



## Ivabradin

Ivabradin hemmt den Schrittmacherstrom ( $I_f$ ) im Sinusknoten des Herzens.  $I_f$  wird über hyperpolarisations-aktivierte, von zyklischen Nukleotiden abhängige Ionenkanäle, die sogenannten „Funny Channels“, reguliert. Die  $I_f$ -Hemmung führt zur Verlangsamung der diastolischen Depolarisation des Sinusknotens und nachfolgend zu einer Reduktion der belastungsabhängigen Herzfrequenz um 5–10 Schläge pro Minute. Hierdurch wird eine Verringerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht.

### Koronare Herzkrankheit

In der Zulassungsstudie an Patienten mit stabiler Koronarer Herzkrankheit (KHK) zeigte Ivabradin in der Gesamtpopulation weder bei dem kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz) noch bei den sekundären Endpunkten einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo. Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina pectoris können Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten oder Nitrate eingesetzt werden. Mittel der Wahl sind Betarezeptorenblocker. Ivabradin kann bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei Komorbiditäten, die eine Anwendung von Betarezeptorenblockern verbieten (z. B. allergisches Asthma bronchiale), eine Alternative sein.

### Herzinsuffizienz

In der Zulassungsstudie an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HF), reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung und Ruheherzfrequenzen  $> 70/\text{min}$  zeigte Ivabradin eine Risikoreduktion im primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die als sekundärer Endpunkt erfasste Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst.

Zugelassen wurde Ivabradin nur für Patienten mit einer Herzfrequenz  $\geq 75/\text{min}$ . In dieser Subgruppe zeigte sich unter Ivabradin eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Diese Beobachtung ist aber Ergebnis einer Post-hoc-Analyse einer nicht prädefinierten Subgruppe und daher allenfalls hypothesenbildend.

Mittel der Wahl bei der Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz ist die Kombination eines ACE-Hemmers (bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern alternativ  $AT_1$ -Antagonisten) mit einem Betarezeptorenblocker und stadienabhängig die Gabe von Aldosteronrezeptorblockern. Mit dem Ziel einer Senkung der HF-Hospitalisierungsrate sollte Ivabradin nur bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\leq 35\%$  eingesetzt werden, wenn die Herzfrequenz trotz Betarezeptorblockade bei  $\geq 75/\text{min}$  liegt oder wenn Betarezeptorenblocker nicht vertragen werden.

Neben den unten aufgezählten Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bei der Verordnung von Ivabradin die hohen Kosten zu beachten.

## Indikation

### 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 Betarezeptorenblocker, oder bei denen Betarezeptorenblocker kontraindiziert sind, oder
- in Kombination mit Betarezeptorenblockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betarezeptorenblockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz  $> 60$  Schläge pro Minute ist.

### 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  $\geq 75$  Schläge pro Minute, in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betarezeptorenblocker oder wenn Betarezeptorenblocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt.

## Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

### Koronare Herzkrankheit (1–4)

- Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen stehen Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten und Nitrate zur Verfügung.
- Betarezeptorenblocker sind Mittel der ersten Wahl, da für sie – im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen – neben der günstigen Beeinflussung von pektanginösen Beschwerden und Belastungstoleranz auch eine sekundärpräventive Wirksamkeit nachgewiesen ist. Sie senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Hemmung der Katecholaminwirkung auf Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck.
- Alle Patienten nach Myokardinfarkt mit Linksherzinsuffizienz sollen aufgrund der nachgewiesenen Senkung von Morbidität und Sterblichkeit mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern sollten  $AT_1$ -Antagonisten eingesetzt werden.
- Kalziumantagonisten sind Mittel der 2. Wahl zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris.
- Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten über ein schnell wirkendes Glyceroltrinitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen.
- Eine Prognoseverbesserung bei Patienten mit KHK ist weder für Ivabradin noch für das in einer früheren Ausgabe von Wirkstoff Aktuell besprochene Ranolazin nachgewiesen – weder als Alternative zu den etablierten Wirkstoffen noch als Ergänzungstherapie.
- Ivabradin kann bei Unverträglichkeit von Betarezeptorenblockern oder bei Komorbiditäten, die eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern verbieten, als Reservemittel zur Behandlung der Angina pectoris eingesetzt werden.

### Chronische systolische Herzinsuffizienz (5–9)

- Jede systolische Myokardinsuffizienz stellt unabhängig von den subjektiven Beschwerden und dem NYHA-Stadium eine pharmakotherapeutische Behandlungsindikation dar.
- Bei Patienten mit systolischer Myokardinsuffizienz ist die Kombination von ACE-Hemmern und Betarezeptorenblockern zur Senkung der Hospitalisierungsrate und des Risikos eines vorzeitigen Todes indiziert.
- Die zusätzliche Gabe eines Aldosteronrezeptorantagonisten wird bei allen Patienten mit persistierenden Symptomen (NYHA-Klasse II–IV) und einer EF  $\leq 35\%$  zur Senkung der Hospitalisierungsrate und des Risikos eines vorzeitigen Todes empfohlen.
- Die Gabe von Digoxin oder Digitoxin kann bei symptomatischen Patienten mit einer LVEF  $\leq 45\%$  zur Senkung der Hospitalisierungsrate in Erwägung gezogen werden. Die potentiell erheblichen Nebenwirkungen und die enge therapeutische Breite sind zu beachten. Deshalb sollen grundsätzlich nur niedrige Dosierungen verordnet werden.
- Ivabradin sollte nur in folgenden Fällen zur Senkung der HF-Hospitalisierungsrate eingesetzt werden:
  - bei Patienten mit Sinusrhythmus, einer EF  $\leq 35\%$  und einer Herzfrequenz  $\geq 75/\text{min}$  trotz adäquater Betarezeptorenblocker-Therapie
  - bei Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation von Betarezeptorenblockern
- Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern (z. B. Husten) oder Aldosteronrezeptorantagonisten können  $AT_1$ -Antagonisten eine Alternative sein.

## Wirkungsweise (3;9;10)

Ivabradin hemmt selektiv und spezifisch den Ionenstrom im „Funny Channel“ ( $I_f$ -Inhibitor) im Sinusknoten des Herzens. Dies führt zur Verlangsamung der diastolischen Depolarisation des Sinusknotens mit konsekutiver Reduktion der Herzfrequenz um 5–10 Schläge pro Minute unter Belastung. Durch die Senkung der Herzfrequenz wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt.

Ivabradin wird schnell und fast vollständig nach oraler Einnahme resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel ist bei nüchternem Zustand nach ca. einer Stunde erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtabletten liegt aufgrund des First-Pass-Effekts im Darm und in der Leber bei ca. 40 %. Ivabradin wird weitgehend in der Leber und im Darm durch Oxidation über das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) me-

tabolisiert. Die Elimination der Metaboliten erfolgt über Faeces und Urin.

Ivabradin kann auch Effekte auf den Netzhautstrom  $I_h$  haben, welcher dem  $I_f$ -Strom des Sinusknotens stark ähnelt.  $I_h$  ist an der temporären Auflösung des visuellen Systems beteiligt, indem die Antwort der Netzhaut auf helle Lichtreize verkürzt wird. Unter Trigger-Bedingungen (z. B. schnelle Lichtstärkenänderungen) ist die partielle Hemmung des  $I_h$ -Kanals durch Ivabradin Ursache der lichtbedingten Symptome, die gelegentlich von Patienten berichtet werden. Diese werden von Patienten als vorübergehend verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben.

## Wirksamkeit (3;4;7;9;10)

### Koronare Herzkrankheit

In einer randomisierten, doppelblinden Studie (BEAUTIFUL) wurden 10.917 Patienten im mittleren Alter von 65,2 Jahren, einer mindestens über 3 Monate stabilen KHK und einer eingeschränkten LVEF (< 40 %) untersucht. Die Patienten erhielten täglich 2 x 5 mg bis 2 x 7,5 mg Ivabradin

oder Placebo. Die Basisbehandlung wurde fortgeführt. In der Gesamtpopulation konnte bei keinem der Endpunkte ein signifikanter Vorteil von Ivabradin gegenüber Placebo gezeigt werden.

|   | Ivabradin<br>n = 5479 | Placebo<br>n = 5438 | HR* (95 % CI**)  | p-Wert |
|---|-----------------------|---------------------|------------------|--------|
| <i>Primärer kombinierter Endpunkt:</i>  |                       |                     |                  |        |
| kardiovaskulärer Tod, Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt oder Verschlechterung der Herzinsuffizienz | 844 (15,4 %)          | 832 (15,3 %)        | 1,00 (0,91–1,10) | 0,94   |
| <i>Sekundäre Endpunkte:</i>   |                       |                     |                  |        |
| Gesamtmortalität  | 572 (10,4 %)          | 547 (10,1 %)        | 1,04 (0,92–1,16) | 0,55   |
| kardiovaskulärer Tod  | 469 (8,6 %)           | 435 (8,0 %)         | 1,07 (0,94–1,22) | 0,32   |
| Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz  | 426 (7,8 %)           | 427 (7,9 %)         | 0,99 (0,86–1,13) | 0,85   |
| Krankenhausaufnahme wegen Myokardinfarkt  | 199 (3,6 %)           | 226 (4,2 %)         | 0,87 (0,72–1,06) | 0,16   |
| koronare Revaskularisation  | 155 (2,8 %)           | 186 (3,4 %)         | 0,83 (0,67–1,02) | 0,078  |

\*Hazard Ratio, \*\*Konfidenzintervall

### Chronische Herzinsuffizienz

In einer randomisierten, doppelblinden Studie (SHIFT) wurden 6505 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (≥ 4 Wochen) der NYHA-Klasse II–IV, mit reduzierter LVEF (≤ 35 %) und einer Ruhedfrequenz von ≥ 70 Schläge pro Minute untersucht. Die Patienten erhielten randomi-

siert zweimal täglich 7,5 mg Ivabradin oder Placebo. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkts (kardiovaskuläre Mortalität oder Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz) um 4,2 %.

|   | Ivabradin<br>n = 3241 | Placebo<br>n = 3264 | HR* (95 % CI**)  | p-Wert   |
|---|-----------------------|---------------------|------------------|----------|
| <i>Primärer kombinierter Endpunkt:</i>  |                       |                     |                  |          |
| kardiovaskulärer Tod, Krankenhausaufnahme wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz | 793 (24,47 %)         | 937 (28,71 %)       | 0,82 (0,75–0,90) | < 0,0001 |
| <i>Sekundäre Endpunkte:</i>   |                       |                     |                  |          |
| Gesamtmortalität  | 503 (15,52 %)         | 552 (16,91 %)       | 0,90 (0,80–1,02) | 0,092    |
| Tod aufgrund von Herzinsuffizienz   | 113 (3,49 %)          | 151 (4,63 %)        | 0,74 (0,58–0,94) | 0,014    |
| Krankenhausaufnahme aus jeglichen Gründen   | 1231 (37,98 %)        | 1356 (41,54 %)      | 0,89 (0,82–0,96) | 0,003    |
| Krankenhausaufnahme aus kardiovaskulären Gründen                                      | 977 (30,15 %)         | 1122 (34,38 %)      | 0,85 (0,78–0,92) | 0,0002   |

\*Hazard Ratio, \*\*Konfidenzintervall

## Kosten

| Wirkstoff                             | Präparat  | DDD-Angaben <sup>1</sup><br>[mg] | Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup> | Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup> |
|---------------------------------------|---|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Ivabradin                             | Procoralan®<br>5 mg, 7,5 mg Filmtabletten                                 | 10                               | 10 – 15                     | 797,26 <sup>4</sup>              |
| Ranolazin                             | Ranexa®<br>375 mg, 750 mg<br>Retardtabletten                              | 1500                             | 750 – 1500                  | 812,42 <sup>5</sup>              |
| <b>Betarezeptorenblocker</b>          |   |                                  |                             |                                  |
| Bisoprololhemifumarat                 | Generikum,<br>5 mg, 10 mg Tabletten                                       | 10                               | 5                           | 42,81                            |
|                                       |   |                                  | 10                          | 49,28                            |
|                                       |   |                                  | 20                          | 98,55                            |
| Metoprololsuccinat                    | Generikum,<br>23,75 mg, 190 mg<br>Retardtabletten                         | 150 <sup>6</sup>                 | 23,75 – 190                 | 39,42 – 59,60                    |
| Metoprololtartrat                     | Generikum,<br>50 mg <sup>7</sup> , 200 mg Retardtabletten                 | 150 <sup>6</sup>                 | 50 – 200                    | 52,27 – 57,01                    |
| <b>Kalziumantagonisten</b>            |   |                                  |                             |                                  |
| Amlodipin                             | Generikum,<br>5 mg, 10 mg Tabletten                                       | 5                                | 5 – 10                      | 37,85 – 38,80                    |
| Verapamil                             | Generikum,<br>40 mg Filmtabletten,<br>240 mg Retardtabletten <sup>8</sup> | 240                              | 120 – 480                   | 125,05 – 179,58                  |
| <b>Isosorbiddinitrat</b>              |   |                                  |                             |                                  |
| Isosorbiddinitrat                     | Generikum,<br>40 mg, 80 mg Retardkapseln <sup>9</sup>                     | 60                               | 40 – 160                    | 52,09 – 130,96                   |
| <b>ACE-Hemmer</b>                     |   |                                  |                             |                                  |
| Enalaprilmaleat                       | Generikum,<br>2,5 mg, 20 mg Tabletten                                     | 10 <sup>10</sup>                 | 2,5 – 40                    | 38,29 – 76,07                    |
| Lisinopril                            | Generikum,<br>2,5 mg, 5 mg, 30 mg Tabletten                               | 10                               | 2,5 – 35                    | 38,29 – 98,08                    |
| Ramipril                              | Generikum,<br>2,5 mg, 10 mg Tabletten                                     | 2,5                              | 1,25 – 10                   | 19,49 – 44,86                    |
| <b>AT<sub>1</sub>-Antagonisten</b>    |   |                                  |                             |                                  |
| Candesartancilexetil                  | Generikum,<br>4 mg, 32 mg Tabletten                                       | 8 <sup>11</sup>                  | 4 – 32                      | 50,02 – 91,47                    |
| <b>Aldosteronrezeptorantagonisten</b> |   |                                  |                             |                                  |
| Eplerenon                             | Inspra®<br>25 mg, 50 mg Filmtabletten                                     | 50                               | 25 – 50                     | 25 mg: 922,72                    |
|                                       |   |                                  |                             | 50 mg: 901,18                    |
| Spironolacton <sup>12</sup>           | Generikum,<br>25 mg Tabletten   | 75                               | 25 <sup>13</sup>            | 52,60                            |
| <b>Diuretika</b>                      |   |                                  |                             |                                  |
| Torasemid                             | Generikum,<br>5 mg, 20 mg Tabletten                                       | 15                               | 5 – 20                      | 45,22 – 60,37                    |
| Furosemid                             | Generikum,<br>40 mg, 80 mg Tabletten                                      | 40                               | 40 – 160                    | 43,07 – 108,70                   |
| Hydrochlorothiazid                    | Generikum,<br>25 mg, 50 mg Tabletten                                      | 25                               | 25 – 100                    | 51,21 – 121,91                   |
| Chlortalidon                          | Hygroton<br>25 mg, 50 mg Tabletten  | 25                               | 25 – 200                    | 53,76 – 238,86                   |

| Wirkstoff            | Präparat   | DDD-Angaben <sup>1</sup><br>[mg] | Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup> | Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup> |
|----------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Herzglykoside</b> |  |                                  |                             |                                  |
| Digitoxin            | Digimerck® pico 0,05 mg                            | 0,1                              | 0,05                        | 44,75                            |
|                      | Digimerck® 0,1 mg <sup>14</sup>                    |                                  |                             | 25,44                            |
|                      | Generikum, 0,07 mg                                 |                                  | 0,07                        | 47,56                            |
|                      | Digimerck® 0,1 mg <sup>14</sup><br>Tabletten       |                                  | 0,1                         | 50,88                            |
| Digoxin              | Generikum 0,125 mg<br>Lanacor® / Generikum 0,25 mg | 0,25                             | 0,125                       | 48,22                            |
|                      | Lanacor® / Generikum 0,25 mg                       |                                  | 0,25                        | 26,61                            |
|                      | Generikum 0,125 mg<br>Tabletten                    |                                  | 0,375                       | 53,22<br>144,65                  |
| Metildigoxin         | Lanitop® mite 0,05 mg <sup>15</sup>                | 0,2                              | 0,05                        | 45,00                            |
|                      | Lanitop® 0,1 mg <sup>15</sup>                      |                                  |                             | 25,77                            |
|                      | Lanitop® E 0,15 mg <sup>15</sup>                   |                                  | 0,15                        | 69,52                            |
|                      | Lanitop® E 0,15 mg <sup>15</sup><br>Tabletten      |                                  | 0,3                         | 139,05                           |
| β-Acetyldigoxin      | Generikum,<br>0,2 mg Tabletten                     | 0,5                              | 0,2 – 0,3                   | 41,61 – 62,41                    |

Stand Lauertaxe: 01.11.2013

<sup>1</sup>nach (11) für orale Darreichungsform; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>die Kosten für die berechneten Wirkstärken 10 mg und 15 mg sind gleich; <sup>5</sup>die Kosten für die berechneten Wirkstärken 375 mg und 750 mg sind gleich; <sup>6</sup>Metoprolol; <sup>7</sup>50 mg Wirkstärke auch in nicht-retardierter Form vorhanden; <sup>8</sup>Wirkstärke 240 mg nur in retardierter Form vorhanden; <sup>9</sup>nicht-retardierte Tabletten auch in den Wirkstärken 10, 20 und 40 mg vorhanden; <sup>10</sup>Enalapril; <sup>11</sup>Candesartan; <sup>12</sup>der deutlich preisgünstigere Aldosteronantagonist Spironolacton ist in Deutschland für Patienten mit sekundärem Hyperaldosteronismus, jedoch nicht – wie in den USA – für die Herzinsuffizienz zugelassen. Spironolacton wird in der aktuellen ESC-Guideline zur Therapie der Herzinsuffizienz empfohlen; <sup>13</sup>nach (6); <sup>14</sup>kostengünstiger Import, teureres Generikum vorhanden; <sup>15</sup>bezogen auf Metildigoxin Propan-2-on.

Weitere Angaben zu Dosierungen und Indikationen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Die Kostendarstellung zeigt nur anhand eines Vertreters bzw. etablierter Arzneimittel der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;9;10)\*

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Ruheherzfrequenz < 60/min vor Behandlung
- kardiogener Schock
- akuter Myokardinfarkt
- schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg)
- schwere Leberinsuffizienz
- Sick-Sinus-Syndrom
- sinuatrialer Block
- instabile oder akute Herzinsuffizienz
- Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt)
- instabile Angina pectoris
- AV-Block 3. Grades

- Anwendung von starken Cytochrom-P450-3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon
- Schwangerschaft, Stillzeit

### □ Interaktionen

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

- QT-verlängernde Arzneimittel
  - kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z. B. Chinidin, Disopyramid, Bepridil, Sotalol, Ibutilid, Amiodaron)
  - nicht kardiovaskuläre QT-verlängernde Arzneimittel (z. B. Pimozid, Ziprasidon, Serindol, Mefloquin, Halofantrin, Pentamidin, Cisaprid, intravenös applizierbares Erythromycin)

\* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazide und Schleifendiuretika): Eine Hypokaliämie kann das Risiko für Arrhythmien erhöhen. Da Ivabradin eine Bradykardie verursachen kann, ist die daraus resultierende Kombination von Hypokaliämie und Bradykardie ein prädisponierender Faktor für das Auftreten von schweren Arrhythmien, insbesondere bei Patienten mit langem QT-Syndrom, unabhängig davon ob dieses erblich bedingt oder arzneimittelinduziert ist.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

- mäßig starke CYP3A4-Hemmer
  - Spezifische Interaktionsstudien bei gesunden Freiwilligen und Patienten haben gezeigt, dass die Kombination von Ivabradin mit den herzfrequenzsenkenden Wirkstoffen Diltiazem oder Verapamil zu einer Erhöhung der Ivabradin-Exposition und einer zusätzlichen Herzfrequenzsenkung um 5 Schläge pro Minute führte. Die gleichzeitige Einnahme von Ivabradin mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- mäßig starke CYP3A4-Hemmer
  - Die gleichzeitige Einnahme von Ivabradin mit anderen mäßig starken CYP3A4-Hemmern (z. B. Fluconazol) kann bei einer Anfangsdosierung von 2,5 mg zweimal täglich und einer Ruheherzfrequenz von über 60 Schlägen pro Minute unter Überwachung der Herzfrequenz in Betracht gezogen werden.
- Grapefruitsaft
  - Bei gleichzeitiger Einnahme mit Grapefruitsaft wurde die Ivabradin-Exposition um das Zweifache erhöht. Daher sollte der Genuss von Grapefruitsaft während der Behandlung mit Ivabradin eingeschränkt werden.
- CYP3A4-Induktoren
  - CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate, Phenytoin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) können die Ivabradin-Exposition und -Wirksamkeit herabsetzen. Die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-induzierenden Arzneimitteln kann möglicherweise eine Anpassung der Ivabradin-Dosis erforderlich machen. Die Kombination von Ivabradin 10 mg zweimal täglich mit Johanniskraut bewirkte eine Reduktion der Ivabradin-AUC (area under the curve) um die Hälfte. Die Einnahme von Johanniskraut sollte während der Behandlung mit Ivabradin eingeschränkt werden.

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Ivabradin beeinflusst die retinale Funktion. Derzeit gibt es keinen Nachweis eines toxischen Effektes von Ivabradin auf die Retina, aber Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Ivabradin über ein Jahr hinaus auf die retinale Funktion sind gegenwärtig nicht bekannt. Ein Therapieabbruch sollte erwogen werden, falls eine unerwartete Verschlechterung der visuellen Funktion auftritt. Bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht.
- Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen.
- Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit AV-Block 2. Grades.
- Ivabradin darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Ruhe haben.
- Die gleichzeitige Anwendung von Ivabradin mit herzfrequenzsenkenden Kalziumantagonisten wie Verapamil oder Diltiazem wird nicht empfohlen.
- Eine Herzinsuffizienz muss stabil sein, bevor eine Behandlung mit Ivabradin in Betracht gezogen werden kann. Ivabradin sollte bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV nur mit Vorsicht unter gut kontrollierten Bedingungen angewendet werden.
- Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen.
- Die Anwendung von Ivabradin bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder solchen, die mit QT-verlängernden Arzneimitteln behandelt werden, sollte vermieden werden. Eine Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin kann eine QT-Verlängerung verstärken, was schwere Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes, zur Folge haben kann.
- Die größere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber QT-Zeit verlängernden Pharmaka sollte berücksichtigt werden (12).

## Nebenwirkungen

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| sehr häufig (≥ 1/10)                | lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene)   |
| häufig (≥ 1/100, < 1/10)            | Kopfschmerz, im Allgemeinen während des ersten Behandlungsmonats<br>Schwindel (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie), ver-<br>schwommenes Sehen, Bradykardie, unkontrollierter Blutdruck  |
| gelegentlich<br>(≥ 1/1000, < 1/100) | Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope (möglicherweise im Zusammenhang<br>mit Bradykardie), Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen,<br>Hypotonie (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie), Dyspnoe,<br>Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe,<br>Asthenie (möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie), Erschöpfung<br>(möglicherweise im Zusammenhang mit Bradykardie), erhöhte Kreatininwerte<br>im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG |
| selten<br>(≥ 1/10.000, < 1/1000)    | Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein (möglicherweise im Zusammenhang<br>mit Bradykardie)  |
| sehr selten (< 1/10.000)            | Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom  |

## Hinweise zu besonderen Patientengruppen

|  |   |
|--|---|
| Ältere Patienten                                   | Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte eine geringere Anfangsdosis<br>vor einer schrittweisen Erhöhung in Betracht gezogen werden (zweimal täglich<br>2,5 mg, d. h. zweimal täglich eine halbe 5 mg Tablette).   |
| Kinder und<br>Jugendliche                          | Keine Zulassung für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.   |
| Patienten mit<br>eingeschränkter<br>Nierenfunktion | Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und<br>einer Kreatinin-Clearance über 15 ml/min ist nicht erforderlich.<br><br>Es liegen keine Daten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter<br>15 ml/min vor. Ivabradin sollte daher bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht<br>angewendet werden.  |
| Patienten mit<br>eingeschränkter<br>Leberfunktion  | Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist nicht<br>erforderlich. Vorsicht ist geboten, wenn Ivabradin von Patienten mit mäßiger<br>Leberfunktionsstörung eingenommen wird.<br><br>Ivabradin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung,<br>da keine Daten für diese Patientengruppe vorliegen und mit einem starken<br>Anstieg des Wirkstoffspiegels zu rechnen ist. |
| Anwendung bei<br>Schwangeren und<br>Stillenden     | Kontraindiziert.  |

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al.: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
2. Scottish Medicines Consortium: Advice Ivabradine (Procoralan®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine\\_Procolalan\\_319\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ivabradine_Procolalan_319_06.pdf). Date Advice Published: 08.09.2006. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2013.
3. EMA: Procoralan®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000597/WC500043587.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000597/WC500043587.pdf). Stand: 04. November 2005. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2013.
4. Fox K, Ford I, Steg PG et al.: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-816.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie: Pocket-Leitlinien: Herzinsuffizienz Update 2012: [http://leitlinien.dgk.org/files/2013\\_Pocket-Leitlinien\\_Herzinsuffizienz\\_Update\\_2012\\_Internet.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2013_Pocket-Leitlinien_Herzinsuffizienz_Update_2012_Internet.pdf). Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2013.
7. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al.: Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885.
8. Scottish Medicines Consortium: Advice Ivabradine (Procoralan®): [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine\\_Procoralan.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ivabradine_Procoralan.pdf). Date Advice Published: 07.09.2012. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2013.
9. EMA: Procoralan®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000597/WC500124542.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000597/WC500124542.pdf). Stand: 16. März 2012. Zuletzt geprüft: 22. Oktober 2013.
10. Servier Deutschland GmbH: Fachinformation "Procoralan®". Stand: Oktober 2012.
11. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. Berlin: DIMDI, 2013.
12. Regitz-Zagrosek V, Schubert C, Krüger S: [Sex differences in cardiovascular drug targeting]. *Internist (Berl)* 2008; 49: 1383-1390.