



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. Januar 2015
EMA/35715/2015

Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt Maßnahmen zur Verringerung der Risiken von Herzproblemen bei Einnahme von Corlentor/Procoralan (Ivabradin)

Am 20. November 2014 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Überprüfung zu Corlentor/Procoralan (Ivabradin) ab und gab Empfehlungen heraus, um bei Patienten, die Arzneimittel gegen Angina pectoris einnehmen, das Risiko von Herzproblemen, u. a. Herzinfarkt und Bradykardie (extrem niedrige Herzfrequenz), zu verringern. Corlentor/Procoralan wird zur symptomatischen Behandlung einer Angina (Schmerzen im Brustbereich aufgrund von Störungen des Blutflusses zum Herzen) sowie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz angewendet.

Zur Behandlung einer Angina sollte die Einnahme von Corlentor/Procoralan nur dann eingeleitet werden, wenn die Herzfrequenz des Patienten in Ruhe mindestens 70 Schläge pro Minute (*beats per minute*, bpm) beträgt. Da Corlentor/Procoralan weder das Herzinfarktrisiko noch die Zahl der kardiovaskulär bedingten (auf Herzproblemen beruhenden) Todesfälle senkte und damit diesbezüglich keinen Nutzen zeigte, sollte das Arzneimittel nur zur Linderung der Angina-Symptome angewendet werden. Ärzte sollten die Behandlung absetzen, wenn sich die Symptome der Angina pectoris nicht nach drei Monaten bessern oder nur eine eingeschränkte Besserung eintritt.

Weiterhin wird empfohlen, dass Ärzte Corlentor/Procoralan nicht gleichzeitig mit den die Herzfrequenz senkenden Arzneimitteln Verapamil oder Diltiazem verschreiben dürfen und ihre Patienten auf Vorhofflimmern (unregelmäßige, schnelle Kontraktionen der oberen Herzkammern) überwachen sollten. Falls Vorhofflimmern während der Behandlung auftritt, sollten Nutzen und Risiken einer weiteren Behandlung mit Corlentor/Procoralan sorgfältig abgewogen werden.

Diese Empfehlungen basieren auf der von der EMA durchgeführten Überprüfung der abschließenden Ergebnisse der SIGNIFY-Studie¹, wonach sich in einer Subgruppe von Patienten mit symptomatischer Angina ein kleiner, aber signifikanter Anstieg im kombinierten Risiko eines kardiovaskulär bedingten Todes oder eines nicht tödlichen Herzinfarkts bei Corlentor/Procoralan im Vergleich zum Placebo gezeigt hatte (jährliche Inzidenzraten von 3,4 % bzw. 2,9 %). Die Daten wiesen auch auf ein erhöhtes Bradykardie-Risiko bei Einnahme von Corlentor/Procoralan im Vergleich zum Placebo hin (17,9 % bzw. 2,1 %).

¹ K. Fox, I. Ford, P. G. Steg et al., Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure [Ivabradin bei stabiler koronarer Herzkrankheit ohne klinische Herzinsuffizienz]. N Engl J Med 2014; 371: 1091-9. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406430> (Zugriff zuletzt am 14.11.2014).



In ihrer Evaluierung beurteilte die EMA auch zusätzliche Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Corlentor/Procoralan, die zeigten, dass das Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten, die Corlentor/Procoralan einnahmen, gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war (4,9 % bzw. 4,1 %). In der SIGNIFY-Studie wurde Vorhofflimmern bei 5,3 % der Patienten, die Corlentor/Procoralan einnahmen, beobachtet, verglichen mit 3,8 % in der Placebogruppe.

In der SIGNIFY-Studie wurde die Behandlung der Patienten mit Corlentor/Procoralan mit einer über der Empfehlung liegenden Dosis eingeleitet und auf bis zu 10 mg zweimal täglich erhöht; die Dosis lag damit über der derzeit zugelassenen maximalen Tagesdosis von 7,5 mg zweimal täglich. Die EMA war der Ansicht, dass die in der Studie verwendete höhere Dosis die Befunde nicht vollständig erklären konnten. Allerdings wiederholte die Agentur, dass die Anfangsdosis bei Angina nicht über 5 mg zweimal täglich liegen und die Höchstdosis 7,5 mg zweimal täglich nicht überschreiten sollte.

Die Überprüfung von Corlentor/Procoralan erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA. Die Empfehlungen des PRAC wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel der Agentur (CHMP) bestätigt.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt; am 15. Januar 2015 erging eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung der Europäischen Kommission.

Informationen für Patienten

- Corlentor/Procoralan ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Symptome von Angina pectoris (Schmerzen im Brustraum aufgrund von Störungen des Blutflusses zum Herzen) sowie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz. Da bei Patienten, die zur Behandlung ihrer Angina-Symptome Corlentor/Procoralan einnehmen, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzproblemen wie Herzinfarkt besteht, wurden Empfehlungen ausgesprochen, um dieses Risiko zu verringern und um sicherzustellen, dass der Nutzen weiterhin die Risiken überwiegt.
- Ihr Arzt wird nur dann eine Behandlung mit Corlentor/Procoralan einleiten, wenn Ihre Herzfrequenz in Ruhe mindestens 70 Schläge pro Minute (*beats per minute*, bpm) beträgt. Ihr Arzt wird Ihre Herzfrequenz regelmäßig messen, insbesondere vor Behandlungsbeginn und bei jeder Dosisanpassung.
- Ihr Arzt wird die Behandlung mit Corlentor/Procoralan mit einer Dosis von bis zu 5 mg zweimal täglich einleiten und gegebenenfalls auf höchstens 7,5 mg zweimal täglich erhöhen.
- Ihr Arzt wird die Behandlung mit Corlentor/Procoralan abbrechen, wenn sich Ihre Angina-Symptome (wie z. B. Kurzatmigkeit) nicht innerhalb von drei Monaten bessern oder die Besserung nur begrenzt ist.
- Corlentor/Procoralan darf nicht gemeinsam mit den Arzneimitteln Verapamil oder Diltiazem, die die Herzfrequenz senken, eingenommen werden.
- Da Corlentor/Procoralan unregelmäßige, rasche Kontraktionen der oberen Herzkammern (sogenanntes Vorhofflimmern) verursachen kann, wird Ihr Arzt Ihre Herzfunktionen regelmäßig überwachen und die Behandlung überdenken, falls bei Ihnen Vorhofflimmern auftreten sollte.
- Falls Sie Fragen oder Bedenken haben, sollten Sie Ihren Arzt oder anderes medizinisches Fachpersonal zu Rate ziehen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Medizinisches Fachpersonal sollte die folgenden Empfehlungen befolgen:

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Corlentor/Procoralan ist hinsichtlich der zugelassenen Indikationen nach wie vor positiv. Da sich in der SIGNIFY-Studie bei Patienten mit symptomatischer Angina ein kleiner, aber signifikanter Anstieg in dem kombinierten Risiko von kardiovaskulär bedingtem Tod, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz gezeigt hatte, wurden Empfehlungen zur Verringerung dieses Risikos ausgesprochen.
- Die in der SIGNIFY-Studie erhobenen Daten zeigten keinen Nutzen von Corlentor/Procoralan auf die kardiovaskulären Ergebnisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne klinische Herzinsuffizienz. Die Anwendung des Arzneimittels ist nur für die symptomatische Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina pectoris von Nutzen, die nicht mit Betablockern oder, falls ihre Krankheit nicht mit diesen allein kontrolliert werden kann, nicht in Kombination mit Betablockern behandelt werden können.
- Die symptomatische Behandlung von Patienten mit chronischer stabiler Angina sollte nur dann mit Corlentor/Procoralan eingeleitet werden, wenn die Ruheherzfrequenz des Patienten mindestens 70 Schläge pro Minute (bpm) beträgt.
- Die Anfangsdosis von Corlentor/Procoralan sollte nicht 5 mg zweimal täglich und die Erhaltungsdosis nicht 7,5 mg Corlentor/Procoralan zweimal täglich überschreiten.
- Die Behandlung mit Corlentor/Procoralan sollte abgebrochen werden, wenn sich die Angina-Symptome nicht innerhalb von drei Monaten bessern. Weiterhin sollte ein Abbruch in Betracht gezogen werden, wenn die Verbesserungen nur begrenzt sind und innerhalb von drei Monaten keine klinisch relevante Verlangsamung der Ruheherzfrequenz erreicht wird.
- Die gleichzeitige Anwendung von Corlentor/Procoralan und Verapamil oder Diltiazem ist nun kontraindiziert.
- Vor Einleitung der Behandlung oder bei Inbetrachtziehung einer Titration sollten bei der Ermittlung der Herzfrequenz Serienmessungen der Herzfrequenz, ein EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung in Erwägung gezogen werden.
- Da das Risiko für Vorhofflimmern bei Patienten, die mit Corlentor/Procoralan behandelt werden, erhöht ist, wird eine kontinuierliche Überwachung dieser Patienten hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern empfohlen. Falls Vorhofflimmern während der Behandlung auftritt, sollten Nutzen und Risiken der weiteren Behandlung mit Corlentor/Procoralan sorgfältig abgewogen werden.
- Falls während der Behandlung die Herzfrequenz unter 50 bpm in Ruhe abfällt oder der Patient Symptome einer Bradykardie zeigt, muss die Dosis verringert werden (die niedrigste Dosis beträgt 2,5 mg zweimal täglich). Falls die Herzfrequenz trotz Dosisverringering unter 50 bpm bleibt oder die Bradykardie-Symptome andauern, muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Das medizinische Fachpersonal wurde schriftlich über diese neuen Empfehlungen informiert und die Produktinformationen für Corlentor/Procoralan entsprechend aktualisiert.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Corlantor und Procoralan sind zwei identische Arzneimittel, die den Wirkstoff Ivabradin enthalten. Corlantor/Procoralan wird zur Behandlung der Symptome einer langfristig stabilen Angina (Schmerzen im Brustbereich aufgrund von Störungen des Blutflusses zum Herzen) bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit (KHK; Herzerkrankung, verursacht durch einen Verschluss der Blutgefäße, die den Herzmuskel mit Blut versorgen), die einen normalen Herzrhythmus aufweisen, angewendet. Corlantor/Procoralan wird auch angewendet bei Patienten mit dauerhafter Herzinsuffizienz (wenn die Pumpleistung des Herzens nicht ausreicht, den Rest des Körpers mit genügend Blut zu versorgen).

Corlantor/Procoralan ist als Tabletten erhältlich. Es senkt die Herzfrequenz und verringert so die Herzbelastung, verlangsamt das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz und lindert bzw. verhindert Angina-Symptome.

Am 25. Oktober 2005 wurde eine EU-weite Genehmigung für das Inverkehrbringen von Corlantor/Procoralan erteilt.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Procoralan/Corlantor wurde am 8. Mai 2014 auf Ersuchen der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Die Überprüfung der Daten erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden dann an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet, der für Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt; am 15. Januar 2015 erging eine endgültige EU-weit rechtlich bindende Entscheidung der Europäischen Kommission.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu