



Experten-Statements

zur Diagnose und Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz gemäß ESC Guidelines 2012 unter besonderer Berücksichtigung der medikamentösen Therapie

Herausgegeben von der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)

60–70% der Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) verstarben vor der Einführung moderner Therapien innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung. Die erforderlichen Spitalweisungen aufgrund der progredienten HI-Symptomatik führten in zahlreichen Ländern zu einer epidemischen Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Die Einführung effektiver medikamentöser Therapien hat seit den 1990er Jahren zu einer deutlichen Verbesserung des Behandlungserfolgs bei Herzinsuffizienz geführt. In den letzten Jahren wurden eine relative Reduktion der HI-bedingten Hospitalisierungen um 30–50% sowie eine signifikante Senkung der Mortalität erreicht [Stewart et al., 2001; 2010; Jhund et al., 2009].

Aufgrund neuer klinischer Erkenntnisse hat die **European Society of Cardiology (ESC)** im Jahr 2012 ihre Evidenz-basierten Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz gegenüber der Version von 2008 aktualisiert [ESC, 2012]. Die neuen ESC Guidelines unterstreichen unter anderem die Notwendigkeit einer optimierten medikamentösen Therapie zur Reduktion der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, wobei auch die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität berücksichtigt werden.

Neuerungen in der medikamentösen Therapie umfassen beispielsweise eine klare Aufwertung von Mineralokortikoid-(Aldosteron-) Rezeptorantagonisten (MRAs), die nun bereits bei milder Herzinsuffizienz (d.h. ab NYHA-Klasse II) empfohlen werden sowie bei klinischer Verschlechterung die Empfehlung für die Fortführung der Beta-blocker-Therapie. Zudem gibt es eine neue Indikation des If-Kanalhemmers Ivabradin zusätzlich zu einer Standardtherapie mit optimierter β -Blocker-Dosierung, um eine selektive Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz im Sinusrhythmus zu gewährleisten. Die Herzfrequenz als gut dokumentierter Risikofaktor bei Herzinsuffizienz wird sowohl in den diagnostischen als auch therapeutischen Empfehlungen entsprechend berücksichtigt, wobei eine Zielherzfrequenz von <60 Schlägen/Minute als ideal anzusehen ist [Böhm et al., 2010]. Der kürzlich erstellte **Praxisleitfaden (Pocket Guidelines)** wird im Folgenden durch persönliche Statements der Experten der **Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)** ergänzt.

Literatur

Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9744):886–94.

[ESC, 2012] 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;33:1787–847

Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515–523

Stewart S, Ekman I, Ekman T, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573–580

Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322

Experten-Meinungen



OA Dr. Christian EBNER

OA Dr. Christian Ebner, Linz

Sowohl die Indikationserweiterung bei den Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRAs) als auch das Therapiekonzept der selektiven Herzfrequenzsenkung mit dem *I_f*-Kanalhemmer Ivabradin sind eine logische Folge der guten Studienlage für beide Präparate und meinerseits nur zu begrüßen.

Bei den MRAs ist aber, besonders bei älteren Patienten, auf mögliche Probleme in Bezug auf Nierenfunktion und Elektrolythaushalt zu achten und eventuell durch eine Dosisreduktion gegenzusteuern.

Die zusätzliche Verabreichung von Ivabradin zu einer optimierten neurohumoralen Therapie mit ACE-Hemmer, Betablocker und MRAs bei einer Herzfrequenz ≥ 70 /min. im Sinusrhythmus ist eine sehr empfehlenswerte Therapieoption, wobei ich neben der Effektivität auch die gute Verträglichkeit dieses Präparates sehr schätze.

Prim. Dr. Johann Altenberger, Großgmain

Die wesentlichen Änderungen in den Guidelines zur medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz umfassen neben der Aufwertung der Aldosteronantagonisten auch die Implementierung des neuen Therapiekonzeptes der Senkung einer erhöhten Herzfrequenz im Sinusrhythmus mit dem *I_f*-Kanalhemmer Ivabradin. Beide Empfehlungen leiten sich aus großen prospektiven randomisierten klinischen Studien ab, bei denen harte Endpunkte eindrucksvoll beeinflusst werden konnten. Während mir bei den Aldosteronantagonisten wichtig ist, darauf hinzuweisen, dass ein engmaschiges Monitoring von Kreatinin und Elektrolyten erforderlich ist, sollte bei der Anwendung von Ivabradin darauf geachtet werden, vorab die neurohumorale Basismedikation insbesondere jene mit Betablockern auszureizen.



Prim. Dr. Johann ALTENBERGER



Prim. Univ. Prof.
Dr. Johann AUER

Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer, Braunau/Simbach

In der pharmakologischen Therapie haben die neuen Guidelines vor allem eine breitere Anwendung von Mineralokortikoid-Antagonisten empfohlen. Zusätzlich wurde der Stellenwert der Herzfrequenzkontrolle präzisiert. Symptomatische Herzinsuffizienzpatienten in Sinusrhythmus, die nach optimaler neurohumoraler Blockade einschliesslich einer maximal tolerierten β -Blocker-Dosis keine optimale Herzfrequenzkontrolle erreichen, sollten mit Ivabradin behandelt werden.

Prim. Dr. Norbert Bauer, Hartberg

Für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz steht eine Vielzahl von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieformen zur Verfügung. Für ausgewählte Patienten haben wir mit Ivabradin eine weitere Therapieoption, die in den aktuellen ESC-Guidelines abgebildet ist.



Prim. Dr.
Norbert BAUER



OA Priv. Doz.
Dr. Robert BERENT

OA Priv. Doz. Dr. Robert Berent, Bad Schallerbach

Die Herzfrequenz ist bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach einem Myokardinfarkt und bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ein bedeutender Risikofaktor. Durch die zusätzliche Anwendung von Ivabradin zur optimalen Betablockertherapie konnte in der Herzinsuffizienz nicht nur die Rate an Hospitalisierungen um 26% reduziert werden, sondern auch die Lebensqualität der behandelten Patienten verbessert werden.



Univ. Doz.
Dr. Rudolf BERGER

Univ. Doz. Dr. Rudolf Berger, Wien

Nach den revolutionären Meilensteinen in den 90er Jahren des letzten Jahrtausends sind Neuerungen in der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz nun seltener geworden. Die prognostische Bedeutung einer niedrigen Ruheherzfrequenz ist nun gesichert. Kann bei Patienten mit Sinusrhythmus die Herzfrequenz mit Beta-Blockade nicht unter 70 Schläge pro Minute gesenkt werden, dann ist entsprechend der aktuellen Datenlage eine Senkung mit dem If-Kanalblocker Ivabradin anzustreben. Auch die Indikationserweiterung von Aldosteronantagonisten auf Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA II ist nun endlich mit Daten belegt.

OA Dr. Robert Bitschnau, Schruns

In den neuen ESC (European Society of Cardiology) Guidelines zur Therapie der Herzinsuffizienz (2012) haben sich folgende erweiternde Änderungen für zwei medikamentöse Gruppen herauskristallisiert: Einerseits sind die MRAs (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten) nicht nur ausschließlich bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz indiziert, sondern auch aufgrund der Datenlage bereits bei mildereren Formen einzusetzen.

Auf der anderen Seite hat sich für den If-Kanalblocker Ivabradin eine breitere Indikation ergeben. Bei Patienten, die sinusrhythmisch sind, ist eine besonders günstige Prognose bei einer erreichten Ruhe-Zielherzfrequenz von 60 Schlägen pro Minute in Studien dokumentiert. Der Einsatz von Ivabradin ist nun nicht nur bei Situationen mit den klassischen Betablocker-Unverträglichkeiten/Kontraindikationen (z.B. Hypotonie, schwere COPD), sondern auch besonders in Kombination mit Betablockern möglich, um so diese Zielfrequenz erreichen zu können.



OA Dr. Robert
BITSCHNAU



OA Dr. Armin BÖHMER

OA Dr. Armin Böhmer, MSc, Krems

Ivabradin ist für mich insbesondere bei jenen Patienten von unersetzlichem Wert, bei denen ein Betablocker nicht einsetzbar ist wie beispielsweise bei schwerer COPD oder ausgeprägter Hypotonie.

OA Dr. Wolfgang Cozzarini, Stockerau

Auch in der Frühphase der Herzinsuffizienztherapie, wo oft bei manchen Patienten große Schwierigkeiten bestehen, die Standardtherapie aufzudosieren und nur eine niedrige Betablockerdosis toleriert wird, stellt Ivabradin für mich eine gute Therapieoption bei Patienten im höherfrequenten Sinusrhythmus dar. Es ist meiner Erfahrung nach häufig sogar möglich, rascher die Betablockerdosis in der Kombinationstherapie mit Ivabradin zu steigern.



OA Dr. Wolfgang
COZZARINI



OÄ Dr. Claudia
DORNAUS

OÄ Dr. Claudia Dornaus, Wien

Der Einsatz von Ivabradin stellt bei Patienten im Sinusrhythmus HF ≥ 70 p. m. mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV eine wertvolle Ergänzung zur optimierten Herzinsuffizienz-Basistherapie einschließlich Betablocker dar. Es sollte eine Zielherzfrequenz von ≤ 60 p. m. angestrebt werden.



OA Priv.-Doz.
Dr. Matthias FRICK

OA Priv.-Doz. Dr. Matthias Frick, Innsbruck

In den neuen Richtlinien zur Diagnostik der Herzinsuffizienz fällt vor allem die Bedeutung der ätiologischen Abklärung der Herzinsuffizienz auf. Es wird in einer Tabelle anschaulich erklärt, welche Bildgebung zur Diagnostik unterschiedlicher Ätiologien am besten geeignet ist.

In der Therapie der Herzinsuffizienz sind sicherlich die Indikationen zur Verwendung der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und Ivabradin am meisten aufgewertet worden. Vor allem durch die Studien zu Ivabradin ist die Herzfrequenz ein wichtiger „therapeutischer Zielparameter“ geworden.

Prim. Univ.-Prof. DDr. Georg Grimm, Klagenfurt

Da eine erhöhte Ruheherzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, ist eine Herzfrequenzsenkung mit einer Zielfrequenz von unter 60 Schlägen/min. anzustreben. Der I_f-Kanall blocker Ivabradin stellt gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien eine Standardtherapie zur Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar, die in Kombination mit einer Betablocker-Therapie sowie auch bei Betablocker-Unverträglichkeit zum Einsatz kommen kann.



Prim. Univ.-Prof.
DDr. Georg GRIMM

OA Dr. Andreas Hallas, Tulln



OA Dr. Andreas HALLAS

Neuerungen in den ESC-Guidelines 2012 in der medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz betreffen einerseits die Indikationserweiterung von Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRAs), die nun bereits bei Herzinsuffizienz ab NYHA-Klasse II empfohlen werden.

Außerdem wurde die Indikation des I_f-Kanalhemmers Ivabradin zusätzlich zur Standardtherapie mit optimierter β -Blocker-Dosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus sowie eingeschränkter systolischer Pumpleistung erweitert, um bei Patienten mit erhöhter Herzfrequenz eine selektive Herzfrequenzsenkung zu gewährleisten; die Zielherzfrequenz wird mit 60 Schlägen pro Minute definiert. Bei der notwendigen Polypharmazie ist es sicherlich eine besondere Herausforderung an den behandelnden Arzt beim betroffenen Patienten eine entsprechende Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme zu erreichen.

OA Dr. Bernhard Harthenthaler, Vöcklabruck

Durch die Erfolge einer Leitlinien-gerechten Behandlung hat auch die schwere chronische Herzinsuffizienz ihren Schrecken verloren.



OA Dr. Bernhard
HARTHENTHALER



Univ.-Doz. Dr.
Martin HÜLSMANN

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Wien

Die derzeit gültigen Guidelines haben hinsichtlich der Therapie einige Änderungen gebracht. In der akuten Herzinsuffizienz wurden mehr oder weniger alle Therapeutika inkl. den modernen Therapien wie Levosimendan aufgrund ihrer schlechten Studienlage hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in Frage gestellt. Dies sollte als Herausforderung verstanden werden, eigene Therapieschemata zu überdenken.

Auch das Paradigma der natriumarmen Diät ist gefallen, was möglicherweise vielen Patienten eine Erleichterung verschafft. Erfreulich ist die Indikationserweiterung der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, welche nun bereits im NYHA-Stadium II verschrieben werden können. Gleiches gilt für die Implantation von CRT.

Als neues wertvolles Therapeutikum in selektiven Patienten kann Ivabradin bei sinustachykarden Patienten nach Ausreizung der Betablockertherapie nun eine wertvolle Ergänzung darstellen. Hinsichtlich der Frequenz, welche eine Verschreibung indiziert, gibt es allerdings noch Auffassungsunterschiede zwischen der EMA (75bpm) und den Richtlinien (70bpm). Prinzipiell geht man jedoch davon aus, dass eine Zielfrequenz von 55–60 bpm erstrebenswert ist.



OÄ Dr. Gabriele
JAKL-KOTAUSCHEK

OÄ Dr. Gabriele Jakl-Kotauschek, Wien

Die erhöhte Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor ist schon seit der Framingham-Studie bekannt. Nun steht eine neue Substanz für Patienten im Sinusrhythmus mit Hemmung des *If*-Kanals zusätzlich oder als Alternative zur Betablockertherapie zur Verfügung und diese hat aufgrund der Studienergebnisse auch Eingang in die aktuellen Guidelines 2012 zu Reduktion der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz gefunden.

Dr. Doris Kerö, Wien

Da bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Hypotonie oft einen limitierenden Faktor für die Medikation darstellt, ist es erfreulich, mit Ivabradin ein Mittel zur Verfügung zu haben, das selektiv nur die Herzfrequenz senkt, um so, zusätzlich zur Standardtherapie mit optimierter Betablockerdosierung, ACE-Hemmern und MRA, den Therapieerfolg der Herzinsuffizienz weiter zu verbessern.



Dr. Doris KERÖ



OA Priv.Doiz. Dr. Deddo
MÖRTL

OA Priv.Doiz. Dr. Deddo Mörtl, St. Pölten

Die Herzinsuffizienz-Guidelines 2012 haben einige wesentliche Neuerungen gebracht, die sich von Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bis hin zu den mechanischen Unterstützungssystemen erstrecken. Insbesondere die medikamentöse Therapie stützt sich weiterhin auf große Studien, die zu einer neuen Indikation von Ivabradin und zur Indikationserweiterung von Mineralokortikoid-Rezeptorblockern geführt haben.

Univ.Prof. Dr. Richard Pacher, Wien

Aufgrund der derzeitigen Evidenz ist die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz gesichert. Daher ist eine möglichst niedrige Herzfrequenz (Zielherzfrequenz von 55–60 Schlägen/Minute) bei Herzinsuffizienz, soweit klinisch vertretbar, anzustreben. Nach Ausschöpfung der Betablockade hat Ivabradin hier sicher eine Indikation.



Univ.Prof.
Dr. Richard PACHER



Univ.Doiz. Dr.
Gerhard PÖLZL, F.E.S.C.

Univ.Doiz. Dr. Gerhard Pölzl, F.E.S.C., Innsbruck

Nach einer zwischenzeitlichen Stagnation haben die letzten Jahre nun wieder zwei relevante Änderungen im medikamentösen Management der Herzinsuffizienz gebracht:

Den breiten Einsatz von Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) und die gezielte Absenkung der Herzfrequenz mit Ivabradin. Letzteres hat sich nicht nur als mittel-langfristig effektiv erwiesen, sondern hat zudem das pathophysiologische Verständnis für die Erkrankung vertieft.

OÄ Dr. Susanne Reiter, Wien

In Bezug auf die Ausweitung der Indikation der MRA (Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten, früher: Aldosteron-Antagonisten) ist es positiv, dass auch die Kassen einen breiteren Zugang ermöglichen.

Der *If*-Kanall blocker Ivabradin ist bei Sinusrhythmus mit hoher Herzfrequenz trotz optimaler Betablockertherapie als zusätzliche Therapie indiziert. Bei der in der Praxis nicht so seltenen deutlichen Hypotonie in Verbindung mit hoher Herzfrequenz herzinsuffizienter Patientinnen und Patienten eröffnet Ivabradin die Möglichkeit einer Herzfrequenzsenkung ohne zusätzliche weitere Blutdruckabsenkung wie durch den Betablocker. Bei völliger Unverträglichkeit des Betablockers bietet sich dieser neue Wirkstoff auch als Monosubstanz zur HF-Senkung an. Unbedingt zu beachten ist, dass eine Wirkung nur bei Sinusrhythmus gegeben ist. Eine regelmäßige Pulskontrolle ist für den Patienten auch nach Einstellung für den weiteren Therapieverlauf wichtig.



OÄ Dr. Susanne REITER



Prim. Univ. Prof.
Dr. Thomas STEFENELLI

Prim. Univ. Prof. Dr. Thomas Stefenelli, Wien

Neben der Blockade überstimulierter AT1- und Mineralokortikoid-Rezeptoren stellt die β -Blockade eine Säule der mortalitäts- und morbiditätsverbessernden Therapieansätze für die systolische Herzinsuffizienz dar. Kann, wie in vielen Fällen, die β -Blockerdosis nicht in den Zielbereich dosiert werden oder verbleibt trotz β -Blocker die Ruhe-Herzfrequenz über 70 bpm, kann durch die additive selektive Frequenzsenkung mit Ivabradin die Prognose weiter verbessert werden.

OA Dr. Daniel Sturn, Feldkirch

Die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten und die Herzfrequenzsenkung haben in den neuen Guidelines an Bedeutung gewonnen, wobei zum Erreichen der Zielfrequenz zusätzlich zu den β -Blockern mit Ivabradin eine neue Substanz zur selektiven Herzfrequenzsenkung zur Verfügung steht.



OA Dr. Daniel STURN



OA Dr. Andreas WINTER

OA Dr. Andreas Winter, Linz

Die Herzfrequenzsenkung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist eine wichtige Therapiemaßnahme, welche oft nicht erreicht werden kann, trotz maximaler (tolerierter) Betablockertherapie. Ivabradin hat nun einen klaren Stellenwert in den ESC-Leitlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingenommen und darf den Patienten nicht vorenthalten werden.



A.o. Univ. Prof.
Mag. Dr. Hanno ULMER

Fachkurzinformation: **BEZEICHNUNG***: Procoralan 5 mg Filmtabletten / Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***: Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,91 mg Lactose-Monohydrat. **HILFSSTOFFE***: *Kern*: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). *Tablettenfilm*: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **ANWENDUNGSGEBIETE***: 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 Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder - in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) 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 (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG***: Die Anfangsdosis zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der chronischen Herzinsuffizienz beträgt 5 mg zweimal täglich während der Mahlzeiten: morgens und abends. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden nach drei bis vier Wochen Behandlung der koronaren Herzkrankheit und nach 2-wöchiger Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, falls die Ruheherzfrequenz dauerhaft höher als 60 bpm bleibt. Liegt die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen 50 und 60 bpm, sollte die Dosis von 5 mg zweimal täglich beibehalten werden. Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinken oder der Patient bradykarde Symptome zeigen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis von 7,5 mg auf 5 mg oder von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben. **GEGENANZEIGEN***: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; schwere Hypotonie (<90/50 mmHg); schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **WARNHINWEISE***: *Besondere Warnhinweise*: Herzrhythmusstörungen: Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung engmaschig zu überwachen; AV-Block zweiten Grades: nicht empfohlen; niedriger Herzfrequenz: darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; Kombination mit Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): nicht empfohlen; chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV: mit Vorsicht anwenden; Schlaganfall: Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; visuelle Funktion: bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. *Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*: Patienten mit Hypotonie: sollte mit Vorsicht angewendet werden; Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen: eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln: die Anwendung sollte vermieden werden; hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen: der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; sonstige Bestandteile: die Filmtabletten enthalten Lactose. **WECHSELWIRKUNGEN***: kontraindiziert: starke CYP3A4-Inhibitoren. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer (Verapamil und Diltiazem). Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft, CYP3A4-Induktoren. **FERTILITÄT*, SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT***: kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6). **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN***: Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. **NEBENWIRKUNGEN***: sehr häufig: lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). Häufig: Kopfschmerz; Verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. **ÜBERDOSIERUNG***: (siehe Abschnitt 4.9). **EIGENSCHAFTEN***: Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des I_f-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. **PACKUNGSGRÖßEN***: Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. **WIRKSTOFFGRUPPE***: Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: LES LABORATOIRES SERVIER**, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. www.servier.com. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**: Rezept- und apothekenpflichtig *Weitere Informationen sowie Gewinnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Oktober 2012