

INFORME DE EVALUACIÓN

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:	Procedimiento centralizado

1. Indicaciones aprobadas¹:

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 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 cardiaca 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) o inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir).
- Embarazo y lactancia.

2. Mecanismo de acción¹:

Ivabradina inhibe selectivamente la corriente I_f del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal; de este modo, disminuye 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 es dosis dependiente. A las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 latidos por minuto (lpm) en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno.

Ivabradina también puede interactuar con la corriente I_h retiniana restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. Esta inhibición parcial de la corriente I_h origina los fenómenos luminosos (fosfenos) que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes, que se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual (ver apartado de seguridad-reacciones adversas).

3. Datos farmacocinéticos¹:

Ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral. Los alimentos mejoran la biodisponibilidad, por lo que se debe administrar con comida. Se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El derivado N-desmetilado es su principal metabolito activo y se excreta en un grado similar por la orina y las heces.

4. Posología y forma de administración¹:

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, con el desayuno y la cena. La dosis inicial recomendada es de 5 mg, dos veces al día. 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 cardiaca disminuye de forma persistente por debajo de 50 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 (medio comprimido de 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.

5. Datos de eficacia:

La eficacia de ivabradina ha sido estudiada en tres ensayos fase III aleatorizados, aunque sólo se han publicado dos de ellos (el tercero se ha evaluado en el informe de la EMEA²), de diseño doble ciego, que incluyeron un total de 2.862 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 1.899 recibieron ivabradina: dos ensayos clínicos son de no inferioridad con un comparador activo (atenolol³ y amlodipino⁴), y un tercer estudio compara ivabradina con placebo en pacientes que ya recibían amlodipino como terapia de base (informe de la EMEA). **Los tres ensayos son a corto plazo y valoran criterios de eficacia intermedios, mediante una prueba de esfuerzo (las variables de eficacia no son clínicas).**

Adicionalmente, se valoró **como variable secundaria** la eficacia de ivabradina en la prevención de los síntomas anginosos, a través de **tres ensayos de seguridad a largo plazo** (1 año), dos de ellos no publicados pero evaluados en el informe de la EMEA^{2,5}.

La variable primaria de eficacia en los estudios fase III fue el aumento observado desde el inicio al final del ensayo en la duración total del ejercicio (DTE) en el valle de actividad del fármaco (momento previo a la siguiente administración, 12 horas después de la anterior), expresada en segundos, que se midió a través de pruebas de esfuerzo.

Las variables secundarias son: el tiempo transcurrido hasta comienzo de angina (TCA)*, tiempo transcurrido hasta angina limitante (TLA)* y el tiempo transcurrido hasta la aparición de una depresión de 1 mm en el segmento ST del electrocardiograma (TST)*, cambios en la frecuencia cardiaca, frecuencia de ataques anginosos y consumo de nitratos de acción corta.

(*) medidas a través de pruebas de esfuerzo (variables no clínicas).

Los pacientes incluidos en estos ensayos fueron adultos de edad entre 18 y 90 años, con angina de esfuerzo estable durante al menos los últimos tres meses (definida como dolor anginoso asociado a la actividad física, de unos minutos de duración, y que desaparece tras el cese de la actividad y/o con la administración de nitratos de acción corta). Además, debían cumplir estos criterios: ausencia de angina en reposo, estabilidad clínica, tener una arteriopatía coronaria (IAM, angioplastia, revascularización coronaria, estenosis demostrada angiográficamente, isquemia reversible asociada a ejercicio y demostrada por escintigrafía), o alteraciones de similar carácter; ausencia de anomalías en el segmento ST del electrocardiograma, y prueba de esfuerzo positiva.

Durante los ensayos no se permitió a los pacientes el tratamiento concomitante con fármacos que pudiesen interferir con el curso natural de la angina (como nitratos de acción larga o calcio-antagonistas) o con la interpretación de los cambios en el segmento ST (como antiarrítmicos, digoxina, IMAO); por ello, **es posible que la población de los ensayos no sea representativa de la población que se va a ver expuesta a ivabradina en la práctica clínica.**

En el primer estudio³, de no inferioridad, se administró ivabradina (**7,5 ó 10 mg** 2 veces/día) o **atenolol** (100 mg/24h) durante 4 meses a un total de 939 pacientes con angina estable. Los pacientes fueron aleatorizados en tres ramas que recibieron inicialmente, durante 4 semanas, atenolol 50 mg/día o ivabradina 5 mg 2 veces/día (2 ramas); posteriormente el grupo de atenolol aumentó su dosis a 100 mg/día, y los de ivabradina aumentaron a 7,5 mg 2 veces/día o 10 mg 2 veces/día, durante otras 12 semanas más. La DTE se incrementó en 86,8±129,0 s y 91,7±118,8 s (valores de partida 594,9±141,6 s y 590,8±142,9 s) para las dosis de ivabradina de 7,5 mg y 10 mg 2 veces/día respectivamente, y 78,8±133,4 s (valor de partida 578,2 ±144,2 s) para el grupo de atenolol. Se demostró la no inferioridad de ivabradina respecto a atenolol para las dosis de 7,5 mg y 10 mg 2 veces/día (dosis no autorizada) con el límite de no inferioridad predefinido de -35 segundos (10,3 y 15,7 s respectivamente). No hubo diferencias en los resultados de eficacia entre las dosis de 7,5 mg y 10 mg 2 veces/día de ivabradina, pero hubo mayor incidencia de efectos adversos visuales con la dosis de 10 mg.

En el otro estudio de no inferioridad⁴ se administró ivabradina (**7,5 ó 10 mg** 2 veces/día) o **amlodipino** (10 mg/24h) durante 3 meses a un total de 1.195 pacientes. Al final del estudio, el aumento en la DTE fue de 27,6±91,7s (valor de partida 414,4±133,0 s) para ivabradina 7,5 mg 2 veces/día, de 21,7±94,5 s (valor de

partida $423,6 \pm 142,6$ s) para la dosis de 10 mg 2 veces/día y $31,2 \pm 92,0$ s (valor de partida $400,1 \pm 131,9$ s) para amlodipino, demostrándose la no inferioridad de ivabradina para el límite de no inferioridad predefinido (-30 segundos). La EMEA ha considerado en su evaluación que este límite predefinido de no inferioridad es demasiado permisivo, y cuestiona la robustez de los resultados, que a su juicio no excluyen fehacientemente la inferioridad (aunque un análisis post-hoc confirma la no inferioridad de ivabradina 7,5 mg usando el margen de - 15 seg).

El tercer estudio, no publicado pero evaluado por la EMEA², se realizó en 728 pacientes con angina estable que estaban siendo tratados con amlodipino previamente (10 mg/24 h), a los que se administró ivabradina en dosis de **5 mg ó 7,5 mg** 2 veces/día, o **placebo**, durante un periodo de tres meses. Las diferencias entre las dosis de 5 y 7,5 mg y placebo no fueron estadísticamente significativas para la variable principal (durante el valle de actividad). Por tanto, **Ivabradina no demostró ser superior a placebo como terapia añadida en pacientes que reciben tratamiento con amlodipino**. Sí hubo diferencias significativas en el pico farmacológico (la actividad máxima, 3-4 horas después de la administración), que era variable secundaria. No es posible realizar una correcta evaluación porque el EC no está disponible.

En los estudios de seguridad a largo plazo, evaluados en el informe de EMEA² y uno de ellos publicado⁵, se se evaluó la eficacia como variable secundaria (nº medio de ataques de angina semanales y consumo medio semanal de nitratos de acción corta), observándose una reducción significativa a los 12 meses de tratamiento con ivabradina 5 mg, 7,5 mg y 10 mg 2 veces/día. Hay que tener en cuenta que estos valores no son variables principales de los estudios, por lo que los resultados se deben interpretar con precaución.

El efecto de ivabradina en la morbimortalidad cardiovascular no ha sido establecido. Está desarrollándose actualmente el estudio BEAUTIFUL, que pretende demostrar la superioridad de ivabradina sobre placebo en la reducción de mortalidad cardiovascular e ingresos hospitalarios debidos a IAM y/o aparición o empeoramiento de insuficiencia cardiaca en aproximadamente 9.650 pacientes con enfermedad arteriocoronaria estable y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, cuyos resultados se esperan para 2008.

6. Datos de seguridad:

➤ Reacciones adversas^{1,2,5}

En los ensayos clínicos 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 son dosis dependientes y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos son:

muy frecuentes (>1/10): - Fenómenos luminosos o fosfenos: (14,5% de los pacientes), de intensidad leve a moderada; descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual. Normalmente se desencadenan por variaciones bruscas de la intensidad luminosa. Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento (77,5% durante el tratamiento). Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos. No hay evidencia que sugiera que este efecto adverso se deba a un efecto tóxico de ivabradina sobre la retina. No obstante, se desconoce su efecto sobre la retina a largo plazo (más de 1 año), por lo que la EMEA ha exigido al fabricante que realice un seguimiento de este efecto a largo plazo.

frecuentes (>1/100, <1/10);

- Bradicardia: 3,3% de los pacientes, principalmente durante los 2-3 primeros meses de tratamiento. 0,5% de los pacientes experimentó una bradicardia intensa igual o inferior a 40 lpm.
- Bloqueo A-V de 1er grado.
- Extrasístoles ventriculares.
- Visión borrosa
- Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento.
- Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia.

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 (1,8% vs 2,5%). Las arritmias graves han sido más frecuentes con ivabradina que con atenolol (1,3% vs 0,7%) o 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%)².

La mayoría de los abandonos fueron por acontecimientos adversos cardíacos u oculares. La incidencia de abandonos por causa cardíaca fue de 4,1% en el grupo ivabradina, 3% en el grupo atenolol, 2,5% en amlodipino y 1,9% en placebo².

➤ Advertencias y precauciones¹

- Ivabradina **no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardíacas** y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular).
- Ivabradina **no** está recomendada en pacientes con **bloqueo A-V de 2º grado**.
- **No** se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una **frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 lpm**.
- **No se recomienda** el uso concomitante de ivabradina con **antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca, como verapamilo y diltiazem**.
- Antes de considerar el tratamiento con ivabradina hay que **controlar adecuadamente la insuficiencia cardíaca**. 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.
- **No se recomienda el uso inmediatamente después de un ictus** (no se dispone de datos).
- Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un año no se conocen actualmente. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un deterioro inesperado de la función visual. Precaución en pacientes con **retinitis pigmentosa**.
- Precaución en pacientes con **hipotensión leve o moderada**.
- 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.
- Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con alargamiento del **intervalo QT** o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.
- Precaución en pacientes con **insuficiencia hepática moderada**.
- Precaución en pacientes con **insuficiencia renal grave** (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min).
- Contiene **lactosa**.

➤ Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria¹

La posible aparición de fosfenos debe tenerse en cuenta en situaciones donde pueden producirse cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente cuando se conduce de noche.

➤ Interacciones con alimentos y medicamentos¹

- Evitar el uso concomitante con **medicamentos que prolongan el intervalo QT** (p.ej. sotalol, amiodarona, ziprasidona, sertindol, mefloquina, eritromicina IV). El alargamiento del intervalo QT puede exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca.
- Los **inhibidores del CYP3A4** aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina (riesgo de bradicardia excesiva). El uso concomitante con inhibidores potentes está contraindicado (ver contraindicaciones). El uso con inhibidores moderados (como fluconazol) puede plantearse con dosis iniciales de ivabradina de 2,5 mg dos veces/día, siempre que la frecuencia en reposo sea superior a 60 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca. Debe restringirse la ingesta de zumo de pomelo.
- Los **inductores del CYP3A4** (rifampicina, barbitúricos, fenitoína, hierba de San Juan "hipérico"...) disminuyen las concentraciones plasmáticas de ivabradina, pudiendo requerirse un ajuste de dosis. Restringir la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento.

➤ Utilización en grupos especiales¹

Ancianos: considerar una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces/día), y aumentar si fuera necesario.

Insuficiencia renal: Precaución si el aclaramiento de creatinina es menor de 15 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve. Se recomienda usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Ivabradina está contraindicada en insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica.

Niños y adolescentes: no está recomendado debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

COMPARADOR:

- Beta-bloqueantes (son los fármacos de primera opción en el tratamiento de la angina de esfuerzo estable)
- Antagonistas del calcio (la indicación aprobada de ivabradina es para pacientes que no pueden utilizar los beta-bloqueantes, por tanto, también deberían compararse con la terapia considerada de segunda línea en pacientes que no toleren los beta-bloqueantes o los tengan contraindicados).

1. Eficacia :

Vs atenolol: es no inferior. Sin embargo, los beta-bloqueantes tienen otros efectos beneficiosos de los que carece ivabradina (antiarrítmicos).

Vs amlodipino: es no inferior. La EMEA cuestiona la robustez de los resultados ya que considera que el límite de no inferioridad es muy permisivo (aunque un análisis post-hoc confirma la no inferioridad de ivabradina 7,5 mg usando el margen de – 15 s). Faltan estudios comparativos con calcioantagonistas que disminuyen la frecuencia cardiaca, como diltiazem y verapamilo.

Faltan estudios diseñados para establecer adecuadamente el efecto de ivabradina en la frecuencia de ataques anginosos y en morbilidad cardiovascular. Existen pocos datos de eficacia de la dosis de 5 mg 2 veces/día, ya que los ECA se concentran la mayoría en las de 7,5 y 10 mg 2 veces/día (dosis no autorizada).

Conclusión: Inferior

No inferior a atenolol y amlodipino en EC con variables intermedias. No es más eficaz que placebo cuando se añade al tratamiento con amlodipino. Faltan EC frente a comparadores importantes (verapamilo, diltiazem). Faltan EC con variables de morbilidad.

2. Seguridad:

Vs atenolol: Peor, ya que la incidencia global de efectos adversos fue más alta con ivabradina que con atenolol, y la tasa de problemas arteriocoronarios graves fue más alta con ivabradina (3,8% vs 1,5%), y la de arritmias graves también (1,3% vs 0,7%).

Vs amlodipino: No concluyente. El efecto adverso más frecuente con ivabradina fueron los síntomas visuales (fosfenos) y con amlodipino los edemas periféricos. La incidencia global de efectos adversos fue mayor con ivabradina. Faltan estudios comparativos con calcioantagonistas que disminuyen la frecuencia cardiaca como diltiazem y verapamilo.

Conclusión: Inferior o no concluyente.

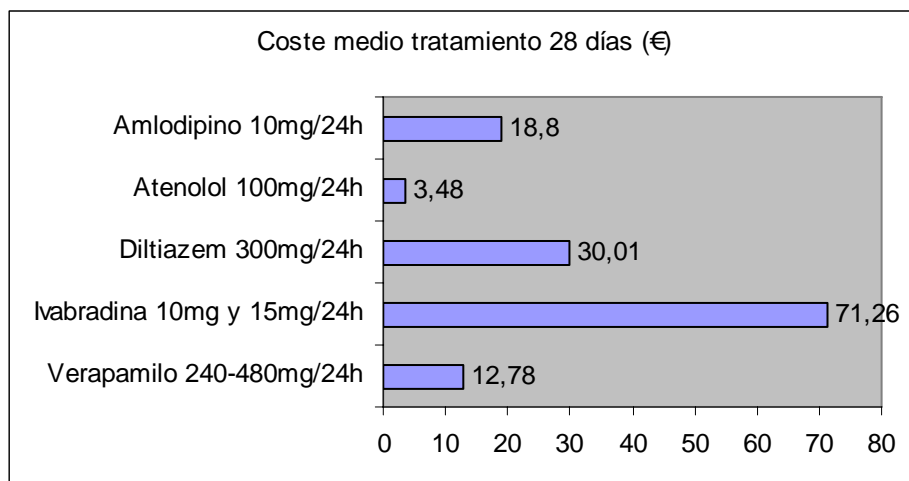
Vs atenolol: Inferior. Vs calcioantagonistas: diferente (amlodipino) o desconocido (verapamilo, diltiazem)

3. Pauta: Peor tanto vs atenolol, como vs amlodipino ya que la pauta de ivabradina es 2 veces/día y la de atenolol y amlodipino es 1 vez/día.

Conclusión: Peor

4.- Coste

Fármacos	Coste tratamiento 28 días (€)
Amlodipino 10mg/24h	14,0 a 23,6
Atenolol 100mg/24h	3,33 a 3,63
Diltiazem 300mg/24h	27,1 a 32,92
Ivabradina 5mg y 7,5mg/12h	70,4 a 72,12
Verapamilo 240-480 mg/24h	6,4 a 19,6



Conclusión: el coste del tratamiento es 2-3 veces más caro que el de los calcioantagonistas y 20 veces más caro que el de atenolol.

5. 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 el manejo de la angina de esfuerzo estable 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 taquifilaxia.

Según recomiendan las guías de práctica clínica^{6,7}, los **betabloqueantes** son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la angina estable 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^{6,7}. Según la Guía SIGN⁶ la elección del calcio-antagonista dependerá de la comorbilidad y las interacciones. Se deben evitar las dihidropiridinas de acción corta⁸. Otras alternativas son los nitratos de acción larga y nicorandilo (no comercializado en España)^{6,7}.

Ivabradina es el primer fármaco de una nueva clase de agentes antiisquémicos, los inhibidores de la corriente I_f , que reducen el ritmo cardiaco sin afectar a la fuerza contráctil del corazón. Su indicación aprobada es en pacientes que presentan una contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes. 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**.

6. Dictamen: No supone un avance terapéutico.

POSIBILIDADES DE CALIFICACIÓN:

Importante mejora terapéutica

Modesta mejora terapéutica

Aporta en situaciones concretas

No supone un avance terapéutico

No valorable: información insuficiente

7.- Conclusión

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.

7. Bibliografía

- 1.- Ficha técnica de Procoralan (Lab Servier). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/H-597-PI-es.pdf>. Accedido el 6/8/07.
- 2.- European Public Assessment Report: Scientific discussion for Procoralan. EMEA, London.17/11/05. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/procoralan/32044705en6.pdf>. Accedido el 6/8/07.
- 3.- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa M, Fox K, for the INITIATIVE Investigators. 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.
- 4.- Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox K. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris. Drugs. 2007;67:393-405.
- 5.- López-Bescós L, Filipova S, Martos R. Long-term safety and efficacy of ivabradine in patients with chronic stable angina. Cardiology. 2007; 108:387-396.
- 6.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of stable angina. Edinburg; SIGN. February 2007. (SIGN Guideline no.96)
- 7.- 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.
- 8.- Kannam JP, Aroesty JM, Gersh BJ. Calcium channel blockers in the management of stable angina pectoris. In: UpToDate® ONLINE 16.1. Disponible en www.uptodate.com. Rose, BD (Ed). UpToDate ONLINE 2008. [Accedido el 18/03/2008].

Otras evaluaciones realizadas por organismos independientes:

- Ivabradine. Regional Drug and Therapeutic Centre. nº 76. July 2006. Disponible en: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_76_ivabradine.pdf
- Assessment Report for Ivabradine. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland 319/06. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/ivabradine%20tablets%20Procoralan%20Resubmission%20319-06.pdf>
- UK Medicines Information. New Medicines Profile: Ivabradine. Issue 06/12. October 2006. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/IvabradineNMP0612.pdf?id=571354>
- Ivabradine. Verdict and Summary. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC). May 2006. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/Ivabradine.pdf>
- Ivabradine (Procoralan) March 2006 update. London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document.
- Ivabradine. New Drugs. Australian Prescriber. 2007;30:53.
- Ivabradine. Rev Prescrire. 2006;26 (278):806.

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.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

INFORME IVABRADINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Tardif JC et al Eur Heart J. 2005;26:2529-36. (Ref 3) Financiado por Servier	aleatorizado, doble ciego, multicéntrico diseño de no inferioridad. <u>Objetivo:</u> comparar los efectos antianginosos y antiisquémicos de ivabradina frente a atenolol	939 adultos (18 a 75 años), con angina estable de esfuerzo crónica durante al menos los últimos tres meses. Valores basales de DTE: Ivab 5/7,5 mg: 592 s Ivab 5/10 mg: 591 s Aten: 576 s Criterios de inclusión: ausencia de angina en reposo, estabilidad clínica, arteriopatía coronaria (IAM, angioplastia, revascularización, estenosis, isquemia reversible asociada a ejercicio); ausencia de anomalías en el segmento ST del electrocardiograma, y prueba de esfuerzo positiva. Criterios de exclusión: insuficiencia cardíaca grado III-IV, hipotensión sintomática o hipertensión no controlada (> 180/100), fibrilación auricular/flutter, bloqueo av de 2º y 3er grado, frecuencia cardíaca en reposo < 50 lpm, medicación no permitida (nitratos de acción larga, calcioantagonistas, amiodarona)...	- Ivab: 5 mg/12 h 4 semanas, incrementando a 7,5 mg/12 horas, 12 semanas (n=315); - Ivab: 5 mg/12 h 4 semanas, incrementando a 10 mg/12 horas, 12 semanas (n=317); - Atenolol: 50 mg/24h, 4 semanas, incrementando a 100 mg/24 h, 12 semanas(n=307) duración: 4 meses (doble ciego)	Variable primaria: aumento desde el inicio al final del ensayo en la duración total del ejercicio (DTE) en el valle de actividad del fármaco (12 h después de la toma) Variables secundarias: -TAL, TCA, TST, FC, doble producto (FC*PA) en el valle y en el pico - DTE en el pico - frecuencia de ataques de angina y consumo de nitratos de acción corta	<u>margen de no inferioridad:</u> -35 seg. Variable primaria Ivab 7,5 mg: 86,8 ± 129,0 seg Ivab 10 mg: 91,7 ± 118,8 seg Atenolol 100 mg: 78,8 ± 133,4 seg. <u>Diferencias vs atenolol:</u> Ivab 7,5 mg: 10,3 (IC 95% -8,3;28,8) Ivab 10 mg: 15,7 (IC 95% -2,9;34,3) ambos cumplen criterios de no inferioridad. Datos son en análisis por ITT y los autores dicen que se confirman en análisis PP (no dan datos). Variables secundarias: En el valle, TAL, TCA, TST demostraron no inferioridad vs atenolol. En el pico: TAL, TCA, DTE demostraron no inferioridad vs. Atenolol excepto TST. FC, frecuencia de ataques anginosos y consumo de nitratos: se redujeron en todos los grupos (sin datos de significación estadística) Seguridad: Los síntomas más frecuentes fueron síntomas visuales (fosfenos) leves y transitorios (5 pacientes se retiraron de Ivab) <u>Bradycardia:</u>	No hubo diferencias de eficacia entre las dosis de Ivab de 7,5 y 10 mg (algunos resultados de variables secundarias, como el TST, son peores con la dosis de 10mg); sin embargo, hay más incidencia de efectos adversos visuales en el grupo de 10 mg Según la EMEA Ivab presenta mayor frecuencia de RA y peor perfil en términos de eventos cardíacos, eventos que conllevan suspensión del tratamiento y muerte.	Aleatorización: 1+1 Ciego:1+1 Pérdidas:1 Total: 5 ptos

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

					<p>Ivab 7,5: 2,2%</p> <p>Ivab 10: 5,4%</p> <p>Atenolol: 4,3%</p> <p><u>Dolor de cabeza:</u></p> <p>Ivab 7,5: 2,6%</p> <p>Ivab 10: 4,8%</p> <p>atenolol: 1,6%</p> <p><u>Muertes:</u> 6 (2 en Ivab 7,5 mg; 3 en Ivab 10 mg; 1 en Atenolol)</p> <p><u>Abandonos:</u> 121 (12,9%). No hubo diferencias significativas entre los grupos. La mayoría de los abandonos fue por efectos adversos.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

INFORME IVABRADINA : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Ruzylo W et al Drugs.2007;67:3 93-405. (Ref 4) Financiado por Servier	aleatorizado, doble ciego, multicéntrico diseño de no inferioridad. <u>Objetivo:</u> comparar los efectos antianginosos y antiisquémicos de ivabradina frente a amlodipino	1.195 adultos (18 a 90 años), con angina estable de esfuerzo crónica durante al menos los últimos tres meses. Valores basales de DTE: Ivab 7,5 mg: 414 s Ivab 10 mg: 424 s Amlo: 400 s Criterios de inclusión: arteriopatía coronaria (IAM, revascularización, angioplastia, angiografía, ecocardiografía de estrés) y prueba de esfuerzo positiva. Criterios de exclusión: angina (inestable, de Prinzmetal o microvascular), insuficiencia cardíaca grado III-IV, fibrilación auricular/flutter, hipotensión sintomática, hipertensión no controlada, medicación no permitida (amiodarona...), bradicardia en reposo.	- Ivab: 7,5 mg/12 horas, 12 semanas (n=400); - Ivab: 10 mg/12 horas, 12 semanas (n=391); - Amlodipino: 10 mg/24h (n=404) duración: 3 meses (doble ciego) Población ITT: 1.155 (han tomado al menos 1 dosis y tienen al menos un valor de DTE) Población por protocolo (PP): 975	Variable primaria: aumento en la DTE en el valle (12 h después de la toma) desde el inicio hasta los 3 meses Variables secundarias: -TCA, TST, producto frecuencia-presión (FC * PA) (en el valle) - frecuencia de ataques de angina y consumo de nitratos de acción corta (diario de pacientes) - DTE al mes y 2 meses	margen de no inferioridad: -30 seg. Variable primaria: Ivab 7,5 mg: 27,6 ± 91,7 seg Ivab 10 mg: 21,7 ± 94,5 seg Amlodipino 10 mg: 31,2 ± 92,0 seg. Datos son en análisis por ITT y los autores dicen que se confirman en análisis PP (no dan datos). <u>Diferencias vs amlodipino:</u> Ivab 7,5 mg: -1,8 (IC 95% -14,6;11,1) Ivab 10 mg: -6,6 (IC 95% -19,5;6,3) ambos cumplen criterios de no inferioridad. Variables secundarias: TCA y TST: demostraron no inferioridad vs amlodipino en ITT y PP (no dan datos). FC: disminuye significativamente en reposo y en ejercicio para Ivab, pero no cambia en grupo de amlodipino. - frecuencia de ataques anginosos y consumo de nitratos: se redujeron en todos los grupos (sin significación estadística) Seguridad RA más frecuente con Ivab (47,8% Ivab 7,5; 54,7% Ivab 10) que con amlodipino (37,6%) (Según EMEA es comparable). Diferente perfil: Ivab (síntomas visuales, bradicardia sinusal), amlodipino (edema periférico) Los síntomas visuales (fosfenos) fueron generalmente leves y bien tolerados (6 pacientes en Ivab se retiraron)	La EMEA considera que el límite predefinido de no inferioridad es demasiado permisivo, y cuestiona la robustez de los resultados, que a su juicio no excluyen fehacientemente la inferioridad.	Aleatorizac ión: 1+1 Ciego:1+1 Pérdidas:1 Total: 5 ptos

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

					<p>Ivab (7,5) 13,0%</p> <p>Ivab (10) 25,1%</p> <p>Amlodipino 4,5%</p> <p>Bradicardia sinusal leve (3 pacientes en Ivab se retiraron). Edema periférico (6 pacientes en amlodipino se retiraron)</p> <p>La frecuencia de extrasístoles ventriculares fue ligeramente superior con Ivab</p> <p>Muertes: 9 (4 en Ivab 7,5 mg; 3 en Ivab 10 mg; 2 en Amlodipino)</p> <p><u>Abandonos</u>: 96 (8%). La mayoría de los abandonos fue por efectos adversos.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--

- DTE: Duración total del ejercicio; FC: frecuencia cardiaca; ITT: análisis por intención de tratar; PP: análisis por protocolo; RA: reacción adversa; TAL: tiempo hasta angina limitante; TCA: tiempo hasta el comienzo de angina; TST: tiempo hasta la aparición de una depresión de 1 mm en el segmento ST del electrocardiograma.