

BIJKOMENDE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ HET VOORSCHRIJVEN VAN IVABRADINE

Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft recent de risico-batenverhouding herzien van ivabradine (Procaralan®), een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van stabiele angor en van hartfalen. Er gebeurde een analyse van alle beschikbare klinische gegevens, waaronder ook de recent verschenen SIGNIFY-studie¹. In deze dubbelblinde studie werden 19.102 patiënten met stabiel coronairlijden en zonder klinisch hartfalen opgenomen; ongeveer twee derden van de patiënten had angorklachten. Patiënten werden gerandomiseerd naar ivabradine in een dosis tot maximum 10 mg tweemaal daags, wat hoger is dan de aanbevolen dosis (dosisaanpassing gebeurde in functie van de hartfrequentie) of naar placebo, bovenop een bestaande behandeling met acetylsalicylzuur, een statine, een ACE-inhibitor en een β -blokker. Na 28 maanden was er geen verschil voor het primaire eindpunt (een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit en niet-fataal myocardinfarct) tussen beide groepen; gegevens omtrent een effect op de angorklachten werden niet gerapporteerd. Ongewenste effecten, waaronder symptomatische bradycardie en voorkamerfibrillatie, traden significant vaker op bij patiënten behandeld met ivabradine. De resultaten van een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse wezen op een hogere incidentie van cardiovasculaire mortaliteit en myocardinfarct bij behandeling met ivabradine, bij patiënten met angorklachten, maar niet in de groep zonder angorklachten. Op basis van deze en eerdere gegevens formuleert het PRAC volgende voorzorgs-

maatregelen bij het gebruik van ivabradine bij stabiele angor².

- Ivabradine kan enkel gebruikt worden voor de symptoomcontrole van angor.
- Ivabradine mag enkel opgestart worden bij patiënten met een hartfrequentie in rust van ≥ 70 slagen/ minuut.
- De onderhoudsdosis mag niet hoger zijn dan 7,5 mg tweemaal daags.
- Als voorkamerfibrillatie optreedt, moet de risico-batenverhouding van de behandeling opnieuw worden bekeken.
- Als de patiënt symptomatische bradycardie ontwikkelt, is dosisaanpassing nodig of moet de behandeling gestopt worden.

Commentaar van het BCFI

In eerdere studies is nooit aangetoond dat ivabradine de mortaliteit vermindert. In de recente SIGNIFY-studie werd zelfs een toename van cardiovasculaire mortaliteit en myocardinfarct vastgesteld in een subgroep van patiënten met symptomatische angor. Het BCFI is daarom van mening dat de plaats van ivabradine in de chronische behandeling van stabiele angor zeer beperkt is. Mogelijk is er, mits strikte medische opvolging, een beperkte plaats voor ivabradine bij patiënten die de andere therapeutische opties niet verdragen of er onvoldoende effect van ondervinden, en dit zowel bij stabiele angor als bij hartfalen [zie ook Folia januari 2013]. Het EMA heeft alleen het gebruik van ivabradine bij stabiele angor geëvalueerd, maar ook bij hartfalen is extra voorzichtigheid geboden.

1 N Engl J Med 2014;371:1091-9 (doi: 10.1056/NEJMoa1406430) met editoriaal 1152-3 (doi:10.1056/NEJMe1409369).

2 Enkel de belangrijkste voorzorgsmaatregelen worden hier besproken, voor een volledig overzicht verwijzen we naar www.ema.europa.eu > Search document library > zoekterm: EMA/705247/2014 (document van 21/11/2014)