

**INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA ( 02/ 06/ 2008)**

**IVABRADINA**

**Datos del solicitante**

- **Dr.Carlos Lafuente Gormaz.** Jefe de Sección de Cardiología solicita la inclusión de **IVABRADINA** (Procoralan®, Corlentor®) para su indicación en angina de esfuerzo estable en pacientes con ritmo sinusal normal que presentan una contraindicación o intolerancia a los betabloqueantes.

**Datos del medicamento**

**DCI:** IVABRADINA

**Grupo terapéutico:** C01EB : Otros preparados para terapia cardiaca, solos.

**Forma farmacéutica:** Comprimidos de cubierta pelicular.

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP € (envase 56 comp.)
6524510	PROCORALAN ®	5 MG	SERVIER	70,4
6524527	PROCORALAN ®	7,5 MG	SERVIER	72,12
6530603	CORLENTOR®	5 MG	ROVI	70,4
6530610	CORLENTOR ®	7,5 MG	ROVI	72,12

**Farmacología**

**Mecanismo de acción.**

Ivabradina es un fármaco que reduce únicamente la frecuencia cardiaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente I<sub>f</sub> del marcapasos cardíaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. 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 interactuar con la corriente I<sub>h</sub> retiniana, que se asemeja mucho a la corriente I<sub>f</sub> cardiaca. 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 I<sub>h</sub> 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).

### **Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación**

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.

### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

#### Adultos

Dosis inicial: 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 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 (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.

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 intraindividual 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, es decir, medio comprimido de 5 mg, dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

#### 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, y se prevé un gran incremento en la exposición sistémica.

#### Niños y adolescentes

Ivabradina no está recomendado para uso en niños ni adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

### **4.4 Farmacocinética.**

Absorción: La ivabradina se absorbe de forma rápida tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático. Se recomienda la administración del comprimido durante las

comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición.

**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. Se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% del AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas.

**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:** 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

## Evaluación de la eficacia y seguridad

La autorización por EMEA se basó en 4 ensayos clínicos de Fase II-III, tres en monoterapia controlados frente a placebo, atenolol y amlodipino respectivamente y uno como tratamiento complementario en pacientes que recibían amlodipino. Así se dispone de un informe EPAR de la EMEA (2005), en el que se describen dichos ensayos. Aunque no se dispone del informe CEDER de la FDA, ya que la ivabradina no está aprobada en EEUU. Los ensayos se realizaron en pacientes con angina crónica estable y la eficacia fue evaluada mediante el test de tolerancia al ejercicio estandarizado.

### **Eficacia frente a placebo.**

Ivabradina demostró efecto antianginoso basado en la reducción de la frecuencia cardiaca en 360 pacientes a dosis de 2,5, 5 y 10 mg dos veces al día durante dos semanas.

### **Eficacia frente a atenolol**

Fue comparada en un estudio de no-inferioridad. Se aleatorizaron 939 pacientes para recibir 7,5 ó 10mg dos veces al día de ivabradina o atenolol

100mg durante 4meses. La variable principal de eficacia, medida como la duración total del ejercicio, se incrementaba en 86,8s y 91,7s para para ivabradina 7,5mg y 10mg respectivamente, comparado con 78,8 del atenolol. Para ambas dosis se demostraba la no-inferioridad frente a atenolol. No había diferencia de eficacia entre la dosis de 7,5 mg y la 10mg de ivabradina , pero si hubo una alta incidencia de efectos adversos visuales en el grupo de 10mg.

### **Eficacia frente a amlodipino.**

En un ensayo de no-inferioridad, realizado por 1195 pacientes comparaba ivabradina 7,5 y 10mg dos veces al día o amlodipino 10mg al día a lo largo de 3 meses. Aunque la no-inferioridad fue demostrada estadísticamente la robustez de los resultados fue cuestionada por la EMEA.

### **Eficacia en combinación con amlodipino.**

La asociación de amlodipino 10mg/24h con ivabradina 5 ó 7,5 mg /12horas no ha demostrado mejoría significativa sobre el control anginoso de los pacientes.

tasa de ambas dosis de ivabradina comparado con place

Los estudios realizados 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. Aunque tras los datos obtenidos la EMEA a decidido no autorizar la dosis de 10mg casa 12horas por la mayor incidencia de efectos adversos sin mejorar las eficacia clínica.

Sólo un pequeño estudio sin grupo control ha mostrado una mejora significativa en el número de ataques de angina con respecto a la línea base con ivabradina 5 y 7,5 mg. Se trata de un estudio pequeño, abierto y sus resultados no son

suficientemente robustos para proporcionar evidencia adecuada de eficacia.

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.

El efecto de ivabradina sobre la morbilidad y la mortalidad en la enfermedad cardiovascular no ha sido determinado, ya que los ensayos clínicos realizados no eran lo suficientemente largos. En este momento existe un ensayo clínico en curso, con resultados previstos para 2009, que tiene como objetivo primario demostrar la superioridad de ivabradina sobre placebo en la reducción de mortalidad cardiovascular y ingresos al hospital por infarto agudo de miocardio y/o por empeoramiento o aparición de fallo cardiaco.

### Evaluación del Scottish Medicines Consortium

En septiembre de 2006, después de una evaluación completa, el Scottish Medicines Consortium (SMC) decidió no recomendar el uso de ivabradina dentro del sistema sanitario escocés para el tratamiento sintomático de angina crónica estable en pacientes con el ritmo de sinusal normal que tienen una contraindicación o la intolerancia para la beta-bloqueantes.

Recomiendan los antagonistas del calcio, nitratos y activadores de canales de potasio como alternativa cuando los beta-bloqueantes están contraindicados o se toleran mal.

En una reevaluación realizada en Febrero de 2007, el SMC 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 (FC) es deseable y no pueden tomar beta-bloqueantes (por contraindicación o intolerancia) ni antagonistas del calcio que afecten a la FC (verapamilo, diltiazem).

### Evaluación económica

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Ivabradina Comp. 5 mg	Ivabradina Comp. 7,5 mg	Amlodipino Comp 10 mg	Verapamilo Comp retard 240 mg
Precio unitario (PVL+IVA)	44,80€/ 56 comp 0,8€/comp	46,20€/ 56 comp 0,825€/comp	0,01€/comp	0,26€/comp
Posología	5 mg/12h	7,5 mg /12h	10 mg / 24h	240 mg/día
Coste día	1,60 €	1,65 €	0,01€	0,26€
Coste tratamiento/año	584 €/año	602,25 €/año	3,65 €/año	94,9 €/año
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	+ 580,35 € vs amlodipino + 489,1 € vs verapamilo	+598,60€ vs amlodipino +507,35 € vs verapamilo	TRATAMIENTO REFERENCIA 1	TRATAMIENTO REFERENCIA 2

PRINCIPIO ACTIVO	Nombre comercial	Dosificación	Dosis diaria recomendada	Coste de tratamiento día€
IVABRIDINA	PROCORALAN®	5 MG	10-15 mg	2,51-2,57
AMLODIPINO	NORVAS®	7,5 MG	10mg	0,54
ATENOLOL	ATENOLOL®	5 MG	100mg	0,12

## Conclusiones

El tratamiento sintomático de primera línea para la angina de esfuerzo estable son los fármacos beta-bloqueantes (atenolol). Algunos antagonistas del calcio como verapamilo o amlodipino, son alternativas de segunda línea. Los nitratos de acción larga muestran una eficacia pobremente documentada pero pueden ser utilizados como adyuvantes o como tratamientos de tercera línea.

Ivabradina es un nuevo fármaco derivado de verapamilo pero que tiene un nuevo mecanismo de acción y disminuye directamente la frecuencia cardíaca. Está aprobado en Europa como tratamiento de segunda línea de la angina estable, para pacientes que no toleren los beta-bloqueantes o en los que éstos estén contraindicados.

La evaluación clínica de ivabradina incluye ensayos clínicos randomizados doble ciegos frente a otros dos fármacos antianginosos (atenolol y amlodipino) de tres a cuatro meses de duración. En estos ensayos, no se pudo demostrar que ivabradina fuera más efectivo que

atenolol o amlodipino, o incluso más efectivo que placebo en pacientes ya tratados con amlodipino. En dos ensayos clínicos randomizados doble ciegos controlados que comparaban ivabradina con atenolol o amlodipino con un total de 704 pacientes, ivabradina no fue más efectiva que los comparadores en la prevención de ataques de angina.

En cuanto a seguridad, en comparaciones directas, los eventos coronarios serios fueron significativamente mayores con ivabradina que con atenolol (3,8% versus 1,5%). 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 17% de pacientes a corto plazo (3-4 meses). La información es insuficiente para evaluar los posibles riesgos de toxicidad sobre la retina a largo plazo.

## Bibliografía

1. Ficha técnica Procorolan®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
2. Ficha técnica Corlentor®. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
3. Informe europeo público de evaluación (EPAR): Scientific discussion for Procoralan. Disponible en <http://www.emea.eu.int>
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. Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Feb;61(2):127-37.
  7. 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.
  8. Sulfi S, Timmis AD. Ivabradine -- the first selective sinus node I(f) channel inhibitor in the treatment of stable angina. *Int. J. Clin. Pract.* 2006 Feb;60(2):222-8.
  9. 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.
  10. Ivabradine: new drug. Best avoided in stable angina. *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (278) : 806.