Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3058

BUENOS AIRES, 01 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003078-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROCORALAN / IVABRADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg – 7,5 mg, aprobada por Certificado Nº 53.145.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3058

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROCORALAN / IVABRADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg – 7,5 mg, aprobada por Certificado Nº 53.145 y Disposición Nº 4413/06, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 30 a 68.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4413/06 los prospectos autorizados por las fojas 30 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 53.145 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003078-12-6

DISPOSICION Nº 3058

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....3..0..5...8..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 53.145 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROCORALAN / IVABRADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg – 7,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4413/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010286-06-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4474/10.-	Prospectos de fs. 30 a 68, corresponde desglosar de fs. 30 a 42.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SERVIER ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.145 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....01 JUN 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-003078-12-6

DISPOSICIÓN Nº 3058

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Proyecto de prospecto

PROCORALAN®
IVABRADINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:
Ivabradina..*..... 5 mg .....7,5 mg
Excipientes : Lactosa Monohidrato, Estearato de Magnesio (E 470 B), Almidón de Maíz, Maltodextrina, Sílice Coloidal Anhidra (E 551), Glicerol (E422), Hipromelosa (E 464), Óxido de Hierro Amarillo (E 172), Óxido de Hierro Rojo (E 172), Macrogol 6000, Dióxido de Titanio (E171).
(* equivalente a Ivabradina clorhidrato ..... 5.39 mg y 8.08 mg respectivamente)

Acción terapéutica:
Grupo farmacoterapéutico: Preparados para el corazón
Código ATC: C01EB17.

Indicaciones:

Tratamiento de la enfermedad arterial coronaria
Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en adultos con enfermedad coronaria con ritmo sinusal normal. 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-bloqueantes y cuya frecuencia cardíaca es > 60 lpm.

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.

Propiedades farmacológicas
Mecanismo de acción :
La ivabradina es un fármaco que reduce de forma exclusiva la frecuencia cardíaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente If 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 intrauricular, auriculoventricular o intraventricular ni sobre la contractilidad miocárdica ni sobre la repolarización ventricular.
La ivabradina también puede interactuar con la corriente Ih retiniana, que se asemeja mucho a la corriente I_f cardíaca. Interviene en la resolución temporal de sistema visual restringiendo la respuesta retiniana a los estímulos luminosos brillantes. En circunstancias propicias (ejemplo: cambios bruscos de luminosidad), la inhibición parcial de la corriente I_h por la ivabradina origina fenómenos luminosos (fosfenos) que pueden experimentar ocasionalmente los pacientes. Estos

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 3637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

fenómenos se describen como un aumento pasajero de la luminosidad en un área limitada del campo visual.

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.
El descenso de la frecuencia cardíaca, a las dosis 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 intracardíaca, la contractilidad (carece de efecto inotrópico 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 con 5 ensayos randomizados, doble ciego (tres controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipina, 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 7,5 mg, dos veces al día. El beneficio adicional sobre 5 mg, 2 veces al día, se demostró en un estudio controlado contra atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente un 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 la dosis 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 2 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).
En un estudio ramdomizado y controlado con placebo, en 725 pacientes, la Ivabradina agregada a amlodipina no mostró una eficacia adicional en el valle de actividad del fármaco (12 horas después de la toma) mientras que si mostró una eficacia adicional en el pico (3-4 horas después de la toma).
En los ensayos de eficacia de ivabradina, la eficacia se mantuvo íntegra a lo largo de los períodos de tratamiento de 3 a 4 meses. 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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

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 1 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, con 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 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 ≥ 4 semanas), de clase II-IV según la NYHA, con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI ≤ 35%) y una frecuencia cardiaca en reposo ≥ 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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7627
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

	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: 0,82, 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; 1,56]).

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).

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.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

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.
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 poco 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.
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 clearance total es de unos 400 ml/min y el clearance 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
-Pacientes de edad avanzada: no se han observado diferencias farmacocinéticas (AUC y Cmax) entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) o muy avanzada (> 75 años) y la población general.
-Insuficiencia renal: la repercusión de la insuficiencia renal (clearence de creatinina de 15 a 60 ml/min) sobre la farmacocinética de Ivabradina es mínima, en relación con la escasa contribución del clearence renal (aprox. 20%) a la eliminación total, tanto de la Ivabradina como de su metabolito principal S 18982.
-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.
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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7631
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A

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.

Posología y forma de administración
Administración es por vía oral, 2 veces al día, (por la mañana y por la noche) con el desayuno y cena respectivamente.

Tratamiento de la enfermedad arterial coronaria
La dosis inicial recomendada es de 5 mg, 2 veces al día. Después de 3 a 4 semanas de tratamiento, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg, 2 veces al día, en función de la respuesta terapéutica.
Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia como mareos, fatiga, hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces / día. El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardiaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia.

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.

<u>Poblaciones especiales</u>
Pacientes de edad avanzada
En pacientes de 75 años o más se considerará una dosis inicial 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.

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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

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.

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ivabradina en niños menores de 18 años.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 lpm antes del tratamiento.
Shock cardiogénico
Infarto agudo de miocardio
Hipotensión grave (menor de 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 P 450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del HIV (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona
Embarazo y lactancia

Advertencias

Arritmias Cardíacas: Ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de las arritmias cardíacas y puede perder su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej.: taquicardia ventricular o supraventricular). Por tal motivo, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardíacas que interfieren con la función del nodo sinusal.
Se recomienda un monitoreo clínico regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística) que debería incluir monitoreo electrocardiográfico si está indicado clínicamente (ej.: caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular) El riesgo de desarrollar fibrilación auricular puede ser más elevado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tratados con ivabradina. La fibrilación auricular ha sido más frecuente en pacientes que utilizan de forma concomitante amiodarona o potentes antiarrítmicos de clase I.
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.

Bloqueo A-V de 2º grado: No se recomienda en pacientes con Bloqueo A-V de 2º grado.

Pacientes con frecuencia cardíaca baja : No debe iniciarse el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo inferior a 60 lpm.
Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 lpm o el paciente presenta síntomas relacionados con

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P.17637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

la bradicardia (mareos, fatiga, 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.

Combinación con bloqueantes de canales de calcio: No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardíaca (verapamilo o diltiazem). No se han observado problemas de seguridad al combinar ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipina. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina.

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 (No se dispone de datos).

Función visual: Ivabradina influye sobre la función retiniana. Hasta la fecha no existe evidencia de un efecto tóxico sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de una 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 empleo
Pacientes con hipotensión: Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, por lo tanto debe usarse con precaución. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (Presión Arterial <90 / 50 mmHg).

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. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardíaca.

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.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Excipientes
Los comprimidos contienen lactosa; los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben usar este medicamento.

Interacciones medicamentosas y otras interacciones
Interacciones farmacodinámicas
Uso concomitante no recomendado.
Medicamentos que prolongan el intervalo QT:
-Medicamentos cardiovasculares (Ej. quinidina, disopiramida, bepridil, sotalol, ibutilida, amiodarona).
-Medicamentos no cardiovasculares (Ej. pimozida, ziprasidona, sertindol, mefloquina, halofantrina, pentamidina, cisaprida, eritromicina IV)
Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, debido a que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardíaca. En caso de ser necesaria la asociación, se requerirá una cuidadoso monitoreo cardíaco.

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.
Contraindicaciones 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. Los inhibidores potentes de CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1gr dos veces al día) aumentaron la exposición plasmática media de Ivabradina de 7 a 8 veces.

Uso concomitante no recomendado
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. No se recomienda el uso concomitante de Ivabradina con estos medicamentos.

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 60 lpm y con monitoreo de la frecuencia cardíaca.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7630
DIRECTORA TECNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Jugo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la coadministración del mismo. Por lo tanto, se restringirá la ingesta de jugo de pomelo durante el tratamiento con ivabradina.
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 (amlodipina, lacidipina), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipina, lacidipina, ni sobre la farmacocinética y farmacodinamia de digoxina, warfarina, ni sobre la farmacodinamia del ácido acetilsalicílico.
En los ensayos clínicos principales de fase III no se restringió ninguno de los siguientes medicamentos y por tanto 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.

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. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo.
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.
Fertilidad
Los estudios en ratas no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad ni en las ratas macho ni hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar 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. 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.

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. [illegible]
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Reacciones adversas

Ivabradina se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 14.000 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.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificados durante los ensayos clínicos y están clasificadas utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vertigo
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Bradicardia
		Bloqueo A-V de 1er grado (prolongación del intervalo PQ en el ECG)
		Extrasístoles ventriculares
	Poco frecuentes	Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares
	Muy raras	Fibrilación auricular
		Bloqueo A-V de 2º grado, bloqueo A-V de 3er 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

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes*	Angioedema
		Erupción cutánea
	Raras*	Eritema
		Prurito
		Urticaria
Trastomos 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

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

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 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.

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.

Sobredosis
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777;

Dr. Stéphane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7837
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital de Niños, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.
La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada. La bradicardia intensa requiere tratamiento sintomático en un entorno especializado. En caso de bradicardia con escasa tolerancia hemodinámica, se planteará el tratamiento sintomático, incluyendo agentes beta-estimulantes por vía intravenosa, tales como la isoprenalina. Si fuera necesario, se procederá a la estimulación eléctrica cardíaca temporal.

Conservación y estabilidad
Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C. No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación
Cajas calendario conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Mantener este y otros medicamentos fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:
Este medicamento le ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 53.145.

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie, Gidy (Francia)

SERVIER ARGENTINA S.A.
Avda Libertador 5926 8° piso C1428ARP C.A.B.A.
Directora Técnica: Dra. Ana M. Barravecchia, Farmacéutica.

Versión 14 febrero 2012

Dr. Stephane Bentolila
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.