentos que lo prolonguen; así como con inhibidores potentes del CYP3A4 (1).

**OTRAS ALTERNATIVAS**

De acuerdo con las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, los betabloqueantes son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la angina estable al demostrar mayor eficacia en el alivio de síntomas y reducir la mortalidad tras infarto agudo de miocardio (7-9).

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Ficha técnica de Procoralan®. Laboratorio Servier. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
- 2- Tardif JC et al. Efficacy of ivabradine, a new selective  $I_f$  inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
- 3- Ruzyllo W et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris. *Drugs* 2007; 67: 393-405.
- 4- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Procoralan. EMEA H/C/597; 2005. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>
- 5- López-Bescós L et al. Long-term safety and

Los calcio-antagonistas limitadores de la frecuencia (verapamilo, diltiazem) o dihidropiridinas de acción larga (amlodipino, felodipino, etc.) se consideran como alternativa cuando no se toleran los betabloqueantes o están contraindicados (7,8,10).

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

La IV es el primero de una nueva clase de medicamentos antiisquémicos que inhiben la corriente  $I_f$ , reduciendo el ritmo cardíaco sin afectar la fuerza contráctil del corazón, indicado para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable en pacientes con ritmo sinusal normal que presentan contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.

En los ensayos realizados, cuyos resultados se han medido empleando variables no clínicas, IV ha demostrado no inferioridad respecto a atenolol o amlodipino. No disponiéndose de estudios comparativos frente a otros antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem), ni sobre su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Teniendo en cuenta las limitaciones de la información disponible, no parece que la introducción en terapéutica de IV aporte ventajas en cuanto a los resultados del tratamiento frente a las alternativas disponibles con anterioridad; mientras que, el coste del tratamiento con IV resulta 2-3 veces más elevado que con calcioantagonistas, y unas 20 veces más caro que con atenolol. Adicionalmente, IV se administra 2 veces/día, a diferencia de atenolol y amlodipino que sólo precisan de una administración diaria.

- efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. *Cardiology* 2007; 108: 387-96.
- 6- NHS. Ivabradine. *New Med Profile* 2006; (12).
  - 7- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. Edinburg; SIGN. February 2007. (SIGN Guideline no.96).
  - 8- The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
  - 9- Kannam JP et al. Calcium channel blockers in the management of stable angina pectoris. In: UpToDate Online 16.1. Rose BD, editor. UpToDate Online 2008. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
  - 10- Ivabradine. *New Drug Eval* 2006; 76. Disponible en: [http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New\\_drug\\_](http://www.nyrdtc.nhs.uk/publications/New_drug_)