



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurларitza/cevime/>

KARBEDILOLA/IBABRADINA

Bihotz-gutxiegitasun kronikoa; bularreko angina egonkorra

Lehendik dosi beretan karbedilolarekin eta ibabradinarekin tratatu diren pazienteetan soilik

Izen komertziala eta aurkezpenak:

CAREVALAN® (Servier)

12,5/5 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (36,84 €)

25/5 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (40,93 €)

6,25/5 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (33,84 €)

6,25/7,5 mg, pelikulaz estalitako 56 pilula (43,40 €)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea: **Laktosa**Sendagaiak emateko/finantzatzeko baldintzak **Mediku-errezeta**Ebaluazio-data **2018ko abendua**Merkaturatze-data **2018ko urtarrila**Baimentze-prozedura: **Deszentralizatua**

Karbedilol-/ibabradina-dosi finkoetara atxikitzea baimendu da ordezte-terapia gisa erritmo sinusala duten paziente helduetan, lehendik dosi beretan karbedilolarekin eta ibabradinarekin tratatu direnean, bai eta arteria koronarioetako gaixotasunen bat duten pazienteetan bularreko angina kroniko egonkorra eta, sistole-disfuntzioa eta eiekzio-frakzio murriztua (< % 35; BG-EFM) dituen bihotz-gutxiegitasun kronikoa (NYHaren II.-IV. klasea) tratatzeko ere.

BG-EFMren hautuzko tratamendu farmakologikoa AEBI+beta-blokeatzaileak±aldosteronaren antagonistak konbinazioa da. Tratamendu hori nahikoa ez bada, ibabradina gehitzen da erritmo sinusala duten pazienteetan (bihotz-maiztasuna ≥ 70 taupada/minutu), azken hamabi hiletan BG-gatik ospitaleratuta egon badira eta gutxienez lau aste lehenago egonkortu badira.

Karbedilol+ibabradina konbinazioak eraginkortasun nabarmena lortu du karbedilol+plazeboa konbinazioaren aldean II.-III. mailako BG-EFM duten pazienteetan, BG-gatik ospitaleratu behar izateari, hilkortasun kardiobaskularri eta, ariketarekiko tolerantzia eta bizi-kalitatea handitzeari dagokienez. Angina egonkorra, arteria koronarioko gaixotasuna eta sistole-disfuntzioa duten pazienteetan ere behera egin zuen morbiditate kardiobaskularrak.

Karbedilola eta ibabradina konbinatzearen segurtasun-profila bat dator osagaienekin.

Karbedilol-/ibabradina-dosi finkoetara atxikitzea lagungarria izan daiteke egoera jakin batzuetan, adibidez, angina kroniko egonkorren edo BG-EFM kronikoaren tratamendu sintomatikoan, erritmo sinusala eta bihotz-maiztasuna ≥ 75 taupada/minutu duten pazienteetan, lehendik prestakin bereizietan emandako karbedilolaren eta ibabradinaren dosi egonkorrekin kontrolatu badira.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintetako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notificaram.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

**ONA DA
EGOERA
KONKRETUETARAKO**

Ez dakar
hobekuntza
terapeutikorik

**Ezin Da
Baliotsi:
Informazio
Urriegia**

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeek parte hartu dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA

KA/IBB baimendu da ordezte-terapia gisa erritmo sinusala duten paziente helduetan, lehendik dosi beretan karbedilolarekin (KA) eta ibabradinarekin (IBB) tratatu direnean, bai eta arteria koronarioetako gaixotasunen bat duten pazienteetan bularreko angina kroniko egonkorra eta sistole-disfuntzioa (BG-EFM) duen bihotz-gutxiegitasun kronikoa (NYHaren II.-IV. klasea) tratatzeko ere (1,2).

Gomendatutako dosia pilula bat da, egunean bitan (1,2).

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

KA+IBBren eraginkortasuna (prestakin bereizietan) lau saiakuntzatan ebaluatu da BG-EFM duten pazienteekin (erritmo sinusala eta bihotz-maiztasuna ≥ 70 -75 taupada/minutu). SHIFT ikerlanaren arabera, beta-blokeatzaileen bidezko tratamenduari IBB gehitzeak emaitza hobekiak ekarri zituen morbiditate kardiobaskularrean (3); post hoc analisi batean, pazienteak hartzen zuten beta-blokeatzailearen (BB) arabera taldekatu ziren, eta emaitza hobekiak izan zituen BBren eta IBBren edozein konbinaziok BBren eta plazeboaren artekoak baino; eta KArekin tratatutako taldean (n=2.596), alegia, pazienteen % 45ean, nabarmen egin zuten hobera heriotza kardiobaskularrek eta bihotz-gutxiegitasunagatik ospitaleratu behar izateak (4). Diseinu irekiko beste ikerlan ausazkotu batean (121 pazienteko lagina) KA+IBB konbinazioarekiko nolako eraginkortasuna zuen ebaluatu zen; konbinazioarekin lortu zen ariketarekiko tolerantzia eta bizi-kalitatea handitzea (5).

Diseinu ireki ez-ausazkotuko ikerlan prospektibo batean, BG-EFM zuten 69 paziente KArekin (n=36) eta KA+IBB konbinazioarekin (n=33) tratatu ziren. Bost hileko segimenduaren ondoren, KA+IBB taldeak hobekuntza nabarmena izan zuen bentrikuluko eiekzio-fraczioan, KA-dosiaren titulazioan eta ariketarekiko tolerantzian (6).

Angina sintomatiko egonkorrean BB+IBB konbinazioa erabiltzea bost ikerlanetan aztertu da (2). BEAUTIFUL ikerlanaren post hoc analisi baten arabera, gaixotasun arterial koronarioa eta sistole-disfuntzioa zituen paziente taldean, KA+IBB gehitzea eraginkorragoa izan zen plazebo gehitzea baino, heriotza kardiobaskularren, miokardio-infartuagatik hiltzearen edo ospitaleratzearen eta BGA akututzearen arriskua murrizteko (RRR: % 60 (HR 0,40 (% 95 KT [0,19 - 0,83]) (1,2).

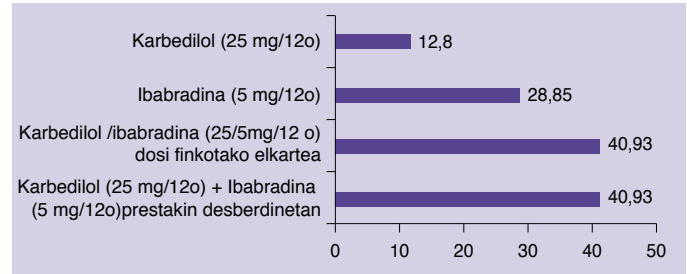
SEGURTASUNA

KA/IBBren kontrako efektuen profila bat dator osagaienekin. BBek libidoa murriztea, inpotentzia eta erekzioaren disfuntzioa eragin ditzakete. KAri ondorio hauek egotzi zaizkio: gibekeko kaltea (transaminasen igoera eta ikterizia, oro har, itzulgarriak) eta kontrako eragin kardiobaskularrak (ahuleria, nekea, bradikardia, toraxeko oinazea, edema periferikoa, hipotentsioa posturala (batik bat adintsuetan edo bihotz-gutxiegitasunean), parestesia eta bihotz-gutxiegitasuna). KArekin okerrera egin dezake giltzurrun-funtzioak bihotz-gutxiegitasuna duten pazienteetan (behaketa gomendatzen da); ondorio hauek ere egotzi izan zaizkio: pisua handitzea, erupzio exantematikoa, pruritoa, alopezia, anemia, tronbozitemia, eosinofilia eta oso aldi bakanetan leukopenia. IBBrekin tratatzeari loturiko kontrako efektu ohikoak argi-fenomenoak ikustea (fosfenoak) eta bradikardia dira; dosiaren arabera-koak dira, eta sendagaien eragin farmakologikoari lotuta daude (1,2).

KA+IBB konbinazioaren ikerlanetan, kontrako eragin hauek jakinarazi ziren: arnas-infekzioak, gernu-traktuko infekzioak, metabolismoaren nahasmenduak (hiperkolesterolemia, hipergluzemia edo hipogluzemia, hiperurizemia), nahasmendu psikiatrikoak (depresioa, loaren nahasmendua, amesgaiztoak), nerbio-sistemaren nahasmenduak (zefaleak, zorbioak, sinkopea), ikusmenaren nahasmenduak (fosfenoak

–argi-fenomenoak–, begietako narritadura, diploia, begi lehorrak, ikusmen lausoa) eta digestio-nahasmenduak (goragaleak, gorakoak, beheakoa, idorreria, abdomeneko mina) (1). Merkaturatze-ostean, maizen jakinarazi diren kontrako efektuak hauek dira: bradikardia (% 10,3), nekea/astenia (% 5,6), zorbioak (% 4,7), hipotentsioa (% 4,0), disnea (% 3,7), fotopsia (% 3,0), ondoeza/sinkopeurrea (% 2,7) eta bihotz-hutsegitea (% 2) (2).

TRATAMENDUAREN KOSTUA (€) 28 EGUNEAN



2019ko irailako NOMENCLATORetik eskuratutako datuak

TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

BG-EFM sintomatikoa duten paziente guztietan neurri higieniko-dietetikoak gomendatzen dira. Hautuzko tratamendu farmakologikoa AEI (edo ARA-II) + beta-blokeatzaileak \pm aldosteronaren antagonistak (AEI+BB \pm AA) (7,10). SIGN-rentzat, bisoprolola, KA edo nebilola dira lehen aukerako BBak (8). AEI (edo ARA-II) + BB + AA tratamendu egokia eman arren oker kontrolatu diren BG-EFM (\leq % 35) duten pazienteetan, aukera hauek aztertu behar dira (konbinatu daitezke, sintomak kontrolatzen ez badira): IBB, digoxina, isosorbida-dinitratoa + hidralazina eta sakubitriilo/balsartana. IBB gehitzea da hautazko aukera erritmo sinusala eta bihotz-maiztasuna ≥ 70 taupada/min duten pazienteetan, azken 12 hiletan BG-gatik ospitaleratu badira eta gutxienez lau aste lehenago egonkorta badira (7-10).

Angina egonkorra duten pazienteen tratamenduan, NICEk (11) eta SIGNek (12) BBak gomendatzen dituzte lehen aukerako tratamendu gisa, eta intolerantzia edo kontraindikazio kasuan, aukera hauek: kaltzio-antagonistak, AEI, nitratoak, nikorandila, IBB, erranolazina edo terapia bikoitz edo hirukoitza konbinatzea, sintomak iraunez gero.

KA/IBB-dosi finkoen biobaliokidetasunari buruzko lau ikerlan egin dira, KA eta IBB prestakin bereizietan emanda. Ez dago dosi finkoetara atxikitzeari buruzko saiakuntza klinikoaren emaitzarik, ezta balizko abantailak egiaztatzen dituen betetze-ikerlanik ere.

KA+IBB konbinazioa nabarmen eraginkorragoa izan da KA baino, BG dutenen emaitza kardiobaskularretan (4) eta angina sintomatiko egonkorrean (2), bai eta ariketarekiko tolerantziaren eta bizi-kalitatearen hobekuntzan ere (5). Kontrako efektuen profila bat dator osagaienekin (2).

Horrenbestez, KA/IBB lagungarria izan daiteke egoera jakin batzuetan, adibidez, angina kroniko egonkorrean edo BG-EFM kroniko egonkorrean tratamendu sintomatikoan, erritmo sinusala eta bihotz-maiztasuna ≥ 75 taupada/minutu duten pazienteetan, lehendik prestakin bereizietan emandako KAren eta IBBren dosi egonkorrekin kontrolatu badira.

Erreferentzia bibliografiko guztiak eskuragarri daude
[CEVIME](#)-ko helbidean



Informe de evaluación completo: _____

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



CARVEDILOL/IVABRADINA

Insuficiencia cardíaca crónica; angina de pecho estable

Sólo en pacientes tratados previamente con carvedilol e ivabradina a las mismas dosis

Nombre comercial y presentaciones:

CAREVALAN® (Servier)

12,5/5 mg, 56 comprimidos con película (36,84 €)

25/5 mg, 56 comprimidos con película (40,93 €)

6,25/5 mg, 56 comprimidos con película (33,84 €)

6,25/7,5 mg 56 comprimidos con película (43,40 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación/financiación Receta médica

Fecha de evaluación: Diciembre 2018

Fecha de comercialización: Enero 2018

Procedimiento de autorización: Descentralizado

La asociación a dosis fijas 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 de 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 y, 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 ≥ 70 latidos/minuto, 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 se redujo la morbimortalidad cardiovascular.

El perfil de seguridad de la asociación de carvedilol e ivabradina es concordante con el de sus componentes.

La asociación a dosis fijas 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 ≥ 75 latidos/minuto, en pacientes ya controlados previamente con dosis estables de carvedilol e ivabradina administrados en preparados separados.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

APORTA
EN SITUACIONES
CONCRETAS

No supone
un avance
terapéutico

No Valorable:
Información
Insuficiente

Comité de redacción: Inigo Aizpurua, María Armentariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Oloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

En esta evaluación han participado los CENM de Andalucía y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

CA/IVB ha sido autorizada como terapia de sustitución en pacientes adultos con ritmo sinusal ya controlado con carvedilol (CA) e ivabradina (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 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, clase II-IV de la clasificación NYHA, con disfunción sistólica (IC-FER) (1,2).

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día (1,2).

EFICACIA CLÍNICA

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 cardíaca ≥ 70 -75 latidos/minuto. En el estudio SHIFT se observó que la adición de IVB al tratamiento con betabloqueante (BB) mejoró los resultados de morbimortalidad cardiovascular (3); 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 cardíaca (4). 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 (5).

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 (6).

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: 60% (HR 0,40 [IC 95% 0,19 - 0,83])) (1,2).

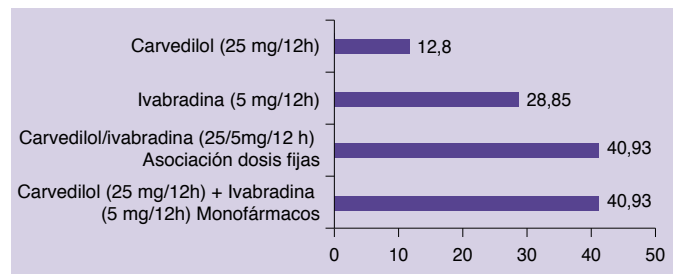
SEGURIDAD

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 cardíaca), parestesia, e insuficiencia cardíaca. CA puede empeorar la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca (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 cardíaco (2%) (2).

COSTE TRATAMIENTO (€) / 28 DÍAS



Datos obtenidos del NOMENCLÁTOR septiembre 2019

LUGAR EN TERAPÉUTICA

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 \pm antagonistas de la aldosterona (IECA+BB \pm AA) (7-10). El SIGN considera bisoprolol, CA o nebivolol los BB de primera elección (8). En pacientes con IC-FER ($\leq 35\%$) mal controlados a pesar del tratamiento óptimo con IECA (o ARA-II) + BB \pm 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 ≥ 70 latidos/min, que han sido hospitalizados por IC en los últimos 12 meses y ya estabilizados al menos cuatro semanas antes (7-10).

Para el tratamiento de los pacientes con angina estable el NICE (11) y el SIGN (12) 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.

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 (4) y en angina sintomática estable (2), así como una mejoría en la tolerancia al ejercicio y en la calidad de vida (5). Su perfil de efectos adversos es concordante con los de sus componentes (2).

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 cardíaca ≥ 75 pulsaciones/minuto, en pacientes ya controlados previamente con dosis estables de CA e IVB administrados en preparados separados.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en la web de [CEVIME](#)