

# CARVEDILOL / IVABRADINA

## Insuficiencia cardíaca crónica; Angina de pecho estable

2019; (1)  
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2019-01



<http://www.cadime.es>

NUEVA ASOCIACIÓN	GRUPO TERAPÉUTICO
Carvedilol (DCI) / Ivabradina (DCI)	C07FX: Agentes beta-bloqueantes, otras combinaciones
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
Carevalan® (Servier)	Comprimidos recubiertos de: 12,5/5; 25/5; 6,25/5 y 6,25/7,5 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Diciembre, 2018	Receta médica

### PUNTOS CLAVE

- La asociación carvedilol/ivabradina ha sido autorizada como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal, ya controlados con carvedilol+ivabradina en preparados separados a las mismas dosis, para el tratamiento de: la angina de pecho crónica estable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias; y la insuficiencia cardíaca crónica (clase II-IV de la NYHA) con disfunción sistólica y fracción de eyección reducida <35% (IC-FEr).
- El tratamiento farmacológico de elección de la IC-FEr es la combinación de IECA + betabloqueantes ± antagonistas de la aldosterona, si este tratamiento resulta insuficiente la adición de ivabradina se considera la alternativa de elección en el grupo de pacientes en ritmo sinusal, con frecuencia cardíaca  $\geq 70$  latidos/min, que han sido hospitalizados por IC en los últimos 12 meses y estabilizados al menos cuatro semanas antes.
- Los estudios de carvedilol+ivabradina frente a carvedilol+placebo en pacientes con IC-FEr grado II-III han mostrado eficacia significativa en la reducción de la incidencia de hospitalización por IC, en la mortalidad cardiovascular, en el aumento de la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida. En pacientes con angina estable, enfermedad arterial coronaria y disfunción sistólica también redujo la morbimortalidad cardiovascular.
- El perfil de seguridad de la asociación de carvedilol e ivabradina es concordante con el de sus componentes.
- **Carvedilol/ivabradina puede aportar en situaciones concretas**, como en el tratamiento sintomático de la angina crónica estable y/o IC-FEr crónica, en ritmo sinusal y frecuencia cardíaca  $\geq 75$  latidos/minuto, en pacientes ya controlados previamente con dosis estables de carvedilol e ivabradina administrados en preparados separados.



APORTA EN  
SITUACIONES  
CONCRETAS

*Carvedilol /  
ivabradina: sólo  
en pacientes  
tratados  
previamente con  
carvedilol e  
ivabradina a las  
mismas dosis.*

### QUÉ ES

La asociación a dosis fijas de carvedilol (CA) con ivabradina (IVB) está formada por CA, beta-bloqueante vasodilatador no selectivo e IVB, un inhibidor selectivo de la corriente I<sub>f</sub> del nodo sinoauricular cardiaco, que reduce la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno del miocardio sin afectar a la contractilidad ni la presión arterial. CA/IVB ha sido autorizada como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal ya controlado con CA e IVB administrados concomitantemente a las mismas dosis para: el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, clase II-IV de la clasificación NYHA, con disfunción sistólica (IC-FEr) (1,2).

### TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA Y LA ANGINA ESTABLE

En todos los pacientes con IC-FEr sintomática se recomiendan medidas higiénico-dietéticas. El tratamiento farmacológico de elección es la asociación de IECA (o ARA-II como alternativa) + betabloqueantes ± antagonistas de la aldosterona (IECA+BB±AA) (3-6). El SIGN considera bisoprolol, CA o nebivolol los BB de primera elección (4). En pacientes con IC-FEr ( $\leq 35\%$ ) mal controlados a pesar del tratamiento óptimo con IECA (o ARA-II) + BB ± AA, se consideran las siguientes alternativas para casos específicos (pueden combinarse si no se controlan los síntomas): IVB, digoxina, dinitrato de isosorbida + hidralazina y sacubitrilo/valsartan. La adición de IVB se considera la alternativa de elección en pacientes en ritmo sinusal, con frecuencia cardíaca  $\geq 70$  latidos/min, que han sido hospitalizados por IC en los últimos 12 meses y ya estabilizados al menos cuatro semanas antes (3-6). [Ver algoritmo.](#)

Para el tratamiento de los pacientes con angina estable el NICE (7) y el SIGN (8) recomiendan BB como tratamiento de primera línea y en caso de intolerancia o contraindicación, como alternativas se recomiendan: calcioantagonistas, IECA, nitratos, nicorandil, IVB, ranolazina, y/o sus asociaciones en doble o triple terapia en caso de persistir los síntomas.



Importante  
mejora  
terapéutica



Modesta  
mejora  
terapéutica



Aporta en  
situaciones  
concretas



No supone  
un avance  
terapéutico



No valorable:  
información  
insuficiente

## CARVEDILOL / IVABRADINA (CA / IV) FRENTE A SUS COMPARADORES

Comparadores de referencia	CARVEDILOL + IVABRADINA (en preparados separados)
Eficacia	Ausencia de ensayos comparativos en ambas indicaciones
Seguridad	
Pauta	
Coste	
	Beneficios potenciales (no avalados con estudios)
	CA / IVB más barato

## EFICACIA

La eficacia de CA+IVB (en preparados separados) se ha evaluado en 4 ensayos en los que se incluyeron pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 70$ -75 latidos/minuto. En el estudio *SHIFT* se observó que la adición de IVB al tratamiento con BB mejoró los resultados de morbimortalidad cardiovascular (9); un análisis *post hoc* agrupó a los pacientes según el BB que recibían, mostrando mejores resultados con la combinación de cualquier BB con IVB que con BB más placebo; y, en el grupo tratado con CA (n=2.596) (45% de los pacientes) se observó mejoría significativa en la variable compuesta por muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardiaca (10). En otro estudio aleatorizado de diseño abierto, que incluyó 121 pacientes y que evaluó la eficacia de CA frente a IVB y frente a la combinación CA+IVB, la combinación mostró mayor incremento en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida (11). En un estudio prospectivo de diseño abierto no aleatorizado, 69 pacientes con IC-FEr fueron tratados con CA (n=36) o con CA+IVB (n=33) y tras un seguimiento de 5 meses, en el grupo CA+IVB se observó una mejoría significativamente mayor en la fracción de eyección ventricular, mejor titulación de dosis de CA y aumento en la tolerancia al ejercicio (12).

El uso combinado de BB+IVB en angina sintomática estable se ha evaluado en 5 estudios (2). Un análisis *post-hoc* del estudio *BEAUTIFUL* mostró que, en el grupo de pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción sistólica, la adición de IVB al tratamiento con CA fue significativamente más eficaz que placebo en la reducción relativa del riesgo de muerte cardiovascular, muerte u hospitalización por infarto de miocardio o agudización de IC (RRR of 60% (HR 0,40 (95% CI [0,19 a 0,83]) (1,2).

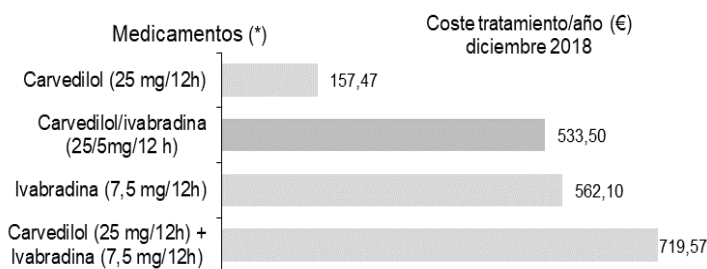
## SEGURIDAD

El perfil de efectos adversos de CA/IVB es concordante con los de sus componentes. Los BB pueden producir reducción de la libido, impotencia y disfunción eréctil. CA se ha relacionado con daño hepático (aumento de transaminasas e ictericia habitualmente reversibles); efectos adversos cardiovasculares: debilidad, fatiga, bradicardia, dolor torácico, edema periférico, hipotensión postural (especialmente en ancianos o en insuficiencia cardiaca), parestesia, e insuficiencia cardiaca. CA puede empeorar la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca (se recomienda monitorización); también se asocia con: aumento de peso, erupción exantemática, prurito, alopecia, anemia, trombocitopenia, eosinofilia y muy raramente leucopenia. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con IVB son visión de fenómenos luminosos (fosfenos) y bradicardia, que son dosis dependientes y están relacionados con el efecto farmacológico del medicamento (1,2).

En los estudios con CA+IVB, los efectos adversos notificados fueron: infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario; trastornos del metabolismo: hipercolesterolemia, hiperglucemia o hipoglucemia, hiperuricemia; trastornos psiquiátricos: depresión, trastorno del sueño, pesadillas; trastornos del sistema nervioso: cefaleas, mareos, síncope; trastornos oculares: son muy frecuentes los

fosfenos -fenómenos luminosos- asociados a IBV, irritación ocular, diplopía, sequedad ocular, visión borrosa; trastornos digestivos: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal (1). Durante la fase postcomercialización, los efectos adversos comunicados con más frecuencia son: bradicardia (10,3%), fatiga/astenia (5,6%), mareos (4,7%), hipotensión (4,0%), disnea (3,7%), fotopsia (3,0%), malestar/presíncope (2,7%) y fallo cardiaco (2%) (2).

## COSTE



(\*) Dosis objetivo según European Society of Cardiology de insuficiencia cardíaca (5)

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Se han realizado 4 estudios de bioequivalencia de la asociación CA/IVB a dosis fijas con la administración de CA+IVB en preparados diferentes. No se dispone de ensayos clínicos que evalúen la asociación a dosis fijas, ni de estudios de cumplimiento que demuestren sus ventajas potenciales.

La combinación CA+IVB se ha mostrado significativamente más eficaz que CA en cuanto a resultados cardiovasculares en IC (10) y en angina sintomática estable (2), así como una mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida (11). Su perfil de efectos adversos es concordante con los de sus componentes (2). El coste de la nueva asociación CA/IVB es menor que el de la administración de CA e IVB en preparados separados.

Por todo lo anterior, **CA/IVB puede aportar en situaciones concretas**, como el tratamiento sintomático de la angina crónica estable y/o IC-FEr crónica estable, en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca  $\geq 75$  pulsaciones/minuto, en pacientes ya controlados previamente con dosis estables de CA e IVB administrados en preparados separados.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Carevalan®. 2017.
- 2- Public Assessment Report. Scientific discussion. [Prescoriel \(carvedilol/ivabradine hydrochloride\). NL/H/3548/001-006/DC. 2017.](#)
- 3- Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. [NG106. 2018.](#)
- 4- Management of chronic heart failure. [SIGN 147. 2016.](#)
- 5- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. [Eur Heart J. 2016; 37\(27\):2129-200.](#)
- 6- Insuficiencia cardíaca crónica en atención primaria. [Bol Ter Andal 2016;31\(4\).](#)
- 7- Stable angina: management. NICE [CG 126. 2011 \(Updated: August 2016\).](#)
- 8- Management of stable angina. [SIGN 151. 2018.](#)
- 9- Böhm, M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. [Lancet 2010;376\(9744\):886-94.](#)
- 10- Bocchi EA et al. Effect of Combining Ivabradine and  $\beta$ -Blockers: Focus on the Use of Carvedilol in the SHIFT Population. [Cardiology. 2015;131\(4\):218-24.](#)
- 11- Volterrani M et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). [Int J Cardiol. 2011;151\(2\):218-24.](#)
- 12- Bagriy AE et al. Addition of ivabradine to  $\beta$ -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study. [Adv Ther. 2015 Feb;32\(2\):108-19.](#)