

Information für medizinisches Fachpersonal

Potentiell gefährliche Bradykardien im Zusammenhang mit der Anwendung von Procoralan (Wirkstoff Ivabradin)

Erinnerung bezüglich der Anwendungsbedingungen von Procoralan zur Vermeidung potentiell gefährlicher Bradykardien bei der symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Servier Sie über ein neu zu bewertendes Sicherheitsproblem in Verbindung mit Procoralan (Ivabradin) informieren. Vorläufige Ergebnisse der SIGNIFY-Studie haben eine geringe, aber statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Tod und nicht-tödlicher Myokardinfarkt unter Ivabradin im Vergleich zu Placebo in einer vorab festgelegten Patienten-Subgruppe mit symptomatischer Angina pectoris CCS-Grad 2 oder höher gezeigt.

Erste Daten weisen darauf hin, dass die ungünstigen kardiovaskulären Studienergebnisse hauptsächlich mit der Ziel-Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute (bpm) in Zusammenhang stehen könnten; jedoch werden die Daten der SIGNIFY-Studie derzeit weitergehend ausgewertet, um deren Bedeutung für den klinischen Einsatz von Ivabradin genau zu verstehen.

In der Zwischenzeit werden Angehörige der Gesundheitsberufe zur Vermeidung von potentiell gefährlichen Bradykardien an Folgendes erinnert:

Zusammenfassung:

- Erste Daten weisen darauf hin, dass die ungünstigen kardiovaskulären Studienergebnisse, die in der SIGNIFY-Studie beobachtet wurden, hauptsächlich mit der Ziel-Herzfrequenz von unter 60 bpm in Zusammenhang stehen könnten. Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Ruheherzfrequenz zu niedrig wird oder wenn Bradykardie-Symptome fortbestehen.
- Die übliche empfohlene Startdosis von Ivabradin ist 5 mg zweimal täglich. Die Erhaltungsdosis sollte 7,5 mg zweimal täglich nicht überschreiten.
- Wenn die Ruheherzfrequenz dauerhaft absinkt oder wenn der Patient Bradykardie-assoziierte Symptome wahrnimmt, muss die Dosis herabtitriert werden; dies kann auch eine Dosis von 2,5 mg zweimal täglich bedeuten.
- Die Dosis sollte erst nach drei bis vier Wochen Behandlung auf 7,5 mg zweimal täglich erhöht werden, wenn das therapeutische Ansprechen mit 5 mg zweimal täglich unzureichend ist und wenn die 5 mg Dosierung gut vertragen wird. Die Auswirkung einer Dosiserhöhung auf die Herzfrequenz sollte sorgfältig überwacht werden.
- Die gleichzeitige Gabe von Ivabradin mit Herzfrequenz-reduzierenden Calciumkanalblockern wie z.B. Verapamil oder Diltiazem soll vermieden werden.
- Unter einer Behandlung mit Ivabradin sollten die Patienten sorgfältig bezüglich des Auftretens einer zu niedrigen Ruheherzfrequenz bzw. Bradykardie-Symptomen überwacht werden. Die Therapie von Patienten, die derzeit Ivabradin einnehmen, sollte gegebenenfalls überprüft werden.

Zusätzlich seien Angehörige der Gesundheitsberufe an Folgendes erinnert:

- Ivabradin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus.
- Ivabradin ist kein Arzneimittel der ersten Wahl, ist aber 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 Ruheherzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist.

Weitere Informationen bezüglich der vorläufigen Ergebnisse der SIGNIFY-Studie:

An der SIGNIFY-Studie nahmen Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne klinische Herzinsuffizienz teil. Die verwendete Dosis war höher, als die in der Fachinformation von Ivabradin empfohlene Dosierung (Startdosis 7,5 mg 2x tägl. (5 mg 2x tägl. bei Patienten > 75 Jahre) und Erhaltungsdosis bis zu 10 mg 2x tägl.).

In der randomisierten Population (n=19102) beeinflusste Ivabradin den primären zusammengesetzten Endpunkt (PCE) (kardiovaskulärer Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt) nicht signifikant: Hazard ratio 1,08; 95% CI [0,96-1,20]; p=0,197 (jährliche Inzidenzen 3,03% vs. 2,82%). Ähnliche Ergebnisse wurden bezüglich kardiovaskulärer Todesfälle (hazard ratio 1,10; 95% CI [0,94-1,28]; p=0,249; jährliche Inzidenzen 1,49% vs. 1,36%) und nicht-tödlicher Myokardinfarkte (hazard ratio 1,04; 95% CI [0,90-1,21]; p=0,602; jährliche Inzidenzen 1,63% vs. 1,56%) beobachtet. Plötzliche Todesfälle wurden nicht vermehrt gesehen, weshalb kein ventrikulärer proarrhythmischer Effekt von Ivabradin vermutet wird.

In der vorab festgelegten Subgruppe der Patienten mit symptomatischer Angina pectoris (CCS Grad 2 oder höher) (n=12049) wurde ein statistisch signifikanter Anstieg im PCE 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 einem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle (hazard ratio 1,16; 95% CI [0,97-1,40]; p=0,105; jährliche Inzidenzen 1,76% vs. 1,51%) und für nicht-tödliche Myokardinfarkte (hazard ratio 1,18; 95% CI [0,97-1,42]; p=0,092; jährliche Inzidenzen 1,72% vs. 1,47%).

In dieser Studie war die Inzidenz von Bradykardien (symptomatisch und asymptomatisch) unter Ivabradin hoch: 17,9% vs. 2,1% in der Placebo-Gruppe, wobei mehr als 30% der Patienten in der Ivabradin-Gruppe wenigstens einmal eine Ruheherzfrequenz von unter 50 bpm erreichten.

Erste Daten weisen darauf hin, dass die nachteiligen kardiovaskulären Studienergebnisse mit der Zielherzfrequenz von unter 60 bpm in Zusammenhang stehen könnten; jedoch werden die Studiendaten derzeit weitergehend ausgewertet, um deren Bedeutung für den klinischen Einsatz von Ivabradin genau zu verstehen.

Ivabradin ist auch indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Ruheherzfrequenz ≥ 75 bpm, in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die relevanten Vorsichtsmaßnahmen in der Produktinformation bezüglich dieser Indikation berücksichtigen, insbesondere hinsichtlich der Herzfrequenz.

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.

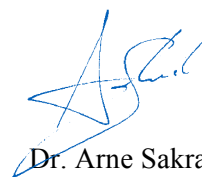
Weitere Fragen

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, Elsenheimer Str. 35, 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