



München, 10. Dezember 2014

Information für medizinisches Fachpersonal

Procoralan (Ivabradin) – Neue Kontraindikation und Empfehlungen zur Risikominimierung von kardiovaskulären Ereignissen und schweren Bradykardien

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchten wir Sie über neue Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Ivabradin informieren, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Bradykardien zu verringern.

Zusammenfassung der neuen Empfehlungen:

- Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris sollte eine Ivabradinbehandlung nur begonnen werden, wenn die Ruheherzfrequenz des Patienten größer oder gleich 70 Schläge pro Minute ist.
- Ivabradin sollte abgesetzt werden, wenn die Symptome der Angina pectoris sich nicht innerhalb von 3 Monaten verbessern.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit Verapamil oder Diltiazem ist nun kontraindiziert.
- Vor Behandlungsbeginn oder wenn eine Dosistitration erwogen wird, sollte die Herzfrequenz öfter anhand von wiederholten Messungen, 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 möchten wir an Folgendes erinnern:

- Bei der symptomatischen Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris ist Ivabradin indiziert 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.
- 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 Schlägen pro Minute bleibt. Die Auswirkung einer Dosiserhöhung auf die Herzfrequenz sollte sorgfältig überwacht werden.
- Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg zweimal täglich soll nicht überschritten werden.
- Falls die Herzfrequenz unter der Behandlung unter 50 Schläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient Bradykardie-bezogene Symptome zeigt, muss die Dosis reduziert werden, einschließlich der Berücksichtigung der niedrigsten Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich. Nach einer Dosisreduktion sollte die Herzfrequenz kontrolliert werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion weiterhin unter 50 Schlägen pro Minute bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin bestehen.

Weitere sicherheitsrelevante Informationen

Die obenstehenden Empfehlungen wurden im Anschluss an die Auswertung der Ergebnisse der SIGNIFY-Studie ausgesprochen. An dieser randomisierten, placebokontrollierten Studie nahmen 19.102 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 wenn > 75 Jahre) höher als die empfohlene initiale Dosierung; Ivabradin wurde dann auftitriert bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg zweimal täglich, welche über der empfohlenen Anfangsdosis von 5 mg und maximalen Dosis von 7,5 mg zweimal täglich liegt.

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 vorab festgelegten Subgruppe der Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (CCS-Grad II oder höher, n=12.049) 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 signifikantem Anstieg bei den 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. Diese Ergebnisse ließen sich durch die in der Studie eingesetzte Dosierung, die höher als die empfohlene war, nicht vollständig erklären.

In der Gesamtpopulation war die Inzidenz an Bradykardien (symptomatisch und asymptomatisch) 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 Schlägen pro Minute erreichten. 7,1% der Patienten erhielten während der Studie Verapamil, Diltiazem oder starke CYP 3A4-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 zusammenfassenden Analyse aller doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien der Phasen II und III mit einer Mindestdauer von 3 Monaten, die insgesamt mehr als 40.000 Patienten einschließt, betrug die Inzidenz von Vorhofflimmern 4,86% bei Patienten unter Ivabradin 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 der folgenden:

- Ivabradin ist zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt oder kardiovaskulärer Tod) bei Patienten mit symptomatischer Angina pectoris aufweist.
- Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern informiert werden und darauf hingewiesen werden ihren Arzt aufzusuchen, wenn diese auftreten.
- Ein Absetzen der Behandlung sollte in Betracht gezogen werden bei nur eingeschränkter symptomatischer Verbesserung und keiner klinisch relevanten Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe innerhalb von 3 Monaten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wir möchten Sie daran erinnern, Nebenwirkungen von Procoralan an die Servier Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH, Fax 089 57095-100 zu melden oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, oder per Fax 0228 207 5207.

Weitere Fragen

Für weitere Fragen zu diesem Informationsschreiben steht Ihnen die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung der Servier Deutschland GmbH unter der Telefon-Nr. 089 57095-01 bzw. der Postadresse: Servier Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, 80687 München, gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Oliver Kirst
Geschäftsleiter
Servier Deutschland GmbH



Dr. Arne Sakrauski
Stufenplanbeauftragter
Geschäftsleiter
Servier Forschung und
Pharma-Entwicklung GmbH