



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IVABRADINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otras preparaciones cardiacas.
Código ATC: C01EB17.

3.1. Farmacodinamia

La propiedad farmacodinámica esencial de la ivabradina para la especie humana es la reducción específica dosis dependiente de la frecuencia cardíaca. 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 inotrópico negativo) ni 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, como los cambios bruscos de luminosidad, la inhibición parcial de la corriente I_h por la ivabradina origina los fosfenos o fenómenos luminosos que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Los fosfenos se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración por vía oral, ivabradina se absorbe rápida y completamente, alcanza el pico de concentración plasmática en 1 hora aproximadamente, sufre un metabolismo de primer paso.

Distribución

Su volumen de distribución es de 100 L y su unión a las proteínas plasmáticas está en el orden del 70%. La C_{máx} luego de la administración crónica a las dosis recomendadas de 5 mg 2 veces al día es de 22 ng/mL. El promedio de concentración plasmática en el estado estable es de 10 ng/mL.

Biotransformación

Ivabradina es metabolizada extensamente en hígado a través del sistema enzimático CYP2A4 del citocromo 450.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Eliminación

La ivabradina se elimina con una vida media principal de 2 horas (70 - 75% de la AUC) en plasma y una vida media eficaz de 11 horas. El aclaramiento total esta sobre 400 mL/min y el renal esta sobre 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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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 o 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable en pacientes con ritmo sinusal normal.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica en pacientes sintomáticos con ritmo sinusal y una frecuencia cardiaca mayor o igual a 70 latidos por minuto.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial: 5 mg cada 12 horas.

Después de tres a cuatro semanas de tratamiento, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día en función de la respuesta terapéutica.

5.2. Dosis máxima

7,5 mg dos veces al día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal y un aclaramiento de creatinina mayor de 15 mL/min no precisan ningún ajuste posológico. No existen datos en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 15 mL/min. Por tanto, la ivabradina debe utilizarse con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ivabradina en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos deben administrarse por vía oral con agua, cada 12 horas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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: Cefalea, generalmente durante el primer mes de tratamiento, mareo

Poco frecuentes: Síncope.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 1er grado (prolongación del intervalo P-Q), extrasístole ventricular.

Poco frecuentes: Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares

Muy raras: Fibrilación auricular, bloqueo A-V de 2º grado, bloqueo A-V de 3er grado.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Presión arterial no controlada

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Nauseas, estreñimiento, diarrea.

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 frecuente: Astenia, fatiga

Raras: Malestar general.

Exploraciones complementarias

Poco frecuente: Creatinina en sangre elevada, en ECG: intervalo QT prolongado.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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).

El uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, pueden exacerbar el alargamiento del intervalo QT con el consecuente descenso de la frecuencia cardíaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

Los diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos tiazídicos y diuréticos del asa): porque producen hipopotasemia lo que 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.

Ivabradina se metaboliza únicamente por el CYP3A4. 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. Por lo que no es recomendable el uso concomitante de ivabradina con: antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona.

Los fármacos reductores de la frecuencia cardíaca diltiazem o verapamilo producen un incremento de la AUC de 2 a 3 veces de ivabradina y un descenso adicional de la frecuencia cardíaca de 5 lpm.

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 60 lpm y con monitorización de la frecuencia cardíaca.

La exposición a la ivabradina se duplicó tras la coadministración de jugo de toronja. Por tanto, se debe restringir la ingesta de jugo de toronja durante el tratamiento con ivabradina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los inductores del CYP3A4 (ej. rifampicina, barbitúricos, fenitoína, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]) pueden reducir la exposición y la actividad de la ivabradina, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de ivabradina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. El tratamiento con ivabradina no debe iniciarse en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo igual o menor a 60 latidos por minuto.

Se recomienda la monitorización cardíaca regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la posible aparición de fibrilación auricular (paroxística o sostenida).

Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca en reposo disminuye persistentemente a una cifra igual o menor a 50 latidos por minuto, o si el paciente presenta síntomas relacionados con bradicardia (mareos, fatiga o hipotensión), debe disminuirse la dosis o suspenderla en caso de que persista la bradicardia o los síntomas asociados.

En estudios de toxicidad crónica, se observó un aumento de la incidencia de focos de fibrosis a nivel miocárdico y engrosamiento septal a nivel pulmonar. Estos efectos no han sido observados en humanos hasta un año de tratamiento.

Este medicamento puede causar fenómenos visuales pasajeros (fosfenos) por lo que se debe tener precaución en pacientes que conduzcan vehículos u operen maquinarias.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, pacientes con hipotensión leve o moderada, insuficiencia hepática y/o renal, Bloqueo AV de 1er y 2do. Grado.

Si es necesaria la administración de este medicamento en pacientes con alargamiento congénito del intervalo QT o concomitantemente con medicamentos que lo alarguen, debe realizarse una monitorización cardíaca cuidadosa.

Se considerará suspender el medicamento si el paciente presenta un inesperado deterioro de la función visual.

Se debe suspender la ivabradina por lo menos 24 horas antes de aplicar algún tratamiento de cardioversión continuo de carácter no urgente.

Uso concomitante con medicamentos antagonistas de calcio.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.2. 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, efectos embriotóxicos y teratógenos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 latidos por minuto antes del tratamiento.
Shock cardiogénico.
Infarto agudo de miocardio.
Hipotensión grave (< 90/50 mmHg).
Insuficiencia hepática grave.
Enfermedad del nodo sinusal.
Bloqueo sinoauricular.
Insuficiencia cardíaca aguda o inestable.
Dependencia del marcapasos (frecuencia cardíaca impuesta exclusivamente por el marcapasos).
Angina inestable.
Bloqueo A-V de 3er grado.
Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada.

10.2. Tratamiento

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica,
suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No suspenda este producto sin la indicación de su médico tratante.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

Este medicamento puede causar fenómenos visuales pasajeros (efectos luminosos)
por lo que se debe tenerse precaución en pacientes que conduzcan vehículos u operen
maquinarias

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020

