



Landeshauptleute  
Landessanitätsdirektionen  
Österreichische Apothekerkammer  
Österreichische Ärztekammer  
Landesärztekammern  
Anstaltsapotheken d.  
Universitätskliniken

Datum: 07.07.2014  
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz  
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA  
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246  
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

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

**Information des Bundesamtes über wichtige Anwendungsbedingungen von Procoralan zur Vermeidung potentiell gefährlicher Bradykardien bei der symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris**

**Procoralan 5mg Filmtabletten** Zulassungsnummer: EU/1/05/316/001-007  
**Procoralan 7,5mg Filmtabletten** Zulassungsnummer: EU/1/05/316/008-014  
**Corlantor 5mg Filmtabletten** Zulassungsnummer: EU/1/05/317/001-007  
**Corlantor 7,5mg Filmtabletten** Zulassungsnummer: EU/1/05/317/008-014

**Wirksamer Bestandteil:** Ivabradin

**Zulassungsinhaber:** Servier

Ivabradin ist zugelassen für die symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus.

Ivabradin ist keine First-Line-Therapie, 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.



Zusammenfassung:

- Anfängliche Daten weisen darauf hin, dass die nachteiligen 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.

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. Es wurde kein Übermaß an plötzlichen Todesfällen 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 nicht statistisch 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. Anfängliche 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  $\geq 75$  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.

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

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf  
am 7.7.2014



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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5, 1200 Wien