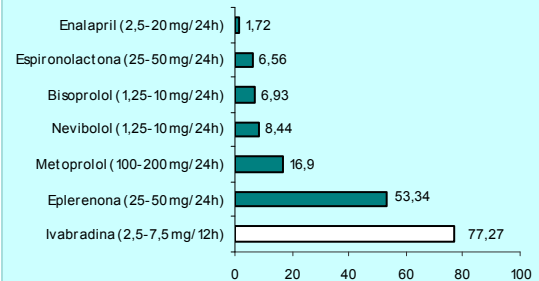


IVABRADINA en insuficiencia cardiaca crónica

- 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 ≥ 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 IC, aunque no en el grupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis diana de betabloqueante. Tampoco redujo la mortalidad global, ni la mortalidad cardiovascular.
- Respecto al perfil de seguridad, destacan los problemas visuales, la bradicardia, fibrilación auricular y un elevado potencial de interacciones.

Coste tratamiento mensual (€)*



* calculado a dosis máxima

- ▼ Procoralan® (Servier)
- ▼ Corlantor® (Rovi)

5 mg 56 comprimidos recubiertos (70,40 €)
7,5 mg 56 comprimidos recubiertos (72,12 €)

Contiene lactosa.

Condiciones de dispensación: receta médica.

Comercializado: febrero 2012.

Evaluado: mayo 2013.

Procedimiento de autorización: centralizado.

[-]

0

NO VALORABLE
INFORMACIÓN INSUFICIENTE

1

NO SUPONE AVANCE
TERAPÉUTICO

2

APORTA EN SITUACIONES
CONCRETAS

3

MODESTA MEJORA
TERAPÉUTICA

4

IMPORTANTE MEJORA
TERAPÉUTICA

[+]

Ivabradina puede considerarse útil en pacientes con IC clases II-IV, con FC > 75 lpm, en ritmo sinusal, con fracción de eyección ventricular izquierda < 35%, a pesar del tratamiento con IECA, antagonistas de la aldosterona y BB en dosis adecuadas o cuando no los toleran o están contraindicados.

INDICACIONES¹⁻²

Indicación evaluada:

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 (FC) es ≥ 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.

MECANISMO DE ACCIÓN¹⁻²

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 FC.

También puede interactuar con la corriente I_h retiniana, y producir los efectos adversos oculares (fenómenos luminosos o fosfenos).

POSOLOGÍA¹⁻²

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

Si durante el tratamiento, la FC en reposo > 60 lpm de forma persistente, hay que ajustar a la dosis superior siguiente. Si la FC en reposo < 50 lpm de forma

persistente o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, ajustar a la dosis inferior siguiente.

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

EFICACIA CLÍNICA³⁻¹⁴

Se ha evaluado en el ensayo SHIFT; ECA pivotal, multicéntrico, fase III, doble ciego, comparado frente a placebo, de grupos paralelos en el que, los 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 (IVB) (n=3.268) o placebo (PBO) (n=3.290). Solo un 1-2 % de los pacientes incluidos en el estudio presentaba ICC en clase IV de la NYHA⁵.

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 aleatorización⁵.

Con posterioridad se han publicado distintos subanálisis del ensayo SHIFT; uno de ellos ha evaluado la influencia de la dosis de BB en los resultados del SHIFT⁸ y otro la eficacia de IVB en los pacientes con frecuencia cardiaca ≥ 75 lpm⁷.

IVB administrada junto al tratamiento estándar redujo la variable combinada de mortalidad cardiovascular o ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (24% vs. 29%; HR 0,82 [95% IC: 0,75-0,90], $p < 0,0001$) en pacientes con IC clase II-IV con FE reducida, ritmo sinusal y FC ≥ 70 lpm. Esta reducción se produjo a costa de los ingresos hospitalarios por agravamiento de IC (16% IVB vs. 21% PCB). IVB no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad global (16% vs. 17%; HR 0,90 [95% IC: 0,80-1,02], $p = 0,092$); ni sobre la mortalidad cardiovascular (14% vs. 15%; HR 0,91 [95% IC: 0,80-1,03], $p = 0,128$); y sí disminuyó la mortalidad por IC (3% vs. 5%; HR 0,74 [95% IC: 0,58-0,94], $p = 0,014$).

En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos la mitad de la dosis de BB recomendada, la reducción de la variable principal no fue significativa (HR 0,90 [95% IC: 0,77-1,04], $p = 0,155$)⁵. El empleo de dosis subóptimas de BB en más del 75% de los pacientes constituye una limitación de estos resultados ya que un subanálisis posterior⁸ confirmó que al aumentar la dosis de BB el beneficio de la IVB disminuye, hasta no alcanzar ninguna significación estadística.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,3,5}

Globalmente IVB se toleró bien, sin diferencias en el porcentaje de reacciones adversas entre ambos grupos (75% IVB vs. 74% PBO). Se describieron con mayor frecuencia: alteraciones visuales (fosfenos), bradicardia y fibrilación auricular. También fueron frecuentes los extrasístoles ventriculares y bloqueo A-V grado I. En el grupo IVB se describió mayor incidencia de inadecuado control de la presión arterial y de infarto de miocardio mortal, y aunque la bradicardia fue frecuente (10%), tan sólo fue causa de abandono en un 1,5%.

Contraindicaciones¹⁻²

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (contiene lactosa). FC en reposo < 60 lpm antes del inicio del tratamiento. Shock cardiogénico. Infarto agudo de miocardio. Hipotensión grave. Insuficiencia hepática grave. Alteraciones de la conducción cardiaca. Insuficiencia cardiaca aguda o inestable. Angina inestable. Combinación con inhibidores potentes del citocromo P4503A4.

Precauciones de uso¹⁻²

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

Utilización en grupos especiales¹⁻²

Embarazo y Lactancia: contraindicado.

Insuficiencia hepática moderada: precaución.

Insuficiencia renal: No se dispone de datos para pacientes con $\text{ClCr} < 15$ ml/min y debe utilizarse con precaución.

Niños: no se recomienda el uso.

Ancianos (≥ 75 años): dosis inicial 2,5 mg dos veces al día.

Interacciones¹⁻²

Elevado potencial de interacciones con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, diuréticos tiazídicos y del asa que puede predisponer a arritmias.

Contraindicada con inhibidores potentes del CYP3A4 y precaución en caso de inhibidores moderados.

No se recomienda el uso con diltiazem o verapamilo.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La 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.

En IC sistólica, el tratamiento de elección es la administración de un IECA junto a un BB. Debe comenzarse el tratamiento a dosis bajas e incrementar la dosis hasta alcanzar la dosis máxima 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 so-

brecarga volémica y signos de congestión (disnea, edema) pueden administrarse diuréticos del asa¹⁵⁻¹⁶.

IVB es el primer inhibidor específico de la corriente I_f del marcapasos cardiaco comercializado para el tratamiento de la IC. En el ensayo SHIFT, IVB administrada junto al tratamiento estándar en pacientes con IC de clase II-IV de la NYHA con FE reducida, en ritmo sinusal y con una FC ≥ 70 lpm, redujo:

– La variable principal compuesta por mortalidad cardiovascular o ingreso por agravamiento de la IC; sobre todo a costa de la reducción de los ingresos hospitalarios por agravamiento de la IC, sin que hubiera reducción de la mortalidad cardiovascular

– La mortalidad por IC.

Sin embargo no redujo la mortalidad global.

En el subgrupo de pacientes que tomaron al menos la mitad de la dosis de BB no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre IVB y PBO en la variable principal, ni en términos de mortalidad por IC o mortalidad global.

IVB 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 BB. Es preferible la optimización del tratamiento estándar y en especial, dado el favorable pronóstico producido por los BB (reducción de la mortalidad), utilizar dosis diana de estos fármacos antes de añadir IVB. No obstante, el grupo de pacientes que no puedan llegar a esas dosis de BB podría beneficiarse de IVB, al no disponer de otra alternativa. En este sentido IVB podría considerarse para aquellos pacientes con IC clases II-IV, con una FC > 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.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu García, Julián Gómez, Miguel Guiu, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Fernando Sebastián, Javier Tortosa.

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



– Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: pharmakon@salud.aragon.es.

– Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Castilla y León, Instituto Catalán de la Salud, 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.

– Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés.

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