INVESTIGACIÓN/ LA REGENERACIÓN DEL CORAZÓN GANA TERRENO A LA FARMACOGENÓMICA

La Cardiología regenerativa, en alza

J.M. Fernández
GM Madrid

Se van diluyendo algunos de aquellos fármacos y tratamientos a los que se les auguraba un gran futuro hace unos años pero emergen nuevas generaciones de drogas y técnicas para facilitar en algunos casos la vida de los enfermos y en otros, para curar o prevenir la aparición de las enfermedades cardiovasculares.

Ginés A. Sanz Romero, director del Departamento de investigación traslacional de nuevas terapias y tecnologías del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), aboga por la colaboración entre investigación básica, clínica, industria e incluso gobiernos para combatir la 'epidemia del siglo XXI'.

Por supuesto, no todos los países están preparados para combatir estas enfermedades y es que, según apunta, "existe una traba económica, ya que aunque parezca una enfermedad propia de los países avanzados, cuatro millones de muertes por enfermedad cardiovascular se dan en los países en desarrollo".

Para reducir de manera significativa esas muertes hay que intentar "que la medicación y la atención lleguen a los países donde hay pacientes en riesgo, por ejemplo, en China hay 45 millones de personas con riesgo elevado de padecer un infarto, en la India unos 40 millones y en Suramérica 20 millones", explica Sanz.

Precisamente, para abaratar costes en el tratamiento y facilitar la dosificación se retomó la idea de la polipíldora. "El concepto de la polipíldora hace ya unos cuatro años que se lanzó por unos investigadores ingleses. Ellos lo proponían para cualquier individuo por encima de los 55 años sin más, pero fue una propuesta muy criticada que implicaba medicalizar a toda la población y probablemente el coste/beneficio de esa medida sería muy limitado. Por tanto, nosotros, en lugar de esa polipíldora que ellos proponían con seis fármacos nosotros creemos que una polipíldora con tres dirigida a los pacientes que ya han tenido un infarto de miocardio y tienen riesgo de padecer un segundo episodio es mucho más coste-eficaz".

Hoy en día a los pacientes que han sufrido un primer infarto de miocardio ya se les indica esta combinación de fármacos a la salida del hospital independientemente de su edad. "Lo que proponemos es suplir esos tres fármacos con uno solo que contiene los tres elementos", comenta el investigador valenciano.

Revolución

En el ámbito de la investigación básica se está dando un gran giro hacia el área de la cardiología regenerativa, es decir, "cuando un enfermo ya ha tenido un infarto o ya ha tenido incidencia cardiaca, cómo regenerar el corazón", abandonando otras ideas más difícilmente aplicables a este campo como es el caso de la farmacogenómica por ser esta "una enfermedad poligénica, que tiene muchos genes implicados y además muchos factores ambientales". En regenerativa, sin embargo, "hay un gran campo de investigación. Aunque ya hay alguna experiencia clínica, de momento, la pelota está en el lado de la investigación básica. Y hay un gran campo de estudio con células madre, con progenitores celulares, con factores que facilitan la actuación de dichas células".

Ginés Sanz, director de Investigación Traslacional del CNIC.

PROCORALAN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Procoralan 5 mg y 7,5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Procoralan 5 mg: Un comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ivabradina (equivalentes a 5,390 mg de ivabradina en forma de clorhidrato). Procoralan 7,5 mg: Un comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de ivabradina (equivalentes a 8,085 mg de ivabradina en forma de clorhidrato). Lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Procoralan 5 mg: comprimido recubierto con película, de color salmón, redondo, ranurado por ambos lados, grabado con "5" en una cara y el logo de Servier en la otra. El comprimido se puede dividir en mitades iguales. Procoralan 7,5 mg: comprimido recubierto con película, de color salmón, triangular, grabado con "7,5" en una cara y el logo de Servier en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal, que presentan una contraindicación o intolerancia a los beta-bloqueantes. **4.2 Posología y forma de administración.** Para las diferentes dosificaciones se encuentran disponibles comprimidos recubiertos con película que contienen 5 mg y 7,5 mg de ivabradina. Habitualmente, la dosis inicial recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. 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. Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) en reposo o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, la dosis se reducirá progresivamente hasta incluso 2,5 mg dos veces al día (medio comprimido de 5 mg dos veces al día). El tratamiento se suspenderá si la frecuencia cardiaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.4). Los comprimidos deben administrarse por vía oral, dos veces al día, es decir, por la mañana y por la noche, con el desayuno y la cena, respectivamente. Ancianos: Dado que ivabradina se ha estudiado en un número limitado de pacientes de 75 años o más, se considerará una dosis inicial más baja en este tipo de pacientes (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 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 (ver sección 4.3). Niños y adolescentes: Procoralan no está recomendado para uso en niños ni adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1) Frecuencia cardiaca 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. Pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV según la NYHA debido a falta de datos. Dependencia del marcapasos. Angina inestable. Bloqueo A-V de 3º grado. Combinación con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, fraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona (ver sección 4.5). Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Advertencias especiales: Arritmias cardiacas: La ivabradina no es eficaz en el tratamiento o la prevención de arritmias cardiacas y probablemente pierde su eficacia cuando aparece una taquiarritmia (ej. taquicardia ventricular o supraventricular). Por tanto, la ivabradina no se recomienda en pacientes con fibrilación auricular u otras arritmias cardiacas que interfieren con la función del nodo sinusal. Se recomienda una monitorización clínica regular de los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular (sostenida o paroxística), que debería también incluir monitorización electrocardiográfica si está indicado clínicamente (ej. en caso de angina exacerbada, palpitaciones, pulso irregular). Uso en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado: Ivabradina no está recomendada en pacientes con bloqueo A-V de 2º grado. Uso en pacientes con una frecuencia cardiaca baja: No se debe iniciar el tratamiento con ivabradina en pacientes con una frecuencia cardiaca en reposo previa al tratamiento, inferior a 60 latidos por minuto (ver sección 4.3). Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardiaca en reposo disminuye de forma persistente por debajo de 50 latidos por minuto o el paciente presenta síntomas relacionados con la bradicardia, tales como mareos, fatiga o hipotensión, se reducirá progresivamente la dosis o se suspenderá el tratamiento si la frecuencia cardiaca sigue manteniéndose por debajo de 50 lpm o persisten los síntomas de bradicardia (ver sección 4.2). Combinación con otros tratamientos antianginosos: No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con antagonistas del calcio reductores de la frecuencia cardiaca tales como verapamilo o diltiazem (ver sección 4.5). No se han observado problemas de seguridad al combinar la ivabradina con los nitratos y con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina tales como amlodipino. No se ha establecido una eficacia adicional de ivabradina en asociación con los antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (ver sección 5.1). Insuficiencia cardiaca crónica: Antes de considerar el tratamiento con ivabradina hay que controlar adecuadamente la insuficiencia cardiaca. El uso de ivabradina está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III-IV según la NYHA debido a una falta de datos sobre la eficacia clínica y la seguridad (ver sección 4.3). Es necesario tener precaución en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, así como en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II según la NYHA debido al número limitado de pacientes estudiados. Ictus: No se recomienda el uso de ivabradina inmediatamente después de un ictus, puesto que no se dispone de datos en estas situaciones. Función visual: Ivabradina influye sobre la función retiniana (ver sección 5.1). Hasta la fecha, no existe evidencia de un efecto tóxico de la ivabradina sobre la retina, pero los efectos a largo plazo sobre la función retiniana del tratamiento con ivabradina durante más de un 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 uso: Pacientes con hipotensión: Se dispone de datos limitados en pacientes con hipotensión leve o moderada, y por tanto la ivabradina debe usarse con precaución en estos pacientes. Ivabradina está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial < 90/50 mmHg) (ver sección 4.3). Fibrilación auricular – Arritmias cardiacas: 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 (ver sección 4.5). Si fuera necesaria la asociación terapéutica, se requerirá una cuidadosa monitorización cardiaca. Uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada: Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver sección 4.2). Uso en pacientes con insuficiencia renal grave: Se recomienda usar ivabradina con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) (ver sección 4.2). Excipientes: Como los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones farmacodinámicas: Uso concomitante no recomendado: Medicamentos que prolongan el intervalo QT: 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, cisapride, eritromicina IV). Debe evitarse el uso concomitante de ivabradina con medicamentos cardiovasculares y no cardiovasculares que prolongan el intervalo QT, puesto que el alargamiento del intervalo QT podría exacerbarse con el descenso de la frecuencia cardiaca. Si fuera necesaria la asociación, se requerirá una cuidadosa monitorización cardiaca (ver sección 4.4). 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 interaccionar 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 (ver sección 4.4). Contraindicación del uso concomitante: El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 tales como antifúngicos azólicos (ketoconazol, fraconazol), antibióticos macrólidos (claritromicina, eritromicina por vía oral, josamicina, telitromicina), inhibidores de la proteasa del VIH (nelfinavir, ritonavir) y nefazodona está contraindicado (ver sección 4.3). Los inhibidores potentes del CYP3A4 ketoconazol (200 mg una vez al día) y josamicina (1 g 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 cardiaca 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 cardiaca de 5 lpm. No se recomienda el uso concomitante de ivabradina con estos medicamentos (ver sección 4.4). 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 cardiaca en reposo sea superior a 60 lpm y con monitorización de la frecuencia cardiaca. Zumo de pomelo: la exposición a la ivabradina se duplicó tras la co-administración de zumo de pomelo. Por tanto, se restringirá la ingesta de zumo 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 redujo a la mitad el AUC de ivabradina. Debería 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), sildenafilo, inhibidores de la HMG CoA reductasa (simvastatina), antagonistas del calcio derivados de la dihidropiridina (amlodipino, lacidipino), digoxina y warfarina. Además, no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la ivabradina sobre la farmacocinética de simvastatina, amlodipino, lacidipino, 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 continuaron 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, diuréticos, 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. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de la ivabradina en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal se han observado efectos embriotóxicos y teratogenos . Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por tanto, ivabradina está contraindicada durante el embarazo. Los estudios en animales muestran que la ivabradina se excreta en la leche materna. Así pues, ivabradina está contraindicada en mujeres en periodo de lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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. Ivabradina no influye sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria. Sin embargo, la ivabradina puede producir fenómenos luminosos pasajeros, que consisten fundamentalmente en fosfenos (ver sección 4.8). 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. **4.8 Reacciones adversas.** Procoralan se ha estudiado en ensayos clínicos en los que han intervenido cerca de 5.000 participantes. En los estudios de fase II-III aproximadamente 2.900 pacientes fueron tratados con ivabradina. Las reacciones adversas más frecuentes con la ivabradina son dosis dependiente y están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento. Las siguientes reacciones o acontecimientos adversos han sido notificados durante los ensayos clínicos y están clasificados utilizando la siguiente frecuencia: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Exploraciones complementarias: Poco frecuentes : Hiperuricemia. Eosinofilia. Creatinina elevada en sangre. Trastornos cardiacos: Frecuentes: Bradicardia: 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. Bloqueo A-V de 1º grado. Extrasístoles ventriculares. Poco frecuentes: Palpitaciones, extrasístoles supraventriculares. Los siguientes acontecimientos notificados durante los ensayos clínicos tuvieron una incidencia similar a los comparadores y/o estaban posiblemente relacionados con la enfermedad subyacente: arritmia sinusal, angina inestable, angina de pecho agravada, fibrilación auricular, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y taquicardia ventricular. Trastornos oculares: Muy frecuentes: Fenómenos luminosos (fosfenos): notificados por el 14,5% de los pacientes, descritos como un aumento pasajero de la luminosidad en una 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 ritmo diario o suspendió el tratamiento debido a los fosfenos. Frecuentes: Visión borrosa. Trastornos gastrointestinales: Poco frecuentes: Náuseas. Estreñimiento. Diarrea. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Astenia, generalmente durante el primer mes de tratamiento. Mareos, posiblemente relacionados con la bradicardia. Poco frecuentes: Vértigo. Diarrea. Calambres musculares **4.9 Sobredosis.** La sobredosificación puede motivar una bradicardia intensa y prolongada (ver sección 4.8). 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 cardiaca temporal. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el corazón, código ATC: C01EB17. Ivabradina es un fármaco que reduce de manera exclusiva la frecuencia cardiaca, actuando mediante la inhibición selectiva y específica de la corriente iónica del marcapasos cardiaco que controla la despolarización diastólica espontánea en el nodo sinusal y regula la frecuencia cardiaca. El descenso de la frecuencia cardiaca, a los dosis usuales recomendadas, es de aproximadamente 10 lpm en reposo y durante el esfuerzo. Esto conlleva una reducción del trabajo cardiaco y del consumo miocárdico de oxígeno. Ivabradina no altera la conducción intracardiaca, la contractilidad (carece de efecto inotropo 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%). La eficacia antianginosa y antisquémica de Procoralan ha sido estudiada en cuatro ensayos aleatorizados, de carácter doble ciego (dos controlados con placebo y otros dos con atenolol y amlodipino, respectivamente). Estos ensayos incluyeron un total de 3.222 pacientes con angina de pecho estable crónica, de los cuales 2.168 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 de 7,5 mg dos veces al día. En concreto, el beneficio adicional sobre 5 mg dos veces al día, se demostró en un estudio controlado con un producto de referencia, el atenolol: la duración total del ejercicio en el valle se incrementó en aproximadamente 1 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 antisquémicos beneficiosos de la ivabradina en pacientes de 65 años o más. La eficacia de las dosis de 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 dos tomas diarias, proporcionó una eficacia uniforme durante las 24 horas. La eficacia de ivabradina se mantuvo íntegra a lo largo de los periodos de tratamiento de 3 ó 4 meses en los ensayos de eficacia. 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 antisquémicos de la ivabradina se asociaron con reducciones dosis dependiente de la frecuencia cardiaca y con una disminución significativa del doble producto (frecuencia cardiaca 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 cardiaca en pacientes tratados con ivabradina durante al menos un año (n = 713). No se observó ninguna influencia sobre el metabolismo de la glucosa o de los lípidos. La eficacia antianginosa y antisquémica de la ivabradina se mantuvo en los pacientes diabéticos (n = 457) con un perfil de seguridad similar al de la población general. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo: Lactosa monohidratada, Estearato de magnesio (E 470 B), Almidón de maíz, Maltodextrina, Sílice coloidal anhidra (E 551). Folículo de recubrimiento: Hipromelosa (E 464), Dióxido de titanio (E 171,) Macrogol 6000, Glicerol (E 422), Estearato de magnesio (E 470 B),Óxido de hierro amarillo (E 172), Óxido de hierro rojo (E 172). **6.2 Incompatibilidades.** No Procede **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blister de aluminio/PVC, envasado en cajas de cartón. Presentaciones. Envases calendario con 14, 28, 56, 84, 98, 100 ó 112 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Les Laboratoires Servier. 22 rue Garnier. 92200 Neuilly sur Seine.Francia. **8. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SNS.** Con receta médica. Financiado por la Seguridad Social. Aportación normal. **9. PRESENTACIÓN Y P.V.P. IVA.** PROCORALAN 5 mg Caja con 56 comprimidos, 70,40 Euros. PROCORALAN 7,5 mg caja con 56 comprimidos, 72,12 Euros. **10.FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 25/10/2005.