



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 15.12.2014
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Bradykardie bei der Anwendung von Procoralan (Ivabradin)

Procoralan 5 mg Filmpillen

Zulassungsnummer: EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg Filmpillen

Zulassungsnummer: EU/1/05/316/008-014

Wirksamer Bestandteil: Ivabradin

Zulassungsinhaber: Servier

Procoralan ist zugelassen zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit:

Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert:

- bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder
- in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz >60 Schläge pro Minute (bpm) ist.

Und zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz:

Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute



(bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt.

Zusammenfassung der neuen Empfehlungen:

- Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris sollte Ivabradin nur initiiert werden, wenn die Ruheherzfrequenz des Patienten über oder gleich 70 Schläge pro Minute (bpm) ist.
- Ivabradin sollte abgesetzt werden, wenn sich die Symptome der Angina pectoris innerhalb von 3 Monaten nicht verbessern.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit Verapamil oder Diltiazem ist nun kontraindiziert.
- Vor Behandlungsbeginn oder wenn eine Dosistitration erwogen wird, sollte die Herzfrequenz mittels häufigen Serienmessungen, EKG oder einer ambulanten 24-Stunden-Überwachung kontrolliert werden.
- Das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln, ist bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden, erhöht. Eine regelmäßige klinische Überwachung bezüglich des Auftretens von Vorhofflimmern wird empfohlen. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Therapie mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden.

Verordnende Ärzte seien an Folgendes erinnert:

- Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris ist Ivabradin bei Erwachsenen, bei denen eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für Betablocker besteht, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablocker-Dosierung unzureichend eingestellt sind indiziert.
- Die Anfangsdosis von Ivabradin sollte 5 mg zweimal täglich nicht überschreiten.
- Wenn der Patient nach drei bis vier Wochen Behandlung noch symptomatisch ist, kann die Dosierung auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht werden, wenn die Anfangsdosierung gut vertragen wurde und die Ruheherzfrequenz über 60 bpm bleibt. Die Auswirkung einer Dosiserhöhung auf die Herzfrequenz sollte sorgfältig überwacht werden.
- Die Erhaltungsdosis von Ivabradin sollte 7,5 mg zweimal täglich nicht überschreiten.
- Falls die Herzfrequenz während der Behandlung unter 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient Bradykardie-bezogene Symptome zeigt, muss die Dosis reduziert werden, unter Berücksichtigung der niedrigsten Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich. Nach einer Dosisreduktion sollte die Herzfrequenz kontrolliert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion weiterhin unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten.



Weitere sicherheitsrelevante Informationen

Die obenstehenden Empfehlungen wurden im Anschluss an die Auswertung der Ergebnisse der SIGNIFY-Studie ausgesprochen. An dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie nahmen 19102 Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne klinische Herzinsuffizienz teil.

Die Anfangsdosis der Patienten in der Ivabradin-Gruppe war mit 7,5 mg zweimal täglich (5 mg zweimal täglich bei > 75 Jährigen) höher als die empfohlene initiale Dosierung; Ivabradin wurde dann bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg zweimal täglich auftitriert. Dieses Dosierungsregime ist höher als die empfohlene Anfangsdosis von 5 mg und die maximale Dosis von 7,5 mg zweimal täglich.

Die Behandlung mit Ivabradin zeigte keinen positiven Effekt auf den primären zusammengesetzten Endpunkt (PCE) aus kardiovaskulärem Tod oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt: hazard ratio 1,08; 95% CI [0,96-1,20]; p=0,197 (jährliche Inzidenzen 3,03% vs. 2,82%). Des Weiteren wurde in einer vordefinierten Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (CCS Grad 2 oder höher) (n=12049) ein kleiner statistisch signifikanter Anstieg im PCE unter Ivabradin beobachtet: hazard ratio 1,18; 95% CI [1,03-1,35]; p=0,018 (jährliche Inzidenzen 3,37% vs. 2,86%). Ähnliche Trends wurden in den einzelnen Komponenten des PCE beobachtet, mit statistisch nicht signifikanten Anstiegen der Risiken für kardiovaskulären Tod (hazard ratio 1,16; 95% CI [0,97-1,40]; p=0,105; jährliche Inzidenzen 1,76% vs. 1,51%) und für nicht-tödlichen Myokardinfarkt (hazard ratio 1,18; 95% CI [0,97-1,42]; p=0,092; jährliche Inzidenzen 1,72% vs. 1,47%). Es gab in der Ivabradin-Gruppe kein vermehrtes Auftreten plötzlicher Todesfälle, weshalb kein ventrikulärer proarrhythmischer Effekt von Ivabradin vermutet wird. Die in der Studie eingesetzten, höher als zugelassenen Dosierungen, konnten diese Ergebnisse nicht vollständig erklären.

In der Gesamtpopulation war die Inzidenz an Bradykardie (symptomatische und asymptomatische) unter Ivabradin signifikant höher als unter Placebo (17,9% vs. 2,1%), wobei mehr als 30% der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wenigstens einmal eine Ruheherzfrequenz von unter 50 bpm erreichten. 7,1% der Patienten erhielten während der Studie Verapamil, Diltiazem oder starke CYP3A4-Inhibitoren.

In der SIGNIFY-Studie wurde bei 5,3% der Patienten, die Ivabradin einnahmen, Vorhofflimmern beobachtet, im Vergleich zu 3,8% in der Placebogruppe. In einer gepoolten Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III mit einer Mindestdauer von 3 Monaten, mit insgesamt mehr als 40000 Patienten, betrug die Inzidenz von Vorhofflimmern 4,86% bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt wurden, im Vergleich zu 4,08% in den Kontrollgruppen; dies entspricht einer hazard ratio von 1,26; 95% CI [1,15-1,39].

Zusätzlich zu den oben dargestellten Empfehlungen möchten wir hervorheben, dass die Produktinformation mit weiteren Informationen aktualisiert wird, einschließlich den Folgenden:

- Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Vorteil in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris aufweist.
- Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern informiert werden. Sie sollten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn solche Anzeichen oder Symptome auftreten.



- Ein Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden bei nur eingeschränkter symptomatischer Verbesserung, und wenn innerhalb von 3 Monaten keine klinisch relevante Verringerung der Herzfrequenz in Ruhe auftritt.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Procoralan dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 15.12.2014



Dieses Dokument wurde amtssigniert.
Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter
<http://www.basg.gv.at/amtssignatur>.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien