

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS EN ATENCIÓN PRIMARIA DE ARAGÓN

### INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	<b>IVABRADINA</b>
Nombre comercial y presentaciones	▼ <b>PROCORALAN</b> ® (Servier) 5 mg 56 comprimidos recubiertos (70,40€) 7,5 mg 56 comprimidos recubiertos (72,12€) ▼ <b>CORLENTOR</b> ® (Rovi) 5 mg 56 comprimidos recubiertos (70,40€) 7,5 mg 56 comprimidos recubiertos (72,12€)
Excipientes declaración obligatoria	Lactosa
Grupo terapéutico	C01EB: Terapia cardiaca, otros preparados para el corazón
Código ATC	C01EB17
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Febrero 2012
Fecha de evaluación	Mayo 2013

### INDICACIONES<sup>1-2</sup>

**Nueva indicación evaluada en este informe:** tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) de clase II-IV de la *New York Heart Association* (NYHA) con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es  $\geq 75$  latidos por minuto (lpm), en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con betabloqueantes (BB) o cuando el tratamiento con BB está contraindicado o no se tolera.

Indicaciones anteriores: tratamiento de la enfermedad arterial coronaria y tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de BB; y, en asociación con BB en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de BB y cuya frecuencia cardiaca es  $>60$  lpm.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1-2</sup>

Ivabradina actúa mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente  $I_f$  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 reduce la frecuencia cardiaca de manera dosis dependiente.

Ivabradina también puede interaccionar con la corriente  $I_h$  retiniana, que se asemeja mucho a la corriente  $I_f$  cardiaca y es a través de este mecanismo que se producen los efectos adversos oculares (fenómenos luminosos o fosfenos) asociados con ivabradina. Estos efectos se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1-2</sup>

Ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral. Los alimentos mejoran su 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 orina y heces.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1-2</sup>

En la ICC, el tratamiento con ivabradina sólo debe iniciarse en pacientes en situación estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la ICC.

La dosis inicial recomendada es 5 mg dos veces al día, un comprimido por la mañana con el desayuno y otro por la noche con la cena.

Después de dos semanas de tratamiento modificar la dosis:

- Si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, aumentar a 7,5 mg, dos veces al día.
- Si la frecuencia cardiaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia (mareos, fatiga o hipotensión) disminuir a 2,5 mg, dos veces al día.
- Si la frecuencia cardiaca está entre 50 y 60 lpm, mantener la dosis de 5 mg dos veces al día.

Si durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

Si la frecuencia cardiaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 lpm o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, ajustar a la dosis inferior en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>3-14</sup>

El informe de autorización de la European Medicines Agency (EMA)<sup>3-4</sup> recoge el único ensayo clínico realizado para la autorización de la nueva indicación de ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (estudio SHIFT)<sup>5</sup>. Los antecedentes para la realización de este ensayo se centran en la publicación de los resultados del ensayo BEAUTIFUL<sup>6</sup> que sentaron las bases para el diseño del ensayo SHIFT.

El estudio SHIFT es un ensayo pivotal, multicéntrico, fase III, doble ciego, comparado frente a placebo, de grupos paralelos en el que, tras un periodo de preinclusión de 2 semanas, 6.558 pacientes con IC de grave a moderada y disfunción sistólica ventricular izquierda, que ya recibían tratamiento óptimo para la IC, fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir ivabradina (n=3.268) o placebo (n=3.290). Solo un 1-2 % de los pacientes incluidos en el estudio presentaba ICC en clase IV de la NYHA<sup>5</sup>.

La variable principal de eficacia evaluada fue un combinado de muerte de origen cardiovascular (CV) o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC; como variable secundaria, entre otras, se determinó el riesgo combinado de muerte CV o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en pacientes que recibían al menos el 50% de la dosis objetivo de un BB en la aleatorización<sup>5</sup>.

Se incluyeron 6.588 pacientes con ICC predominantemente de clase funcional II (49%) y III (50%). El 89% de los pacientes incluidos estaban en tratamiento con BB pero sólo el 26% recibían la dosis diana. Tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses, ivabradina demostró una reducción del riesgo

combinado de sufrir una muerte CV o una hospitalización por agravamiento de la IC (24% vs. 29% para ivabradina y placebo, respectivamente; HR 0,82 [IC95%: 0,75-0,90];  $p < 0,0001$ ). La reducción absoluta del riesgo fue del 4,2%. Esta reducción se produjo principalmente a expensas del componente de ingresos hospitalarios (16% vs. 21% para ivabradina y placebo, respectivamente; HR 0,74 [IC95%: 0,66-0,83];  $p < 0,0001$ ). Ivabradina no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global, mientras que sí disminuyó la mortalidad relacionada con la IC (tabla 1)<sup>5,7</sup>.

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia<sup>5,7</sup>

Variable		Ivabradina	Placebo	Hazard Ratio (IC95%)	RAR (IC95%)†	NNT (IC95%)†
Variable principal	Variable combinada de: muerte CV, hospitalización por agravamiento de IC*	793 (24%)	937 (29%)	0,82 (0,75-0,90)	-3,0% (-4,2% a -1,6%)	34 (24 a 61)
	Variable combinada de: muerte CV, hospitalización por agravamiento de IC. Pacientes con FC basal $\geq 75$ lpm**	545 (27%)	688 (33%)	0,76 (0,68-0,85)	-5,0% (-6,7% a -3,1%)	20 (15 a 33)
Variables secundarias de interés	Muerte por cualquier causa *	503 (16%)	552 (17%)	0,90 (0,80-1,02)	--	--
	Muerte CV*	449 (14%)	491 (15%)	0,91 (0,80-1,03)	--	--
	Hospitalización por agravamiento de IC*	514 (16%)	672 (21%)	0,74 (0,66-0,83)	-3,9% (-5,1% a -2,5%)	26 (20 a 40)
	Muerte por cualquier causa**	340 (17%)	407 (19%)	0,83 (0,72-0,85)		
	Mortalidad CV**	304 (15%)	364 (17%)	0,83 (0,71-0,97)		
	Hospitalización por agravamiento de IC**	363 (18%)	503 (24%)	0,70 (0,61-0,80)	-4,8% (-6,3% a -3,2%)	21 (16 a 32)

CV: cardiovascular; FC: frecuencia cardiaca; IC: insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; NNT: número necesario a tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo.

(\*) Mediana de seguimiento: 22,9 meses<sup>5</sup> (\*\*) Mediana de seguimiento: 22,5 meses<sup>7</sup>

† RAR y NNT calculados a 1 año, a partir de las curvas de supervivencia (ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 1999;319:1492-5).

Con posterioridad a la fecha de publicación del ensayo SHIFT se han publicado sucesivamente distintos subanálisis del mismo<sup>7-13</sup> y un estudio de cohortes<sup>14</sup>.

De entre estos y a petición de la EMA, cabe destacar el subanálisis post-hoc por subgrupos en función de la FC que presentaban los pacientes al inicio del estudio realizado (mayor o menor a 77 lpm, que fue la mediana del estudio SHIFT). En este análisis se observó que el beneficio de ivabradina sobre la variable compuesta de muerte CV o ingreso hospitalario por empeoramiento de la IC solo se daba en los pacientes con una FC  $\geq 77$  lpm. Estos pacientes representaron el 64% de la población total incluida en el estudio SHIFT (4.150/6.505) y es el que ha aportado los datos de evidencia de la eficacia de ivabradina concretamente en el tipo de pacientes para los que se ha autorizado esta nueva indicación (pacientes con frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm).

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de BB recomendada, ivabradina no fue más eficaz que placebo (HR 0,90 [IC95%: 0,77-1,04];  $p=0,155$ ). Estos pacientes representan el 56% de la muestra del estudio principal ( $n=3.181$ ) y los motivos por los que no se alcanzaron las dosis diana de BB no están bien caracterizados. En estos pacientes ivabradina no aporta beneficio y la estrategia de elección es optimizar la dosis de betabloqueante<sup>8</sup>.

## SEGURIDAD

### ► Reacciones adversas<sup>1-3, 5</sup>

Los datos de seguridad del ensayo SHIFT han confirmado el perfil de reacciones adversas conocido de ivabradina (alteraciones visuales, bradicardia y fibrilación auricular) así como un mayor número de pacientes con un inadecuado control de la presión arterial (7,1% ivabradina vs. 6,1% placebo) y mayor frecuencia de infarto de miocardio mortal (0,8% ivabradina vs. 0,4% placebo)<sup>3</sup>.

El ensayo SHIFT muestra que globalmente la ivabradina se toleró bien, sin diferencias en el porcentaje de reacciones adversas entre ambos grupos (75% grupo ivabradina vs. 74% grupo placebo).

Las reacciones adversas notificadas son:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ):
  - o Fenómenos luminosos (fosfenos), derivados del mecanismo de acción del fármaco. En el ensayo pivotal, el 3% de los pacientes del grupo ivabradina presentaron fosfenos frente al 1% del grupo placebo (un porcentaje menor al notificado en otros estudios debido al método de detección); si bien, no se ha precisado la evolución ni las consecuencias de esta reacción adversa<sup>5</sup>. Los fosfenos notificados fueron en general de intensidad leve a moderada, la mayoría remitieron durante el tratamiento (77,5%) y el resto al finalizarlo y menos del 1% de los pacientes necesitó modificar su rutina diaria o suspender el tratamiento debido esta reacción adversa.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ):
  - o Bradicardia, aunque tan sólo en un 1,5% (48/3232) fue la causa del abandono del estudio, lo cual es destacable teniendo en cuenta que el 89% de los pacientes tomaban BB<sup>5</sup>.
  - o Extrasístoles ventriculares y el bloqueo A-V de primer grado<sup>1-2</sup>.
  - o Cefaleas (primer mes de tratamiento) y mareos (probablemente por la bradicardia)<sup>1-2</sup>.
  - o Visión borrosa.
  - o Presión arterial no controlada.

### ► Contraindicaciones<sup>1-2</sup>

- Hipersensibilidad a ivabradina o alguno de los excipientes (contiene lactosa).
- Frecuencia cardíaca en reposo  $< 60$  lpm antes del inicio del tratamiento.
- Shock cardiogénico.
- Infarto agudo de miocardio.
- Hipotensión grave ( $< 90/50$ mmHg).
- Insuficiencia hepática grave.
- Alteraciones de la conducción cardíaca: enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, dependencia del marcapasos, bloqueo A-V de 3er grado.
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable.
- Angina inestable.
- 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.

### ► Precauciones<sup>1-2</sup>

- Hipotensión leve o moderada.
- Hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.
- Fibrilación auricular- arritmias cardíacas.
- Síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con fármacos que prolongan el QT.

## ► Utilización en grupos especiales<sup>1-2</sup>

**Embarazo/Lactancia:** Contraindicado.

**Población pediátrica (<18 años):** No se ha establecido la seguridad y eficacia.

**Pacientes de edad avanzada (≥75 años):** Se considerará una dosis inicial más baja (2,5 mg dos veces al día), antes de aumentar la dosis si fuera necesario.

**Insuficiencia hepática:** Precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

**Insuficiencia renal:** No se dispone de datos para pacientes con Clcr <15 ml/min y debe utilizarse con precaución.

## ► Interacciones<sup>1-2</sup>

El potencial de ivabradina de interactuar con otros fármacos es elevado.

- Debe evitarse el uso concomitante 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.
- Debe tenerse especial precaución en el uso concomitante con diuréticos tiazídicos y del asa ya que la hipopotasemia que estos producen junto a la bradicardia de ivabradina puede predisponer a la aparición de arritmias.
- Ivabradina se metaboliza a través del CYP3A4. Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Por ello, está contraindicada con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, josamicina, telitromicina, nelfinavir, ritonavir, nefazodona) y debe usarse con precaución en caso de inhibidores moderados (fluconazol, zumo de pomelo, rifampicina, barbitúricos, fenitoína, hipérico). Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.
- No se recomienda el uso concomitante con diltiazem o verapamilo ya que puede producir un aumento de la exposición a la ivabradina y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca.

## ► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>1-2</sup>

La posible aparición de fenómenos luminosos (fosfenos) junto con situaciones en las que pueden producirse cambios repentinos de intensidad (conducción nocturna de vehículos), deberá ser tenida en cuenta.

<b>INFORME DE IVABRADINA (EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA):                      VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA <sup>1-2, 7</sup></b>			
		IVABRADINA	PLACEBO
REACCIONES ADVERSAS MÁS RELEVANTES	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	Incidencia global de RA 75% RA más frecuentes: fenómenos luminosos (fosfenos) 3% y bradicardia sintomática o asintomática 5% y 6% (1% suspensión del fármaco por bradicardia) Otras RA: Fibrilación auricular 9% Visión borrosa 1% Insuficiencia cardiaca 25%	Incidencia global de RA 74%: Fosfenos 1% Bradicardia sintomática o asintomática 1% y 1% (abandonos <1%) Otras RA: Fibrilación auricular 8% Visión borrosa <1% Insuficiencia cardiaca 29%
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por RA de los principales EC (rango)	14%	13%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños	NO	--
	Ancianos	SI	--
	Embarazo	NO	--
	Lactancia	NO	--
	Comorbilidad	No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min. Debe utilizarse con precaución en esta población.  Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, puesto que no ha sido estudiada en esta población	
INTERACCIONES	Impacto sobre la salud	Debe evitarse el uso concomitante de IVB con medicamentos cardiovasculares (quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona) y no cardiovasculares (pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa) que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca.  IVB al metabolizarse únicamente por el CYP3A4 y ser un inhibidor muy débil de este citocromo no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4.  Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de IVB: los potentes (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina oral, josamicina, telitromicina, nefinavir, ritonavir y nefazodona) están contraindicados; y, los moderados (diltiazem o verapamilo) no se recomiendan. Las concentraciones plasmáticas elevadas de IVB pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.  Los inductores del CYP3A4 (rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum) disminuyen las concentraciones plasmáticas de IVB y se requiere ajuste de dosis.	

EFECTO DE CLASE	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	No descrito	--
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Las RA más frecuentes de IVB como fosfenos y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.	--
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD		<p>El titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y cualquier actualización posterior de este plan acordada por el CHMP. El PGR actualizado se presentará junto con el Informe Periódico de Seguridad. También se debe presentar un PGR actualizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Cuando se reciba una nueva información que pueda afectar a la especificación de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.</li> <li>. Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).</li> <li>. A petición de la EMA.</li> </ul> <p>El PGR incluye identificación de riesgos, como: bradicardia, fosfenos o visión borrosa, bloqueo auriculoventricular de grado 2-3, aumento de TA en pacientes hipertensos, fibrilación auricular, taquiarritmias supraventriculares, alteraciones inmunes.</p> <p>Farmacovigilancia rutinaria en: niños, adolescentes, embarazadas y mujeres en periodo de lactancia (ausencia o limitación de información); insuficiencia hepática o renal graves, pacientes con ICC y alteración de la conducción ventricular.</p>	--
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		<p>No se dispone de estudios post-comercialización, ni estudios a largo plazo sobre la seguridad de IVB.</p> <p>Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la IVB sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento durante más de un año no se conocen actualmente. Tras la experiencia post-comercialización de IVB, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales.</p> <p>Estudios preclínicos a largo plazo a dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes con IVB.</p>	
VALORACIÓN GLOBAL DE RA	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	<p>IVB se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 pacientes. En general la IVB fue bien tolerada y la incidencia de RA fue baja y similar en ambos grupos, con la excepción de bradicardia que fue algo superior en el grupo tratado con IVB.</p> <p>Las RA más frecuentes asociados a IVB han sido fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia. Estas RA son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico de la IVB.</p>	

Ivabradina (IVB). Reacción adversa (RA). Ensayos clínicos (EC).

(\*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (si, no) y posibilidad de prevención (si, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RA o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** No existen comparadores activos y por ello sólo se ha comparado frente a placebo. Ivabradina se ha autorizado para el tratamiento de la ICC en asociación al tratamiento estándar cuando éste es insuficiente. Por tanto, ninguno de los fármacos incluidos en este tratamiento se puede considerar como comparador. Entre las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes que no se controlan con la terapia inicial (Betabloqueantes, IECA) se incluyen: antagonistas de la aldosterona, la digoxina, hidralazina y diuréticos

### **Eficacia:**

En el ensayo SHIFT ivabradina ha mostrado frente a placebo que, administrada junto al tratamiento estándar de la IC, reduce la mortalidad cardiovascular o ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC (variable principal combinada) en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardiaca  $\geq 70$  lpm. Si bien, este efecto se produce a expensas sobre todo de la reducción de hospitalización por agravamiento de la IC. En el subanálisis del ensayo SHIFT en el que se analiza al subgrupo de pacientes para los que se ha autorizado la ivabradina (frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm) se ha mostrado que ivabradina frente a placebo reduce de forma significativa la variable principal; sin embargo, en los pacientes tratados con la dosis diana de betabloqueante no ha sido significativamente más eficaz.

### **Seguridad:**

En el ensayo SHIFT la ivabradina globalmente fue bien tolerada con respecto a placebo, observándose reacciones adversas en el 75% de los pacientes del grupo ivabradina frente al 74% de los tratados con placebo. Las más frecuentes fueron: alteraciones visuales, bradicardia y fibrilación auricular.

### **Pauta:**

Se inicia el tratamiento con 5 mg dos veces al día y después de dos semanas de tratamiento, se puede aumentar hasta 7,5 mg dos veces al día (frecuencia cardiaca en reposo  $>60$  lpm), o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (frecuencia cardiaca en reposo  $<50$  lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión).

### **Coste:**

Aun cuando no se consideran comparadores de elección, el coste de ivabradina resulta superior al de los medicamentos considerados como tratamiento estándar de la ICC.

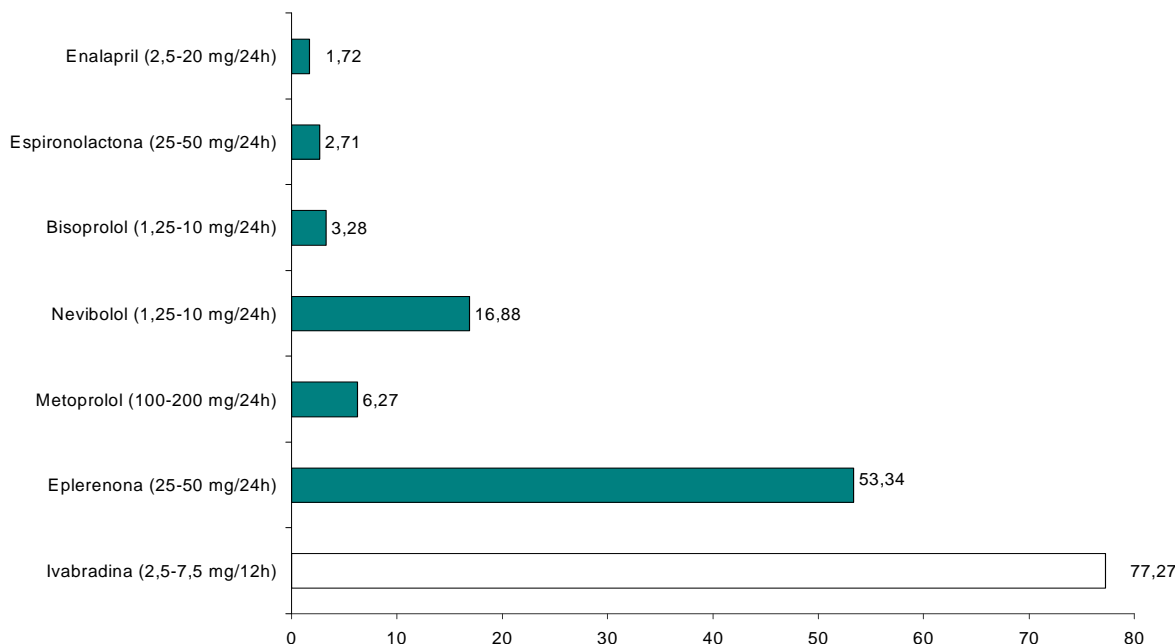
Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mes (€)
Ivabradina	PROCORALAN <sup>®</sup> 5 mg 56 comprimidos recubiertos CORLENTOR <sup>®</sup> 5 mg 56 comprimidos recubiertos	70,40	1 comp / 12 horas	37,71 a 77,27
	PROCORALAN <sup>®</sup> 7,5 mg 56 comprimidos recubiertos CORLENTOR <sup>®</sup> 7,5 mg 56 comprimidos recubiertos	72,12		
Enalapril	ENALAPRIL <sup>®</sup> 5 mg 60 comprimidos ENALAPRIL <sup>®</sup> 10 y 20 mg 28 comprimidos	1,98 1,61	2,5 mg a 20 mg / 24 horas	0,99 a 1,72
Espironolactona	ESPIRONOLACTONA <sup>®</sup> 25 mg 50 comprimidos ESPIRONOLACTONA <sup>®</sup> 100 mg 20 comprimidos	2,83 3,62	25 mg a 50 mg cada 24h	1,70 a 2,71
Bisoprolol	BISOPROLOL <sup>®</sup> 2,5 mg 28 comprimidos BISOPROLOL <sup>®</sup> 10 mg 60 comprimidos	2,40 6,57	1, 25 mg a 10 mg / 24 horas	1,52 a 3,28
Nebivolol	NEBIVOLOL 5 <sup>®</sup> mg 28 comprimidos	7,88	1, 25 mg a 10 mg / 24 horas	2,11 a 16,88



Metoprolol	<b>BELOKEN® 100 mg</b> 40 comprimidos <b>LOPRESOR® 100 mg</b> 40 comprimidos	4,18	100-200 mg 24 horas	3,13 a 6,27
Eplerenona	<b>EPLERENONA® 25 mg</b> 30 comprimidos <b>EPLERENONA® 50 mg</b> 30 comprimidos	53,34	25 mg a 50 mg cada 24h	53,34

Fuente: Nomenclátor Alcántara. Mayo 2013.

### Coste mensual del tratamiento (€) a dosis máximas



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo que cursa con una alteración de la estructura o de la función del corazón que hacen que sea incapaz de mantener un gasto cardiaco adecuado para abastecer las necesidades metabólicas del organismo. Se clasifica en IC sistólica si existe disfunción ventricular sistólica y disminución de la fracción de eyección (FE) o en IC diastólica si la función ventricular se encuentra preservada y la FE es normal<sup>15</sup>.

En el caso de la IC sistólica el tratamiento de elección es la administración de un IECA junto a un betabloqueante. En ambos casos debe comenzarse el tratamiento a dosis bajas e incrementar la dosis hasta alcanzar la dosis máxima autorizada que el paciente pueda tolerar. Si los síntomas persisten, puede considerarse la adición de un antagonista de la aldosterona. Como tratamiento sintomático, en pacientes con sobrecarga volémica y signos de congestión (disnea, edema) pueden administrarse diuréticos del asa<sup>15-16</sup>.

Ivabradina es el primer inhibidor específico de la corriente I<sub>f</sub> del marcapasos cardiaco que se ha comercializado para el tratamiento de la IC. En el ensayo SHIFT, ivabradina administrada junto al tratamiento estándar no redujo la mortalidad global; aunque, al tratarse de una variable secundaria, el estudio no estaba dimensionado específicamente para detectar estas diferencias. En cambio, sí redujo la variable principal combinada de mortalidad cardiovascular o ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardiaca ≥70 lpm. Esta reducción principal se produjo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular. En

cambio ivabradina redujo la mortalidad por IC, aunque esto no se produjo en el subgrupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de BB (N=3.181 pacientes, el 56% de los pacientes incluidos en el ensayo). En este subgrupo de pacientes no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ivabradina y placebo en términos de mortalidad global ni en la variable principal.

En más del 75% de los pacientes que participaron en este ensayo se emplearon dosis subóptimas de BB, lo cual constituye una limitación de la eficacia mostrada por ivabradina al confirmarse en un subanálisis posterior que conforme aumenta la dosis empleada de BB el beneficio del tratamiento con ivabradina disminuye, hasta no alcanzar ninguna significación estadística.

En relación a su seguridad, se confirma el perfil de reacciones adversas de ivabradina (problemas visuales, bradicardia y fibrilación auricular) mostrado en anteriores ensayos clínicos.

Ivabradina no aporta nada nuevo en aquellos pacientes que reciban tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y al menos el 50% de la dosis diana de betabloqueante. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los betabloqueantes (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir ivabradina al tratamiento de la IC. No obstante, el grupo de pacientes que no puedan llegar a esas dosis de betabloqueante podría beneficiarse de ivabradina, al no disponer de otra alternativa. En este sentido ivabradina podría considerarse para aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una frecuencia cardiaca >75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda <35%, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes a dosis menores del 50% de la dosis diana o cuando no los toleran o están contraindicados.

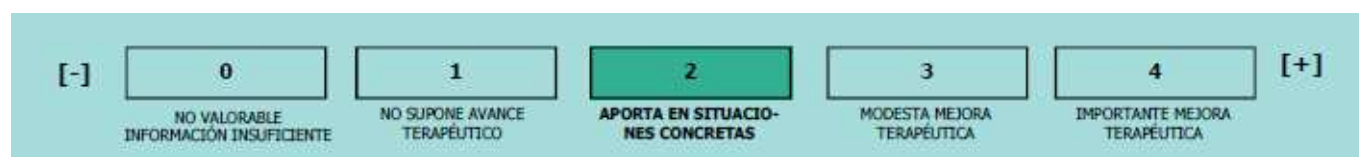
## CONCLUSIONES

- Ivabradina ha sido autorizada para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) de clase II-IV de la NYHA, con disfunción sistólica, en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 75$  lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo betabloqueantes o cuando éstos están contraindicados o no se toleran.
- En ICC sólo se ha evaluado frente a placebo en el ensayo SHIFT. Asociada al tratamiento estándar redujo la variable combinada de mortalidad cardiovascular o ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardiaca, aunque no en el grupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de betabloqueante. Tampoco redujo la mortalidad global, ni la mortalidad cardiovascular.
- Su perfil de seguridad, ya conocido, se confirma en este ensayo; destacando los problemas visuales, la bradicardia, fibrilación auricular y un elevado potencial para interaccionar.

## FRASE RESUMEN:

**Ivabradina puede considerarse útil cuando los betabloqueantes estén contraindicados o no puedan utilizarse a las dosis adecuadas.**

## CALIFICACIÓN:



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, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

## COMITÉ DE REDACCIÓN

*Cristina Alonso*, Médico EAP, Sector Zaragoza I. *Lourdes Asensio*, Médico EAP, Sector Zaragoza III. *Mercedes Aza*, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. *M<sup>ra</sup> José Buisán*, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. *Ana Clemente*, Farmacéutica AP, Sector Teruel. *Begoña de Escalante*, FEA Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. *Francisco José Domínguez*, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. *María Elfau*, Farmacéutica AP, Sector Huesca. *Miren Arantzazu García*, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. *Julián Gómez*, FEA Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. *Miguel Guiu*, Médico EAP, Sector Alcañiz. *Carmen Labarta*, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. *M<sup>ra</sup> Jesús Lallana*, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. *M<sup>ra</sup> Belén Pina*, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. *Nadeia Sainz*, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. *Fernando Sebastián*, Director Coordinación Asistencial, Servicio Aragonés de Salud. *Francisco Javier Tortosa*, Médico EAP, Sector Huesca.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Procoralan® (ivabradina). Laboratorios Servier. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
2. Ficha Técnica de Corlontor® (ivabradina). Laboratorios Rovi. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Procoralan (ivabradine); mar 2012. EMA/194513/2012. EMEA/H/C/000597/II/0018 European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 6 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
4. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation). Corlontor. Ivabradine. Ref. Doc. EMA/CHMP/963758/2011. [consultado el 24-09-2012]. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/>
5. Swedberg K et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61198-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1)
6. Fox K et coll. "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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)
7. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol*. 2012 May 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22575988.
8. Swedberg K et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? findings from the SHIFT (systolic heart failure treatment with the if inhibitor ivabradine trial) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(22):1938-1945. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.020>
9. Böhm M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9744):886-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61259-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61259-7)

10. Tardif JC et al. Effects of selective heart reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2011; 32:2507-15. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr311>
11. Ekman I et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. *Eur Heart J.* 2011; 32: 2395–2404. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr343>
12. Borer JS et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012 Sep 12. doi:10.1093/eurheartj/ehs259. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs259>
13. Castagno D et al. Should we SHIFT our thinking about digoxin? Observations on ivabradine and heart rate reduction in heart failure. *European Heart Journal.* 2012; 33: 1137–1141. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs004>
14. Cullington D et al. Limited role for ivabradine in the treatment of chronic heart failure. *Heart.* 2011;97:1961-1966. <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300041>
15. McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1787–1847. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
16. Chronic Heart Failure. National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. August 2010. NICE Clinical Guideline No 108. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50514/50514.pdf>

#### OTRAS LECTURAS DE INTERÉS:

17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of cardiac failure. Dec 1999. CPMP/EWP/235/95. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 18 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>
18. Ivabradine for treating chronic heart failure. November 2012. NICE technology appraisal guidance 267. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. Manchester: NICE [consultado 23 de octubre de 2012]. Disponible en: Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/61083/61083.pdf>
19. Ivabradine 5 and 7.5mg film-coated tablets (Procoralan®) SMC No. (805/12). Servier Laboratories Ltd (07 September 2012). [consultado el 06-11-2012]. Disponible en URL: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine\\_Procoralan.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf)
20. Ivabradine for chronic heart failure? *Drug Ther Bull.* 2012; 50(10): 117-119. <http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2012.10.0136>
21. Insuffisance cardiaque: ivabradine pas mieux qu'un traitement bêtabloquant optimisé. *Rev Prescr.* 2011; 31(329): 209-210.

**INFORME DE IVABRADINA EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS**

Referencia (Autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Swedberg K et al. Lancet. 2010; 376: 875-885.  Ref. 5  Ensayo SHIFT  (Estudio financiado por Servier)	ECM, internacional aleatorio, DC, grupos paralelos y controlado frente a PBO.  Objetivo: Evaluar el efecto de IVB sobre los problemas cardiovasculares, sintomatología y calidad de vida al adicionarla al tratamiento estándar de pacientes con ICC y disfunción sistólica.	N= 6558 (D. aleatoria)  Periodo de prealeatorización (2 sem) Periodo de post-aleatorización (hasta 42 meses)  <u>Criterios de inclusión:</u> Pacientes (hombres o mujeres con contracepción eficaz) de edad ≥18 años con ICC estable de ≥4 sem y con algún ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en el año anterior; con ICC clase II, III o IV (≥4 sem) de clasificación NYHA, en situación estable (≥4 sem); tto de la ICC optimizado y sin variaciones (≥4 sem); ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥70 lpm; disfunción sistólica del VI, con FE ≤35% en los 3 meses previos.  <u>Criterios de exclusión (principales):</u> Infarto de miocardio reciente (<2meses); estimulación ventricular o auriculoventricular operativa durante un 40% o más del día; fibrilación auricular permanente o flúter; hipotensión sintomática.	IVB 7,5 mg/12 h (dosis inicial: 5 mg/12 h) (n=3268)  PBO (n=3290)  Duración media de seguimiento de alrededor de 23 meses.	<u>Variable principal:</u> Un combinado de muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC.  <u>Variables secundarias:</u> Un combinado de muerte cardiovascular + ingreso hospitalario por agravamiento de la IC en pacientes que recibieron al menos el 50% de la dosis del betabloqueante <u>Otras:</u> mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, ingresos hospitalarios por todas las causas, ingreso hospitalario por	<b>Eficacia:</b> <b>Análisis por ITT (N=6505:</b> IVB=3241 y PBO= 3246)  <u>Variable principal</u> . Muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por agravamiento de la IC. -IVB: 24% -PBO: 29% (HR 0,82 [0,75-0,90] P<0,0001)  <u>Variables secundarias</u> . Mortalidad total -IVB: 16% -PBO: 17% (HR 0,90 [0,80-1,02] P=0,092) . Mortalidad cardiovascular -IVB: 14% -PBO: 15% (HR 0,91 [0,80-1,03] P=0,128) . Mortalidad por IC -IVB: 3% -PBO: 5% (HR 0,74 [0,58-0,94] P=0,014)  . Ingresos totales -IVB: 38% -PBO: 42% (HR 0,89 [0,82-0,96] P=0,003) . Ingresos por IC	<u>Comparador:</u> Sí es adecuado porque no se dispone de otros fármacos que se adicionen a la terapia estándar de la IC  <u>Criterios de inclusión y/o exclusión:</u> La inclusión de tan sólo un 1,7% de pacientes con IC clase IV hace que los resultados del estudio no se puedan establecer en esta población  <u>Otros sesgos o limitaciones encontrados:</u> La dosis subóptima de betabloqueantes empleada en más del 75% de los pacientes incluidos en el estudio es una limitación que resta importancia al	<b>Total: 5 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1

				<p>problemas cardiovasculares, muerte por IC, y un combinado de muerte cardiovascular, ingreso hospitalario por agravamiento de la IC, o ingreso hospitalario por infarto de miocardio no mortal.</p>	<p>-IVB: 16%                      -PBO: 21%                      (HR 0,74 [0,66-0,83]                      P&lt;0,0001)                      . Ingresos cardiovasculares                      -IVB: 30%                      -PBO: 34%                      (HR 0,85 [0,78-0,92]                      P=0,0002)                      . Muerte cardiovascular/                      ingreso por IC/ ingreso por infarto agudo de miocardio                      -IVB: 25%                      -PBO: 30%                      (HR 0,82 [0,74-0,89]                      P&lt;0,0001)</p> <p><b>Seguridad</b>                      La incidencia de EA graves fue similar en ambos grupos.</p> <p>Bradicardia (sintomática o asintomática) algo mayor en el grupo IVB (5 y 6%, respectivamente, vs 1% en grupo PBO;                      p &lt; 0,0001).                      Suspensión del fármaco por bradicardia: 1%</p>	<p>beneficio total de la IVB en la IC</p> <p><u>Aplicabilidad a la práctica clínica (NNT):</u>                      Limitada, siendo preferible ajustar las dosis de betabloqueantes, alcanzando dosis más elevadas de los mismos antes que añadir IVB al tratamiento estándar.</p>	
--	--	--	--	---	--	---	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

(#) Aplicabilidad de los estudios

ECM: ensayo clínico multicéntrico; DC: doble ciego; PBO: placebo; IVB: ivabradina; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; IC: insuficiencia cardiaca; sem: semanas; tto: tratamiento; lpm: latidos por minuto; VI: ventrículo izquierdo; FE: fracción de eyección; EA: efectos adversos