

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Procoralan 5 mg comprimidos recubiertos con película


2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipiente con efecto conocido: 63,91 mg de lactosa monohidratada.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color salmón, oblongo, ranurado por ambos lados, grabado con "5" en una cara y  en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm.

Ivabradina está indicada:

- en adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes.
- o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Ivabradina está indicada en la insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para las diferentes dosificaciones, se encuentran disponibles comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg y 7,5 mg de ivabradina.

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

La dosis inicial de ivabradina no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes menores de 75 años. Después de tres a cuatro semanas de tratamiento, si el paciente sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm, la dosis puede incrementarse a la siguiente dosis mayor en pacientes que estén recibiendo 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina.

Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye 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 la dosis más baja de 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg, dos veces al día). Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada (ver sección 4.4). El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento sólo debe iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

La dosis inicial habitual recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de dos semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 7,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día) si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión.

Si la frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día. Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior siguiente en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardíaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja (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.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico (ver sección 5.2).

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.

Pacientes con 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 (ver secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en niños menores de 18 años.

Los datos disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 70 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
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3^{er} grado
- 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 (ver secciones 4.5 y 5.2)
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.5)
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática

Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular) (ver sección 5.1).

Medición de la frecuencia cardíaca

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis (ver sección 4.2).

Arritmias cardíacas

La 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, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado (ver sección 4.8). La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I.

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).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado

Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto (ver sección 4.3).

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.2).

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

El uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (ver sección 5.1).

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. La ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus

No se recomienda el uso de ivabradina inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos en estas situaciones.

Función visual

Ivabradina influye sobre la función retiniana (ver sección 5.1). Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina 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. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso

Pacientes con hipotensión

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg) (ver sección 4.3)

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, 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.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado (ver sección 4.8).

Excipientes

Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

- Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
- Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina 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. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca (ver sección 4.4).

Uso concomitante con precaución

Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias

graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva (ver sección 4.4).

Contraindicación del uso concomitante

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 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 está contraindicado (ver sección 4.3). Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. El uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos está contraindicado (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Uso concomitante con precauciones

- Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Otros usos concomitantes

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos principales de fase III los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Embarazo

No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad:

Los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha realizado un estudio específico en voluntarios sanos para evaluar la posible influencia de ivabradina sobre la capacidad para conducir, en el que no se evidenció ninguna alteración de la capacidad para conducir.

Sin embargo, en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales. Ivabradina puede producir fenómenos luminosos pasajeros, que consisten fundamentalmente en fosfenos (ver sección 4.8). La posible aparición de dichos fenómenos luminosos se tendrá en cuenta a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria en situaciones donde pueden producirse cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente cuando se conduce de noche.

La influencia de ivabradina sobre la capacidad para utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 45.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes*	Diplopía Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1 ^{er} grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares Fibrilación auricular
	Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares
Muy raras	Bloqueo A-V de 2 ^o grado, bloqueo A-V de 3 ^{er} grado	
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
		Estreñimiento
		Diarrea
		Dolor abdominal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema
		Erupción cutánea
	Raras*	Eritema
		Prurito Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
		Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
	Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia

Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre
		Intervalo QT prolongado en el ECG

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, 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 también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 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.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada (ver sección 4.8).

Tratamiento

La bradicardia intensa requiere tratamiento sintomático en un entorno especializado. En caso de bradicardia con escasa tolerancia hemodinámica, se planteará el tratamiento sintomático, incluyendo medicamentos beta-estimulantes por vía intravenosa, tales como la isoprenalina. Si fuera necesario, se procederá a la estimulación eléctrica cardíaca temporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB17.

Mecanismo de acción

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando 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 cardíaca. 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_h retiniana, que se asemeja mucho a la corriente I_f cardíaca. 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_h 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 sección 4.8).

Efectos farmacodinámicos

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dosis dependiente. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm (ver sección 4.8).

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardiaca, la contractilidad (carece de efecto inotrope negativo) ni la repolarización ventricular:

- en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;
- la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30% al 45%).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cinco ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de 4.111 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.617 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg, dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio, se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administradas dos veces al día, resultó uniforme a lo largo de los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica de la ivabradina, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas.

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 889 pacientes, la ivabradina añadida a atenolol 50 mg una vez al día mostró una eficacia adicional en todos los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la ivabradina añadida a 10 mg de amlodipino una vez al día no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral), mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 1.277 pacientes, la ivabradina demostró una eficacia adicional estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento (definida como una reducción de al menos 3 ataques de angina por semana y/o un aumento de al menos 60 segundos en el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST durante una prueba de esfuerzo en cinta continua) en asociación con 5 mg de amlodipino una vez al día o 30 mg de nifedipino Sistema Terapéutico Gastrointestinal (STGI) una vez al día en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral de ivabradina) durante un periodo de tratamiento de 6 semanas (OR=1,3;95% IC [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradina no mostró una eficacia adicional en las variables secundarias de los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco, mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral de ivabradina).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras la suspensión brusca del mismo. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica), tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.

La eficacia antianginosa y antiisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Se llevó a cabo un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, llamado BEAUTIFUL, en 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (LVEF<40%), añadido a un tratamiento de base óptimo con un 86,9% de los pacientes recibiendo beta-bloqueantes. La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardíaca de nueva aparición o agravamiento de la existente. El estudio no mostró diferencia en el objetivo compuesto primario en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina:placebo 1,00, p=0,945). En un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en la randomización (n=1507), no se identificó ningún problema de seguridad en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

El estudio SIGNIFY, un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria y sin insuficiencia cardíaca clínica (FEVI > 40%), añadido a un tratamiento de base óptimo.

Se utilizó una posología más alta que la autorizada (dosis inicial 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad ≥ 75 años) y aumento de dosis hasta 10 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal. El estudio no mostró diferencia en la variable compuesta primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Se notificó bradicardia en 17,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina (2,1% en el grupo placebo). El 7,1% de los pacientes recibieron verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4 durante el estudio.

Se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta primaria en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina CCS Clase II o mayor antes de iniciar el

tratamiento (n=12.049) (tasas anuales 3,4% versus 2,9%, riesgo relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), pero no en el subgrupo de la población general con angina CCS Clase \geq I (n=14.286) (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

El estudio SHIFT fue un ensayo a gran escala multicéntrico, internacional, randomizado doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con ICC crónica estable (durante \geq 4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 35%) y una frecuencia cardíaca en reposo \geq 70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento estándar que incluía beta-bloqueantes (89%), inhibidores de la ECA y / o antagonistas de la angiotensina II (91%), diuréticos (83%), y fármacos antialdosterona (60%). En el grupo de la ivabradina, el 67% de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18% en la variable de valoración principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) que se ponía de manifiesto en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%. Los resultados en la variable de valoración principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7%) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1%).

Efecto del tratamiento sobre la variable de valoración principal combinada, sus componentes y variables de valoración secundarias

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [IC 95%]	Valor de p
Variable de valoración principal combinada	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentes de la variable de valoración principal combinada:				
- Muerte CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalización por agravamiento de la IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Otras variables de valoración secundarias:				
- Muerte por todas las causas	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Muerte por IC	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58; 0,94]	0,014
- Hospitalización por cualquier causa	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82; 0,96]	0,003
- Hospitalización por cualquier causa CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La reducción en la variable de valoración principal se observó de manera uniforme independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm (n = 4150), se observó una mayor reducción en la variable de valoración principal combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,85] - p <0,0001) y en las otras variables de valoración secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - p = 0,0109) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,71; 0,97] - p = 0,0166). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina está acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable de valoración principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con beta-bloqueantes (hazard ratio: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]. En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y tratados con el objetivo de dosis recomendada de beta-bloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (hazard ratio: 0,97, IC 95% [0,74; 1,28] y en otras variables de valoración secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado, mejoraron 887 (28%) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24%) de los pacientes tratados con placebo (p = 0,001).

Población pediátrica

Se realizó un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo en 116 pacientes pediátricos (17 con edad [6-12[meses, 36 con edad [1-3[años y 63 con edad [3-18[años) con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y miocardiopatía dilatada (MCD) en asociación con un tratamiento de base óptimo. 74 recibieron ivabradina (ratio 2:1). La dosis inicial fue de 0,02 mg/kg dos veces al día en el subgrupo de edad [6-12[meses, 0,05 mg/kg dos veces al día en [1-3[años y [3-18[años <40 kg, y 2,5 mg dos veces al día en [3-18[años y ≥ 40 kg. La dosis se adaptó dependiendo de la respuesta terapéutica con dosis máximas de 0,2 mg/kg dos veces al día, 0,3 mg/kg dos veces al día y 15 mg dos veces al día respectivamente. En este estudio, ivabradina se administró como formulación oral líquida o como dos comprimidos al día. En un estudio abierto, randomizado, cruzado, con dos periodos, en 24 voluntarios adultos sanos, se demostró la ausencia de diferencia farmacocinética entre ambas formulaciones.

Se alcanzó un 20% de reducción de la frecuencia cardíaca, sin bradicardia, en el 69,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina frente al 12,2% en el grupo placebo durante el período de ajuste de dosis de 2 a 8 semanas (Odds Ratio: E = 17,24; 95% IC [5,91 ; 50,30]).

Las dosis medias de ivabradina (mg/kg dos veces al día) que permitieron alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca del 20% fueron $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día; $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día y $4,1 \pm 2,2$ mg dos veces al día en los subgrupos de edad [1-3[años, [3-18[años y <40 kg y [3-18[años y ≥ 40 kg, respectivamente.

La FEVI media aumentó de 31,8% a 45,3% en el M12 en el grupo de ivabradina frente a un aumento de 35,4% a 42,3% en el grupo placebo. Se observó una mejoría en la clase NYHA en el 37,7% de los pacientes con ivabradina frente al 25,0% del grupo placebo. Estas mejorías no fueron estadísticamente significativas.

El perfil de seguridad, al cabo de un año, fue similar al descrito en pacientes adultos con ICC.

No se han estudiado los efectos a largo plazo de ivabradina sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general, ni la eficacia del tratamiento a largo plazo con ivabradina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la angina de pecho.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en niños de 0 a menos de 6 meses de edad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En condiciones fisiológicas, la ivabradina se libera rápidamente de los comprimidos y es muy soluble en agua (>10 mg/ml). La ivabradina es el enantiómero S y no muestra bioconversión *in vivo*. El derivado N-desmetilado de la ivabradina se ha identificado como el principal metabolito activo en humanos.

Absorción y biodisponibilidad

La ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

La ingesta de alimentos retrasó la absorción en aproximadamente 1 hora, y aumentó la exposición plasmática de un 20% a un 30%. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición (ver sección 4.2).

Distribución

La ivabradina se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 l en los pacientes. La concentración plasmática máxima, después de una administración continuada de la dosis recomendada de 5 mg, dos veces al día, es 22 ng/ml (CV=29%). La concentración plasmática media en el estado de equilibrio es 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformación

La ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982), con una exposición de aproximadamente el 40% de la del fármaco precursor. En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. La ivabradina posee poca afinidad por el CYP3A4, no muestra una inducción o inhibición clínicamente significativa del CYP3A4 y, por consiguiente, no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina (ver sección 4.5).

Eliminación

La ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Linealidad/No linealidad

La cinética de ivabradina es lineal en un intervalo posológico de 0,5 – 24 mg por vía oral.

Poblaciones especiales

- Ancianos: no se han observado diferencias farmacocinéticas (AUC y C_{max}) entre pacientes ancianos (≥ 65 años) o muy ancianos (≥ 75 años) y la población general (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal: la repercusión de la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre la farmacocinética de ivabradina es mínima, en relación con la escasa contribución del aclaramiento renal (aprox. 20%) a la eliminación total, tanto de la ivabradina como de su metabolito principal S 18982 (ver sección 4.2).
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (índice de Child Pugh de hasta 7) las AUC de las fracciones no ligadas de ivabradina y de su metabolito activo principal fueron aproximadamente un 20% más elevadas que en individuos con una función hepática normal. Los datos son insuficientes para establecer conclusiones en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.3).

- Población pediátrica: El perfil farmacocinético de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la farmacocinética descrita en adultos cuando se aplica un esquema de ajuste de dosis basado en la edad y en el peso.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

El análisis de la relación FC/FD ha revelado que la frecuencia cardíaca disminuye de forma casi lineal conforme se elevan las concentraciones plasmáticas de ivabradina y de S 18982 para dosis de hasta 15-20 mg, dos veces al día. A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardíaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. La exposición elevada a la ivabradina, que puede ocurrir cuando se asocia la ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4, puede producir un descenso excesivo de la frecuencia cardíaca, aunque este riesgo disminuye con los inhibidores moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5). La relación FC/FD de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la relación FC/FD descrita en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto de la ivabradina sobre la fertilidad de las ratas hembras o machos. Cuando se trató a animales preñados durante la organogénesis, con exposiciones próximas a las dosis terapéuticas, se halló una mayor incidencia de defectos cardíacos entre los fetos de ratas, así como un número reducido de ectrodactilias entre los fetos de conejos.

En perros que recibieron ivabradina durante 1 año (dosis de 2, 7 ó 24 mg/kg/día), se observaron cambios reversibles en la función retiniana, pero estos efectos no se asociaron con ninguna lesión de las estructuras oculares. Estos datos concuerdan con el efecto farmacológico de la ivabradina, relacionado con su interacción con las corrientes I_h activadas por hiperpolarización en la retina, que comparten una amplia similitud con la corriente I_f del marcapasos del corazón.

Otros estudios a largo plazo a dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La evaluación del riesgo medioambiental de ivabradina se ha llevado a cabo de acuerdo con las guías europeas sobre ERA.

Los resultados de estas evaluaciones sostienen la ausencia de riesgo medioambiental de ivabradina, la ivabradina no representa una amenaza para el medioambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio (E 470 B)
Almidón de maíz
Maltodextrina
Sílice coloidal anhidra (E 551)

Película de recubrimiento

Hipromelosa (E 464)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 6000
Glicerol (E 422)

Estearato de magnesio (E 470 B)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC, envasado en cajas de cartón.

Presentaciones

Envases calendario con 14, 28, 56, 84, 98, 100 ó 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/316/001-007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/10/2005

Fecha de la última renovación: 25/10/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Procoralan 7,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA


Un comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato).

Excipiente con efecto conocido: 61,215 mg de lactosa monohidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, de color salmón, triangular, grabado con “7,5” en una cara y  en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Ivabradina está indicada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm.

Ivabradina está indicada:

- en adultos que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes.
- o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

Ivabradina está indicada en la insuficiencia cardíaca crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardíaca es ≥ 75 lpm, en asociación con el tratamiento estándar incluyendo el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Para las diferentes dosificaciones, se encuentran disponibles comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg y 7,5 mg de ivabradina.

Tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable

Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.

La dosis inicial de ivabradina no debe superar los 5 mg dos veces al día en pacientes menores de 75 años. Después de tres a cuatro semanas de tratamiento, si el paciente sigue sintomático, si la dosis inicial ha sido bien tolerada y si la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm, la dosis puede incrementarse a la siguiente dosis mayor en pacientes que estén recibiendo 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día. Si los síntomas de angina no mejoran pasados 3 meses desde el inicio del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con ivabradina.

Adicionalmente, se debe considerar la suspensión del tratamiento si se observa sólo una respuesta sintomática limitada y cuando no haya una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo clínicamente relevante pasados 3 meses.

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca disminuye 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 la dosis más baja de 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg, dos veces al día). Tras la reducción de la dosis, la frecuencia cardíaca debe ser monitorizada (ver sección 4.4). El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento sólo debe iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca estable. Se recomienda que el médico tenga experiencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

La dosis inicial habitual recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de dos semanas de tratamiento, la dosis se puede aumentar a 7,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por encima de 60 lpm, o disminuir a 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día) si la frecuencia cardíaca en reposo está de forma persistente por debajo de 50 lpm o en caso de síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión.

Si la frecuencia cardíaca está entre 50 y 60 lpm, se debe mantener la dosis de 5 mg dos veces al día. Si durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, la dosis se debe ajustar a la dosis inferior siguiente en pacientes que reciben 7,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día. Si la frecuencia cardíaca en reposo aumenta de forma persistente por encima de 60 lpm, la dosis se podrá ajustar a la dosis superior siguiente en pacientes que reciben 2,5 mg dos veces al día o 5 mg dos veces al día.

El tratamiento se debe interrumpir si la frecuencia cardíaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja (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.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 ml/min no precisan ningún ajuste posológico (ver sección 5.2).

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.

Pacientes con 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 (ver secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivabradina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en niños menores de 18 años.

Los datos disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, uno por la mañana y otro por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 70 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
- Insuficiencia cardíaca aguda o inestable
- Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos)
- Angina inestable
- Bloqueo A-V de 3^{er} grado
- 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 (ver secciones 4.5 y 5.2)
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.5)
- Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos apropiados (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Falta de beneficio sobre eventos cardiovasculares en pacientes con angina de pecho crónica estable sintomática

Ivabradina está indicada sólo en el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable ya que ivabradina no ha demostrado efectos beneficiosos sobre eventos cardiovasculares (ej. infarto de miocardio o muerte cardiovascular) (ver sección 5.1).

Medición de la frecuencia cardíaca

Dado que la frecuencia cardíaca puede fluctuar considerablemente en el tiempo, cuando se mida la frecuencia cardíaca en reposo antes del inicio del tratamiento con ivabradina y en pacientes en tratamiento con ivabradina cuando se considere necesario un ajuste de dosis, se tendrán en cuenta mediciones consecutivas de la frecuencia cardíaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas. Esto también aplica a pacientes con una frecuencia cardíaca baja, especialmente cuando la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 lpm, o después de una reducción de dosis (ver sección 4.2).

Arritmias cardíacas

La 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, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.

En pacientes tratados con ivabradina el riesgo de desarrollar fibrilación auricular está aumentado (ver sección 4.8). La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de manera concomitante amiodarona o antiarrítmicos potentes de clase I.

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).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de la fibrilación auricular y se les debe aconsejar que contacten con su médico si éstos aparecen.

Si durante el tratamiento se desarrolla fibrilación auricular, se debe reconsiderar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo de continuar el tratamiento con ivabradina. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente.

Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado

Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado.

Uso en pacientes con una frecuencia cardíaca baja

No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo previa al tratamiento inferior a 70 latidos por minuto (ver sección 4.3).

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardíaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.2).

Combinación con bloqueantes de canales de calcio

El uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca tales como verapamilo o diltiazem está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (ver sección 5.1).

Insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca debe ser estable antes de considerar el tratamiento con ivabradina. La ivabradina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase IV según la clasificación funcional NYHA, debido a los datos limitados en esta población.

Ictus

No se recomienda el uso de ivabradina inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos en estas situaciones.

Función visual

Ivabradina influye sobre la función retiniana (ver sección 5.1). Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina 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. Se tendrá precaución en pacientes con retinitis pigmentosa.

Precauciones de uso

Pacientes con hipotensión

Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg) (ver sección 4.3)

Fibrilación auricular – Arritmias cardíacas

No existe evidencia de riesgo de bradicardia (excesiva) al restablecerse el ritmo sinusal cuando se inicia una cardioversión farmacológica en pacientes tratados con ivabradina. Sin embargo, 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.

Uso en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan el intervalo QT

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del intervalo QT o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

La reducción de la frecuencia cardíaca, como la causada por ivabradina, puede exacerbar la prolongación del intervalo QT, lo cual podría ocasionar arritmias graves, en concreto Torsades de pointes.

Pacientes hipertensos que requieren modificaciones en el tratamiento de la presión arterial.

En el estudio SHIFT un mayor número de pacientes experimentaron episodios de aumento de la presión arterial mientras fueron tratados con ivabradina (7,1%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,1%). Estos episodios se produjeron con más frecuencia poco después de que se modificara el tratamiento para la presión arterial, fueron transitorios, y no afectaron al efecto del tratamiento de ivabradina. Cuando las modificaciones del tratamiento se realizan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina, la presión arterial se debe monitorizar en un intervalo apropiado (ver sección 4.8).

Excipientes

Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Uso concomitante no recomendado

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

- Medicamentos cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
- Medicamentos no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT (ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina intravenosa).

Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina 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. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca (ver sección 4.4).

Uso concomitante con precaución

Diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): la hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmia. Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación resultante de la hipopotasemia y la bradicardia es un factor que predispone a la aparición de arritmias

graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.

Interacciones farmacocinéticas

Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4 y es un inhibidor muy débil de este citocromo. Se ha demostrado que ivabradina no influye en el metabolismo ni en las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A4 (inhibidores leves, moderados y potentes). Los inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden interactuar con la ivabradina e influir en su metabolismo y farmacocinética en un grado clínicamente significativo. En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de ivabradina, mientras que los inductores las disminuyen. Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva (ver sección 4.4).

Contraindicación del uso concomitante

El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 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 está contraindicado (ver sección 4.3). Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de ivabradina de 7 a 8 veces.

Inhibidores moderados del CYP3A4: estudios específicos de interacción en voluntarios sanos y pacientes han demostrado que la asociación de ivabradina con los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo produjo un aumento de la exposición a la ivabradina (incremento de la AUC de 2 a 3 veces) y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm. El uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos está contraindicado (ver sección 4.3).

Uso concomitante no recomendado

Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la administración junto con zumo de pomelo. Por tanto, se debe evitar la ingesta de zumo de pomelo.

Uso concomitante con precauciones

- Inhibidores moderados del CYP3A4: el uso concomitante de ivabradina con otros inhibidores moderados del CYP3A4 (ej. fluconazol) puede plantearse a la dosis inicial de 2,5 mg, dos veces al día, siempre que la frecuencia cardíaca en reposo sea superior a 70 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.
- Inductores del CYP3A4: los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina. El uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4 puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina. Se observó que la asociación de ivabradina a la dosis de 10 mg, dos veces al día, con la hierba de San Juan reducía a la mitad el AUC de ivabradina. Deberá restringirse la ingesta de hierba de San Juan durante el tratamiento con ivabradina.

Otros usos concomitantes

En estudios específicos de interacción con otros medicamentos no se ha hallado ningún efecto clínicamente significativo de los siguientes medicamentos sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de la ivabradina: inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), sildenafil, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.

En los ensayos clínicos principales de fase III los siguientes medicamentos se combinaron de forma rutinaria con la ivabradina sin evidencia de problemas de seguridad: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, beta-bloqueantes, diuréticos, fármacos antialdosterona, nitratos de acción corta y prolongada, inhibidores de la HMG CoA reductasa, fibratos, inhibidores de la bomba de protones, antidiabéticos orales, ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento (ver sección 4.3).

Embarazo

No existen datos o los datos existentes son limitados sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. Estos estudios han mostrado efectos embriotóxicos y teratógenos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Las mujeres que necesitan tratamiento con ivabradina deben interrumpir la lactancia y optar por otro modo de alimentar a sus hijos.

Fertilidad

Los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha realizado un estudio específico en voluntarios sanos para evaluar la posible influencia de ivabradina sobre la capacidad para conducir, en el que no se evidenció ninguna alteración de la capacidad para conducir.

Sin embargo, en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de alteración de la capacidad para conducir debido a síntomas visuales. Ivabradina puede producir fenómenos luminosos pasajeros, que consisten fundamentalmente en fosfenos (ver sección 4.8). La posible aparición de dichos fenómenos luminosos se tendrá en cuenta a la hora de conducir vehículos o utilizar maquinaria en situaciones donde pueden producirse cambios repentinos en la intensidad de la luz, especialmente cuando se conduce de noche.

La influencia de ivabradina sobre la capacidad para utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 45.000 participantes.

Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina, fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Terminología
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Hiperuricemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas, generalmente durante el primer mes de tratamiento Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia
	Poco frecuentes*	Síncope, posiblemente relacionado con la bradicardia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Fenómenos luminosos (fosfenos)
	Frecuentes	Visión borrosa
	Poco frecuentes*	Diplopía Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1 ^{er} grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares Fibrilación auricular
	Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares
Muy raras	Bloqueo A-V de 2 ^o grado, bloqueo A-V de 3 ^{er} grado	
	Síndrome del nodo sinusal enfermo	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Presión arterial no controlada
	Poco frecuentes*	Hipotensión, posiblemente relacionada con la bradicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
		Estreñimiento
		Diarrea
		Dolor abdominal*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema
		Erupción cutánea
	Raras*	Eritema
		Prurito Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes*	Astenia, posiblemente relacionada con la bradicardia
		Fatiga, posiblemente relacionada con la bradicardia
Raras*	Malestar general, posiblemente relacionado con la bradicardia	

Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina elevada en sangre
		Intervalo QT prolongado en el ECG

* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea calculada en base a los ensayos clínicos

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Se notificaron fenómenos luminosos (fosfenos) en el 14,5% de los pacientes, 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 también pueden ser descritos como un halo, descomposición de la imagen (efectos estroboscópicos o caleidoscópicos), destellos de colores o imágenes múltiples (persistencia retiniana). Los fosfenos empiezan, generalmente, durante los dos primeros meses de tratamiento y después pueden repetirse. Los fosfenos fueron notificados generalmente como de intensidad leve a moderada. Todos los fosfenos remitieron durante o después del tratamiento; de los cuales una mayoría (77,5%) remitió durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes modificó su rutina diaria o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos.

Se notificó bradicardia en el 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.

En el estudio SIGNIFY se observó fibrilación auricular en el 5,3% de los pacientes que recibieron ivabradina en comparación con el 3,8% en el grupo placebo.

En un análisis agregado de todos los ensayos clínicos Fase II/III controlados doble ciego con una duración de al menos 3 meses incluyendo más de 40.000 pacientes, la incidencia de fibrilación auricular fue del 4,86% en los pacientes tratados con ivabradina en comparación al 4,08% en el grupo control, correspondiendo a un hazard ratio de 1,26, 95% CI [1,15-1,39].

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada (ver sección 4.8).

Tratamiento

La bradicardia intensa requiere tratamiento sintomático en un entorno especializado. En caso de bradicardia con escasa tolerancia hemodinámica, se planteará el tratamiento sintomático, incluyendo medicamentos beta-estimulantes por vía intravenosa, tales como la isoprenalina. Si fuera necesario, se procederá a la estimulación eléctrica cardíaca temporal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia cardíaca, otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB17.

Mecanismo de acción

Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando 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 cardíaca. 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_h retiniana, que se asemeja mucho a la corriente I_f cardíaca. 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_h 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 sección 4.8).

Efectos farmacodinámicos

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica de la frecuencia cardíaca, que es dosis dependiente. El análisis de la reducción de la frecuencia cardíaca con dosis de hasta 20 mg, dos veces al día, revela una tendencia hacia un efecto meseta, que concuerda con un riesgo reducido de bradicardia intensa por debajo de 40 lpm (ver sección 4.8).

El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardiaca, la contractilidad (carece de efecto inotrope negativo) ni la repolarización ventricular:

- en los estudios de electrofisiología clínica, la ivabradina no modificó los tiempos de conducción auriculoventricular, intraventricular, ni los intervalos QT corregidos;
- la ivabradina no causó ningún efecto nocivo sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEVI del 30% al 45%).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia antianginosa y antiisquémica de ivabradina ha sido estudiada en cinco ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de 4.111 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.617 recibieron ivabradina.

Ivabradina 5 mg, dos veces al día, mostró ser eficaz sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento. La eficacia se confirmó con la dosis de 7,5 mg, dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg, dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 minuto después de un mes de tratamiento con 5 mg, dos veces al día, y mejoró en aproximadamente 25 segundos más tras un trimestre adicional, en el que se ajustó obligatoriamente la dosis hasta 7,5 mg, dos veces al día. En este estudio, se confirmaron los efectos antianginosos y antiisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 5 y 7,5 mg, administradas dos veces al día, resultó uniforme a lo largo de los estudios sobre los parámetros de la prueba de esfuerzo (duración total del ejercicio, tiempo hasta la angina limitante, tiempo hasta el inicio de la angina y tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST) y se asoció con un descenso de aproximadamente un 70% en la frecuencia de los episodios de angina. La pauta posológica de la ivabradina, basada en dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas.

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 889 pacientes, la ivabradina añadida a atenolol 50 mg una vez al día mostró una eficacia adicional en todos los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la ivabradina añadida a 10 mg de amlodipino una vez al día no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco

(12 horas después de la toma oral), mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral).

En un estudio randomizado y controlado con placebo, en 1.277 pacientes, la ivabradina demostró una eficacia adicional estadísticamente significativa en la respuesta al tratamiento (definida como una reducción de al menos 3 ataques de angina por semana y/o un aumento de al menos 60 segundos en el tiempo hasta la depresión de 1 mm del segmento ST durante una prueba de esfuerzo en cinta continua) en asociación con 5 mg de amlodipino una vez al día o 30 mg de nifedipino Sistema Terapéutico Gastrointestinal (STGI) una vez al día en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma oral de ivabradina) durante un periodo de tratamiento de 6 semanas (OR=1,3;95% IC [1,0–1,7]; p=0,012). Ivabradina no mostró una eficacia adicional en las variables secundarias de los parámetros de la prueba de esfuerzo en el valle de actividad del fármaco, mientras que sí mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma oral de ivabradina).

La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los periodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. No hubo indicios de desarrollo de tolerancia farmacológica (pérdida de eficacia) durante el tratamiento, ni de efecto rebote tras la suspensión brusca del mismo. Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardíaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardíaca x presión arterial sistólica), tanto en reposo como durante el ejercicio. Los efectos sobre la presión arterial y la resistencia vascular periférica fueron leves y sin relevancia clínica.

Se demostró una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos.

La eficacia antianginosa y antiisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general.

Se llevó a cabo un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, llamado BEAUTIFUL, en 10.917 pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda (LVEF<40%), añadido a un tratamiento de base óptimo con un 86,9% de los pacientes recibiendo beta-bloqueantes. La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio u hospitalización por insuficiencia cardiaca de nueva aparición o agravamiento de la existente. El estudio no mostró diferencia en el objetivo compuesto primario en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina:placebo 1,00, p=0,945). En un análisis post-hoc en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en la randomización (n=1507), no se identificó ningún problema de seguridad en cuanto a muerte cardiovascular, hospitalización por infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca (ivabradina 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

El estudio SIGNIFY, un estudio a gran escala de pronóstico del fármaco, fue realizado en 19.102 pacientes con enfermedad coronaria y sin insuficiencia cardiaca clínica (FEVI > 40%), añadido a un tratamiento de base óptimo.

Se utilizó una posología más alta que la autorizada (dosis inicial 7,5 mg dos veces al día (5 mg dos veces al día, si la edad \geq 75 años) y aumento de dosis hasta 10 mg dos veces al día). La variable principal de eficacia fue la combinación de la mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio no mortal. El estudio no mostró diferencia en la variable compuesta primaria en el grupo de ivabradina en comparación con el grupo placebo (riesgo relativo ivabradina/placebo 1,08, p=0,197). Se notificó bradicardia en 17,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina (2,1% en el grupo placebo). El 7,1% de los pacientes recibieron verapamilo, diltiazem o inhibidores potentes del CYP3A4 durante el estudio.

Se observó un pequeño aumento estadísticamente significativo en la variable compuesta primaria en un sub-grupo pre-especificado de pacientes con angina CCS Clase II o mayor antes de iniciar el tratamiento (n=12.049) (tasas anuales 3,4% versus 2,9%, riesgo relativo ivabradina/placebo 1,18, p=0,018), pero no en el subgrupo de la población general con angina CCS Clase \geq I (n=14.286)

(riesgo relativo ivabradina/placebo 1,11, p=0,110). Las dosis utilizadas en el estudio, mayores que las autorizadas, no explican totalmente estos resultados.

El estudio SHIFT fue un ensayo a gran escala multicéntrico, internacional, randomizado doble ciego controlado con placebo, llevado a cabo en 6.505 pacientes adultos con ICC crónica estable (durante \geq 4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI \leq 35%) y una frecuencia cardíaca en reposo \geq 70 lpm.

Los pacientes recibieron el tratamiento estándar que incluía beta-bloqueantes (89%), inhibidores de la ECA y / o antagonistas de la angiotensina II (91%), diuréticos (83%), y fármacos antialdosterona (60%). En el grupo de la ivabradina, el 67% de los pacientes fueron tratados con 7,5 mg dos veces al día. La mediana de duración del seguimiento fue de 22,9 meses. El tratamiento con ivabradina se asoció con una reducción media de la frecuencia cardíaca de 15 lpm respecto a un valor basal de 80 lpm. La diferencia en la frecuencia cardíaca entre los grupos de ivabradina y placebo fue de 10,8 lpm a los 28 días, 9,1 lpm a los 12 meses y 8,3 lpm a los 24 meses.

El estudio demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa del riesgo relativo del 18% en la variable de valoración principal combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,82, IC 95% [0,75; 0,90] - p <0,0001) que se ponía de manifiesto en un plazo de 3 meses tras el inicio del tratamiento. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,2%. Los resultados en la variable de valoración principal se deben principalmente a las variables de insuficiencia cardíaca, ingresos hospitalarios por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 4,7%) y las muertes causadas por la insuficiencia cardíaca (reducción del riesgo absoluto del 1,1%).

Efecto del tratamiento sobre la variable de valoración principal combinada, sus componentes y variables de valoración secundarias

	Ivabradina (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Hazard ratio [IC 95%]	Valor de p
Variable de valoración principal combinada	793 (24,47)	937 (28,71)	0,82 [0,75; 0,90]	<0,0001
Componentes de la variable de valoración principal combinada:				
- Muerte CV	449 (13,85)	491 (15,04)	0,91 [0,80; 1,03]	0,128
- Hospitalización por agravamiento de la IC	514 (15,86)	672 (20,59)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,0001
Otras variables de valoración secundarias:				
- Muerte por todas las causas	503 (15,52)	552 (16,91)	0,90 [0,80; 1,02]	0,092
- Muerte por IC	113 (3,49)	151 (4,63)	0,74 [0,58;0,94]	0,014
- Hospitalización por cualquier causa	1231 (37,98)	1356 (41,54)	0,89 [0,82;0,96]	0,003
- Hospitalización por cualquier causa CV	977 (30,15)	1122 (34,38)	0,85 [0,78; 0,92]	0,0002

La reducción en la variable de valoración principal se observó de manera uniforme independientemente del sexo, clase NYHA, etiología isquémica o no isquémica de la insuficiencia cardíaca y de los antecedentes de diabetes o hipertensión.

En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca \geq 75 lpm (n = 4150), se observó una mayor reducción en la variable de valoración principal combinada del 24% (hazard ratio: 0,76, IC 95% [0,68 ; 0,85] - p <0,0001) y en las otras variables de valoración secundarias, incluyendo muerte por todas las causas (hazard ratio: 0,83, IC 95% [0,72; 0,96] - p = 0,0109) y muerte CV (hazard ratio: 0,83, IC

95% [0,71; 0,97] - $p = 0,0166$). En este subgrupo de pacientes, el perfil de seguridad de ivabradina está acorde con el de la población global.

Se observó un efecto significativo en la variable de valoración principal combinada en la población global de pacientes que recibieron tratamiento con beta-bloqueantes (hazard ratio: 0,85, IC 95% [0,76; 0,94]). En el subgrupo de pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 75 lpm y tratados con el objetivo de dosis recomendada de beta-bloqueante, no se observó un beneficio estadísticamente significativo en la variable de valoración principal combinada (hazard ratio: 0,97, IC 95% [0,74;1,28]) y en otras variables de valoración secundarias, incluyendo hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,79, IC 95% [0,56; 1,10]) o muerte causada por la insuficiencia cardíaca (hazard ratio: 0,69, IC 95% [0,31; 1,53]).

Hubo una mejoría significativa en la clase de la NYHA en el último valor registrado, mejoraron 887 (28%) de los pacientes tratados con ivabradina en comparación con 776 (24%) de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,001$).

Población pediátrica

Se realizó un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo en 116 pacientes pediátricos (17 con edad [6-12[meses, 36 con edad [1-3[años y 63 con edad [3-18[años) con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y miocardiopatía dilatada (MCD) en asociación con un tratamiento de base óptimo. 74 recibieron ivabradina (ratio 2:1). La dosis inicial fue de 0,02 mg/kg dos veces al día en el subgrupo de edad [6-12[meses, 0,05 mg/kg dos veces al día en [1-3[años y [3-18[años <40 kg, y 2,5 mg dos veces al día en [3-18[años y ≥ 40 kg. La dosis se adaptó dependiendo de la respuesta terapéutica con dosis máximas de 0,2 mg/kg dos veces al día, 0,3 mg/kg dos veces al día y 15 mg dos veces al día respectivamente. En este estudio, ivabradina se administró como formulación oral líquida o como dos comprimidos al día. En un estudio abierto, randomizado, cruzado, con dos periodos, en 24 voluntarios adultos sanos, se demostró la ausencia de diferencia farmacocinética entre ambas formulaciones.

Se alcanzó un 20% de reducción de la frecuencia cardíaca, sin bradicardia, en el 69,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina frente al 12,2% en el grupo placebo durante el período de ajuste de dosis de 2 a 8 semanas (Odds Ratio: $E = 17,24$; 95% IC [5,91 ; 50,30]).

Las dosis medias de ivabradina (mg/kg dos veces al día) que permitieron alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca del 20% fueron $0,13 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día; $0,10 \pm 0,04$ mg/kg dos veces al día y $4,1 \pm 2,2$ mg dos veces al día en los subgrupos de edad [1-3[años, [3-18[años y <40 kg y [3-18[años y ≥ 40 kg, respectivamente.

La FEVI media aumentó de 31,8% a 45,3% en el M12 en el grupo de ivabradina frente a un aumento de 35,4% a 42,3% en el grupo placebo. Se observó una mejoría en la clase NYHA en el 37,7% de los pacientes con ivabradina frente al 25,0% del grupo placebo. Estas mejorías no fueron estadísticamente significativas.

El perfil de seguridad, al cabo de un año, fue similar al descrito en pacientes adultos con ICC.

No se han estudiado los efectos a largo plazo de ivabradina sobre el crecimiento, pubertad y desarrollo general, ni la eficacia del tratamiento a largo plazo con ivabradina en niños para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la angina de pecho.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Procoralan en niños de 0 a menos de 6 meses de edad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En condiciones fisiológicas, la ivabradina se libera rápidamente de los comprimidos y es muy soluble en agua (>10 mg/ml). La ivabradina es el enantiómero S y no muestra bioconversión *in vivo*. El

derivado N-desmetilado de la ivabradina se ha identificado como el principal metabolito activo en humanos.

Absorción y biodisponibilidad

La ivabradina se absorbe de forma rápida y casi completa tras su administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 hora cuando se administra en ayunas. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos con película es de aproximadamente un 40%, debido al efecto de primer paso intestinal y hepático.

La ingesta de alimentos retrasó la absorción en aproximadamente 1 hora, y aumentó la exposición plasmática de un 20% a un 30%. Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas para reducir la variabilidad intra-individual de la exposición (ver sección 4.2).

Distribución

La ivabradina se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en el estado de equilibrio se acerca a 100 l en los pacientes. La concentración plasmática máxima, después de una administración continuada de la dosis recomendada de 5 mg, dos veces al día, es 22 ng/ml (CV=29%). La concentración plasmática media en el estado de equilibrio es 10 ng/ml (CV=38%).

Biotransformación

La ivabradina se metaboliza ampliamente en el hígado y en el intestino a través de la oxidación exclusiva por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). El principal metabolito activo es el derivado N-desmetilado (S 18982), con una exposición de aproximadamente el 40% de la del fármaco precursor. En el metabolismo de este metabolito activo también está implicado el CYP3A4. La ivabradina posee poca afinidad por el CYP3A4, no muestra una inducción o inhibición clínicamente significativa del CYP3A4 y, por consiguiente, no es probable que modifique ni el metabolismo ni las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A4. Por el contrario, los inhibidores e inductores potentes pueden alterar considerablemente las concentraciones plasmáticas de la ivabradina (ver sección 4.5).

Eliminación

La ivabradina se elimina con una semivida principal de 2 horas (70-75% de la AUC) en plasma y una semivida eficaz de 11 horas. El aclaramiento total es de unos 400 ml/min y el aclaramiento renal de unos 70 ml/min. Los metabolitos se excretan en un grado similar por la orina y las heces. Aproximadamente el 4% de una dosis oral se excreta inalterada en la orina.

Linealidad/No linealidad

La cinética de ivabradina es lineal en un intervalo posológico de 0,5 – 24 mg por vía oral.

Poblaciones especiales

- Ancianos: no se han observado diferencias farmacocinéticas (AUC y C_{max}) entre pacientes ancianos (≥ 65 años) o muy ancianos (≥ 75 años) y la población general (ver sección 4.2).
- Insuficiencia renal: la repercusión de la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre la farmacocinética de ivabradina es mínima, en relación con la escasa contribución del aclaramiento renal (aprox. 20%) a la eliminación total, tanto de la ivabradina como de su metabolito principal S 18982 (ver sección 4.2).
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (índice de Child Pugh de hasta 7) las AUC de las fracciones no ligadas de ivabradina y de su metabolito activo principal fueron aproximadamente un 20% más elevadas que en individuos con una función hepática normal. Los datos son insuficientes para establecer conclusiones en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.3).
- Población pediátrica: El perfil farmacocinético de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la farmacocinética descrita en adultos cuando se aplica un esquema de ajuste de dosis basado en la edad y en el peso.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (FC/FD)

El análisis de la relación FC/FD ha revelado que la frecuencia cardíaca disminuye de forma casi lineal conforme se elevan las concentraciones plasmáticas de ivabradina y de S 18982 para dosis de hasta 15-20 mg, dos veces al día. A dosis más altas, el descenso de la frecuencia cardíaca deja de ser proporcional a las concentraciones plasmáticas de ivabradina y tiende a alcanzar una meseta. La exposición elevada a la ivabradina, que puede ocurrir cuando se asocia la ivabradina con inhibidores potentes del CYP3A4, puede producir un descenso excesivo de la frecuencia cardíaca, aunque este riesgo disminuye con los inhibidores moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.5). La relación FC/FD de ivabradina en pacientes pediátricos con insuficiencia cardíaca crónica y edades comprendidas entre 6 meses y menos de 18 años es similar a la relación FC/FD descrita en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad para la reproducción no mostraron ningún efecto de la ivabradina sobre la fertilidad de las ratas hembras o machos. Cuando se trató a animales preñados durante la organogénesis, con exposiciones próximas a las dosis terapéuticas, se halló una mayor incidencia de defectos cardíacos entre los fetos de ratas, así como un número reducido de ectrodactilias entre los fetos de conejos.

En perros que recibieron ivabradina durante 1 año (dosis de 2, 7 ó 24 mg/kg/día), se observaron cambios reversibles en la función retiniana, pero estos efectos no se asociaron con ninguna lesión de las estructuras oculares. Estos datos concuerdan con el efecto farmacológico de la ivabradina, relacionado con su interacción con las corrientes I_h activadas por hiperpolarización en la retina, que comparten una amplia similitud con la corriente I_f del marcapasos del corazón.

Otros estudios a largo plazo a dosis repetidas y de carcinogenicidad no mostraron alteraciones clínicamente relevantes.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

La evaluación del riesgo medioambiental de ivabradina se ha llevado a cabo de acuerdo con las guías europeas sobre ERA.

Los resultados de estas evaluaciones sostienen la ausencia de riesgo medioambiental de ivabradina, la ivabradina no representa una amenaza para el medioambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo

Lactosa monohidratada
Estearato de magnesio (E 470 B)
Almidón de maíz
Maltodextrina
Sílice coloidal anhidra (E 551)

Película de recubrimiento

Hipromelosa (E 464)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol 6000
Glicerol (E 422)
Estearato de magnesio (E 470 B)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC, envasado en cajas de cartón.

Presentaciones

Envases calendario con 14, 28, 56, 84, 98, 100 ó 112 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/316/008-014

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/10/2005

Fecha de la última renovación: 25/10/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.