



La ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardiaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente I_f del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. Los efectos cardiacos 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. Produce una reducción específica de la frecuencia cardiaca que es dosis dependiente y carece de efecto inotropo negativo.

USO CLÍNICO

- Insuficiencia cardiaca crónica estable (**E: off label**), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y taquicardia sinusal en reposo (por encima de 100-120 lpm según edad) a pesar del tratamiento con betabloqueantes o que no los toleren. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 116 pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) y miocardiopatía dilatada (MCD) en asociación con un tratamiento de base óptimo. Se alcanzó un 20% de reducción de la frecuencia cardiaca, sin bradicardia, en el 69,9% de los pacientes en el grupo de ivabradina frente al 12,2% en el grupo placebo durante el periodo de ajuste de dosis de 2 a 8 semanas. La mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media y de la clase funcional fue mayor en el grupo de ivabradina pero no fue estadísticamente significativa. No existieron cambios en el NtproBNP en ambos grupos.
- Taquicardia ectópica de la unión (JET) y taquicardia ectópica auricular (EAT) (**E: off label**).
- Tratamiento en taquicardia sinusal inapropiada (**E: off label**).
- Tratamiento en taquiarritmias auriculares (**E: off label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis de inicio: 0,05-0,1 mg/kg/día por vía oral, dividido en 2 tomas (cada 12 horas).

Dosis óptima: 0,1-0,2 mg/kg/día por vía oral, dividido en 2 tomas (cada 12 horas). Aumento de la dosis cada 15 días 0,05 mg/kg/dosis para conseguir la frecuencia objetivo o una reducción de la frecuencia cardiaca en torno a 20%.

Dosis máxima: en menores de 1 año 0,4 mg/kg/día y **mayores de 1 año** hasta 0,6 mg/kg/día, sin exceder nunca la dosis de 7,5 mg cada 12 horas.

Pacientes >40 kg: 2,5 mg cada 12 horas e ir aumentando cada 15 días 2,5 mg/dosis, hasta conseguir una reducción del 20% en la frecuencia cardiaca o hasta la dosis máxima de 7,5 mg cada 12 horas.

- Se recomienda que la decisión de iniciar o reajustar el tratamiento se tome disponiendo de mediciones consecutivas de la frecuencia cardiaca, electrocardiograma o monitorización ambulatoria durante 24 horas.
- Si, durante el tratamiento, aparece bradicardia con o sin síntomas (mareos, fatiga o hipotensión), la dosis se reducirá progresivamente a la dosis previa o hasta incluso la dosis más

baja de 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg, dos veces al día) o 0,02 mg/kg/dosis. El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardiaca se mantiene por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia a pesar de la reducción de la dosis.

Insuficiencia renal:

Con aclaramiento de creatinina >15 ml/min no precisa ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Administración:

Se recomienda la administración del comprimido durante las comidas. En el caso de saltarse una toma, se recomienda administrar la siguiente en horario y pauta habitual.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bradicardia (<70 lpm), Enfermedad del nodo sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular de tercer grado.
- *Shock* cardiogénico, infarto agudo de miocardio, angina inestable.
- Hipotensión grave (<90/50).
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia cardiaca aguda o inestable.
- Dependencia del marcapasos.
- 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 virus de la inmunodeficiencia humana (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona.
- Combinación con verapamilo o diltiazem que son inhibidores moderados del CYP3A4 con propiedades reductoras de la frecuencia cardiaca.

PRECAUCIONES

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con defectos de conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha) y disincronía ventricular deben ser monitorizados estrechamente. Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado.

En pacientes tratados con ivabradina, el riesgo de desarrollar **fibrilación auricular** está aumentado especialmente con el uso concomitante de 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.

Ivabradina influye en la función retiniana. No existe evidencia de un efecto tóxico del tratamiento a largo plazo con ivabradina sobre la retina. Se considerará la suspensión del tratamiento si aparece un

deterioro inesperado de la función visual.

Debe evitarse el uso de ivabradina en pacientes con síndrome congénito de QT largo o tratados con medicamentos que prolongan dicho intervalo. Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardiaca.

Precaución en insuficiencia hepática moderada e insuficiencia renal grave

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No datos hay específicos en niños. Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina son: fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia. Ambos son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento.

Efectos adversos reflejados en ficha técnica frecuentes son cefaleas, mareos, visión borrosa, bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular y presión arterial no controlada.

Sobredosis:

La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada que requiera 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 cardiaca temporal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento de este intervalo podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardiaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardiaca.
- Deben usarse con precaución los fármacos que pueden producir hipopotasemia (diuréticos tiazídicos y de asa). Como ivabradina puede producir bradicardia, la combinación con hipopotasemia predispone a la aparición de arritmias graves, especialmente en pacientes con síndrome del QT prolongado, ya sea congénito o inducido por alguna sustancia.
- En los estudios de interacción con otros medicamentos se ha comprobado que los inhibidores del CYP3A4 aumentan la concentración plasmática de ivabradina (antifúngicos azoles, macrólidos, inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana y nefazodona), mientras que los inductores la disminuyen (rifampicina, barbitúricos, fenitoina). Las concentraciones plasmáticas elevadas de ivabradina pueden estar asociadas con el riesgo de bradicardia excesiva.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica): lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

Fórmula magistral en cápsulas o solución para dosis menores a 2,5 mg.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Farmacéuticos [consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Janson CM, Tan RB, Iyer VR, Vogel RL, Vetter VL, Shah MJ. Ivabradine for treatment of tachyarrhythmias in children and young adults. *HeartRhythm Case Rep.* 2019;5(6):333-337. doi:10.1016/j.hrcr.2019.03.007
- UptoDate (Pediatric Drug Information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions [consultado en marzo de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
- Vidal Vademecum España [actualizado el 9/3/20]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ivabradina-c01eb17>

Fecha de actualización: agosto de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).