

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Procoralan 7.5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 7.5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine).

Excipient à effet notable : lactose monohydraté 61.215 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7.5" sur une face et sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie coronaire

Traitemennt symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal.
L'ivabradine est indiquée :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants,
- ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard, comprenant les bêta-bloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants (voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7.5 mg.

Traitement de la maladie coronaire

La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7.5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique.

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4).

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique.

La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue.

Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.

Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4).

Population particulière

Sujets âgés

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubrique 5.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute avant le traitement
- Choc cardiogénique
- Infarctus aigu du myocarde
- Hypotension sévère (<90/50 mmHg)
- Insuffisance hépatique sévère
- Maladie du sinus (« sick sinus syndrome »)
- Bloc sino-auriculaire
- Insuffisance cardiaque instable ou aigue
- Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pace-maker)
- Angor instable
- Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III)
- Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, téthromycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2)
- Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes spéciales

Arythmies cardiaques

L'ivabradine n'est pas efficace dans le traitement ou la prévention des arythmies cardiaques et est susceptible de perdre son efficacité en cas de survenue d'une tachyarythmie (ex : tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire). L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal.

Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire (permanente ou paroxystique). Cette surveillance inclura éventuellement un ECG en cas de signes cliniques tels que, exacerbation de l'angor, palpitations, ou pouls irrégulier.

Le risque de développer une fibrillation auriculaire peut être plus élevé chez les patients insuffisants cardiaques chroniques traités par l'ivabradine. Une fibrillation auriculaire a été plus fréquente chez les patients utilisant de façon concomitante de l'amiodarone ou un anti-arythmique de classe I.

Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement.

Utilisation chez les patients avec un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré

L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré (BAV II).

Utilisation chez les patients présentant une bradycardie

L’ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm avant le début du traitement (voir rubrique 4.3).

Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.2).

Association avec les inhibiteurs calciques

L’utilisation concomitante de l’ivabradine avec des inhibiteurs calciques réduisant la fréquence cardiaque comme le vérapamil ou le diltiazem n’est pas recommandée (voir rubrique 4.5). L’association de l’ivabradine aux dérivés nitrés et aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine, tel que l’amlodipine n’a pas posé de problème de tolérance. L’association de l’ivabradine aux inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine n’a pas montré de bénéfice supplémentaire (voir rubrique 5.1).

Insuffisance cardiaque chronique

L’insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d’envisager le traitement avec l’ivabradine. L’ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV du fait du nombre limité de données dans cette population.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

En l’absence de données, l’utilisation de l’ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d’un AVC.

Fonction visuelle

L’ivabradine a une influence sur la fonction rétinienne (voir rubrique 5.1). A ce jour, il n’existe pas d’élément en faveur d’un effet toxique de l’ivabradine sur la rétine, mais les effets à long terme d’un traitement avec l’ivabradine au delà de 1 an, sur la fonction rétinienne ne sont pas encore connus. L’arrêt du traitement doit être envisagé s’il survient une détérioration inattendue de la fonction visuelle. L’administration de l’ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinite pigmentaire.

Précautions particulières d’emploi

Patients hypotendus

Chez les patients avec une hypotension légère ou modérée les données disponibles sont limitées. Par conséquent, l’ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. L’ivabradine est contre-indiquée chez les patients avec une hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) (voir rubrique 4.3).

Fibrillations auriculaires – Arythmies cardiaques

Lors du rétablissement d’un rythme sinusal par une cardioversion pharmacologique, il n’a pas été mis en évidence de risque de bradycardie (excessive) chez les patients traités par l’ivabradine. Cependant, en raison du nombre limité de cas documentés, une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 hrs après la dernière prise d’ivabradine.

Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT

L’utilisation de l’ivabradine doit être évitée chez les patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant l’intervalle QT (voir rubrique 4.5). Si l’association se révèle nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place.

La diminution de la fréquence cardiaque induite par l’ivabradine peut exacerber l’allongement de l’intervalle QT, ce qui peut provoquer des arythmies sévères, en particulier des torsades de pointes.

Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur

Dans l’étude SHIFT davantage de patients ont présenté des épisodes d’augmentation de la pression artérielle dans le groupe ivabradine (7.1%) par rapport au groupe placebo (6.1%). Ces épisodes sont

apparus le plus souvent peu de temps après la modification du traitement antihypertenseur, étaient transitoires, et n'ont pas influencé l'effet du traitement par ivabradine. Lorsque le traitement antihypertenseur est modifié chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique traités par ivabradine, la pression artérielle doit être surveillée à intervalles appropriés (voir rubrique 4.8).

Excipients

Les comprimés contenant du lactose, ce médicament ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit en lactase (Lapp), un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Associations déconseillées

Médicaments allongeant l'intervalle QT :

- Médicaments à visée cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT (ex : quinidine, disopyramide, bêpridil, sotalol, ibutilide, amiodarone).
- Médicaments non cardiovasculaires allongeant l'intervalle QT (ex : pimozide, ziprasidone, sertindole, méfloquine, halofantrine, pentamidine, cisapride, érythromycine en intraveineuse).

L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec des médicaments à visée cardiovasculaire et non cardiovasculaire allongeant l'intervalle QT doit être évitée car l'allongement de l'intervalle QT peut être exacerbé par la réduction de la fréquence cardiaque. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance cardiaque attentive sera mise en place (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Diurétiques hypokaliémiants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse) : L'hypokaliémie peut augmenter le risque d'arythmie. Comme l'ivabradine peut provoquer une bradycardie, l'association de l'hypokaliémie et de la bradycardie constitue un facteur prédisposant à la survenue d'arythmies sévères, en particulier chez les patients présentant un syndrome du QT long, d'origine congénitale ou iatrogène.

Interactions pharmacocinétiques

Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

L'ivabradine est exclusivement métabolisée par le CYP3A4 et est un très faible inhibiteur de ce cytochrome.

Il a été démontré que l'ivabradine n'influence pas le métabolisme et les concentrations plasmatiques des autres substrats du CYP3A4 (qu'ils soient des inhibiteurs faibles, modérés ou puissants). En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 risquent d'interagir avec l'ivabradine en influant sur son métabolisme et sa pharmacocinétique de façon cliniquement significative.

Les études d'interactions médicamenteuses ont établi que les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent les concentrations plasmatiques d'ivabradine, alors que les inducteurs les diminuent. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ivabradine peut être associée à un risque de bradycardie excessive (voir rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, téthromycine), les inhibiteurs de protéase du VIH (nelfinavir, ritonavir) et le néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole (200 mg une fois par jour) et la josamycine (1 g deux fois par jour) augmentent l'exposition plasmatique à l'ivabradine de 7 à 8 fois.

Associations déconseillées

Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : des études spécifiques d'interactions chez des volontaires sains et chez des patients ont montré que l'association de l'ivabradine avec les médicaments diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltiazem ou le vérapamil, entraînent un accroissement de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'Aire Sous la Courbe (ASC)) et une réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque de 5 bpm. L'utilisation concomitante de l'ivabradine avec ces médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

- Inhibiteurs modérés du CYP3A4 : l'utilisation concomitante de l'ivabradine avec les autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ex : fluconazole) peut être envisagée à la posologie initiale de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) et si la fréquence cardiaque au repos est supérieure à 60 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque.
- Jus de pamplemousse : l'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine.
- Inducteurs du CYP3A4 : les inducteurs du CYP3A4 (tels que rifampicine, barbituriques, phénytoïne, *Hypericum perforatum* (millepertuis)) peuvent diminuer l'exposition à l'ivabradine, et son efficacité. L'utilisation concomitante de médicaments inducteurs du CYP3A4 nécessite un ajustement de la posologie de l'ivabradine. Il a été démontré que l'association de 10 mg d'ivabradine deux fois par jour à du millepertuis réduit de moitié l'ASC de l'ivabradine. La prise de millepertuis doit donc être réduite pendant le traitement par l'ivabradine.

Autres associations

Des études spécifiques d'interactions n'ont révélé aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative entre l'ivabradine et les médicaments suivants : inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole), sildénafil, inhibiteurs de l'HMG CoA réductase (simvastatine), inhibiteurs calciques dérivés de la dihydropyridine (amlodipine, lacidipine), digoxine et warfarine. De plus, aucun effet cliniquement significatif de l'ivabradine n'a été observé sur la pharmacocinétique de la simvastatine, de l'amlodipine, de la lacidipine, ni sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine et de la warfarine, et ni sur la pharmacodynamie de l'aspirine.

Dans des études pivots de phase III, les médicaments suivants ont été régulièrement associés à l'ivabradine sans manifestation de problèmes de sécurité d'emploi : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'angiotensine II, bêta-bloquants, diurétiques, anti-aldostérone ,dérivés nitrés d'action courte et prolongée, inhibiteurs de l'HMG CoA réductase, fibrates, inhibiteurs de la pompe à protons, antidiabétiques oraux, aspirine et autres médicaments antiplaquettaires.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace tout au long de leur traitement (voir rubrique 4.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation de l'ivabradine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ces études ont montré des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel

chez l'Homme n'est pas connu. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée durant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Des études chez l'animal montrent que l'ivabradine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, l'ivabradine est contre-indiquée durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Les femmes devant être traitées par ivabradine doivent interrompre l'allaitement et choisir un autre moyen d'alimentation pour leur enfant.

Fertilité

Des études chez le rat ont montré qu'il n'y a pas d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une étude spécifique destinée à évaluer l'influence de l'ivabradine sur la conduite automobile a été réalisée chez des volontaires sains; aucune altération de la conduite n'a été mise en évidence.

Néanmoins, sur la base des données post-AMM, des cas d'altération de l'aptitude à conduire des véhicules due à des symptômes visuels ont été rapportés. L'ivabradine peut être responsable de phénomènes lumineux transitoires, principalement à type de phosphènes (voir rubrique 4.8). L'apparition possible de tels phénomènes lumineux doit être prise en compte lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dans les situations où des modifications soudaines de luminosité sont susceptibles de se produire, spécialement lors de la conduite de nuit.

L'ivabradine n'a pas d'influence sur l'aptitude à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 14000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1,000$); très rare ($<1/10,000$); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

System Organ Class (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Eosinophilie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hyperuricémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement
		Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie
	Peu fréquent*	Syncope, pouvant être liée à une bradycardie
Affections oculaires	Très fréquent	Phénomènes lumineux (phosphènes)
	Fréquent	Vision trouble
	Peu fréquent*	Diplopie
		Troubles de la vision
Affections de l'oreille et du labryrinthe	Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie
		Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG)
		Extrasystoles ventriculaires
	Peu fréquent	Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires
		Fibrillation auriculaire
		Bloc auriculo-ventriculaire du 2 nd degré et du 3 ^{ème} degré
		Maladie du sinus
Affections vasculaires	Fréquent	Pression artérielle non contrôlée
	Peu fréquent*	Hypotension pouvant être liée à une bradycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées
		Constipation
		Diarrhée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Peu fréquent*	Angio-oedème
		Rash
	Rare*	Erythème
		Prurit
		Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Crampes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent*	Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie
		Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie
	Rare*	Malaise, pouvant être lié à une bradycardie
Investigations	Peu fréquent	Elévation de la créatininémie
		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG

* Evénement issu de notification spontanée : fréquence calculée à partir des données des études cliniques

Description de certains effets indésirables

Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits

comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaît pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes.

Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un surdosage peut provoquer une bradycardie sévère et prolongée (voir rubrique 4.8.).

Conduite à tenir

Une bradycardie sévère doit faire l'objet d'un traitement symptomatique en milieu spécialisé. Dans le cas d'une bradycardie mal tolérée hémodynamiquement, un traitement symptomatique par bêta-stimulant par voie intra-veineuse tel que l'isoprénaline pourra être envisagé. Une sonde d'entraînement électrosystolique cardiaque temporaire pourra être mise en place si besoin.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments en cardiologie, autres médicaments en cardiologie
code ATC : C01EB17

Mécanisme d'action

L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque.

Les effets cardiaques sont spécifiques du nœud sinusal, sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaires, auriculo-ventriculaires ou intra-ventriculaires, sur la contractilité myocardique ou sur la repolarisation ventriculaire.

L'ivabradine peut également interagir avec le courant rétinien I_h qui s'apparente au courant cardiaque I_f . Celui-ci intervient dans la résolution temporelle du système visuel, par le raccourcissement de la réponse rétinienne à des stimuli lumineux intenses. Lors de circonstances déclenchantes (telles que des changements rapides de la luminosité), l'inhibition partielle du courant I_h par l'ivabradine est à l'origine des phénomènes lumineux que peuvent percevoir occasionnellement des patients. Les phénomènes lumineux (phosphènes) sont décrits comme une augmentation transitoire de la luminosité dans une zone limitée du champ visuel (voir rubrique 4.8).

Effets pharmacodynamiques

La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. L'analyse de la réduction de la fréquence cardiaque avec des doses allant jusqu'à 20 mg deux fois par jour indique une tendance à un effet plateau qui est cohérent avec un risque réduit de bradycardie sévère inférieure à 40 bpm (voir rubrique 4.8).

Aux posologies usuelles recommandées, la fréquence cardiaque diminue approximativement de 10 bpm au repos et à l'effort. Ceci entraîne une réduction du travail cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde.

L'ivabradine ne modifie pas la conduction intracardiaque, la contractilité (pas d'effet inotrope négatif) et la repolarisation ventriculaire :

- dans des études cliniques d'électrophysiologie, l'ivabradine n'a pas modifié les temps de conduction auriculo-ventriculaire et intra-ventriculaire, ni l'intervalle QT corrigé;
- chez des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) entre 30 et 45 %), l'ivabradine n'a pas eu d'effet délétère sur la FEVG.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été étudiée dans cinq études randomisées en double-aveugle (trois *versus* placebo, une *versus* atenolol et une *versus* amlodipine). Ces études ont inclus un total de 4111 patients atteints d'angor stable chronique, dont 2617 ont reçu de l'ivabradine.

Administrée à la dose de 5 mg deux fois par jour, l'efficacité de l'ivabradine a été démontrée sur tous les paramètres mesurés lors des tests d'effort dans les 3 à 4 semaines après le début du traitement. Son efficacité a été confirmée à la dose de 7.5 mg deux fois par jour. En particulier, le bénéfice supplémentaire par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour a notamment été démontré dans une étude *versus* produit de référence (aténolol) : la durée totale de l'exercice à la concentration plasmatique minimale a été augmentée de 1 minute environ, après un mois de traitement sous ivabradine à la dose de 5 mg deux fois par jour et s'est encore allongée de près de 25 secondes, après 3 mois de traitement supplémentaire sous ivabradine à la dose de 7.5 mg deux fois par jour. Dans cette étude, l'action antiangineuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été confirmée chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les résultats d'efficacité des doses de 5 et 7.5 mg d'ivabradine deux fois par jour sont cohérents entre les études sur l'ensemble des paramètres mesurés lors des tests d'effort (durée totale de l'exercice, délai de survenue de la douleur angineuse limitante, délai d'apparition de la douleur angineuse et délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm) et ont été associés à une baisse d'environ 70% de la fréquence des crises d'angor. L'administration de l'ivabradine en deux prises par jour a permis de maintenir une efficacité constante tout au long du nycthémère.

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo réalisée chez 889 patients, l'association de l'ivabradine à l'aténolol (50 mg/jour), a démontré un supplément d'efficacité, sur l'ensemble des paramètres des épreuves d'effort, réalisées au creux de l'activité du médicament (12 hrs après la prise).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo et menée chez 725 patients, l'association de l'ivabradine à l'amlodipine n'a pas montré d'efficacité supplémentaire au creux de l'activité du médicament (12 hrs après la prise), alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (3-4 hrs après la prise).

L'efficacité de l'ivabradine s'est pleinement maintenue durant les 3 ou 4 mois de traitement des études. Aucun phénomène d'épuisement de l'effet pharmacologique (baisse d'efficacité) durant le traitement, ni d'effet rebond après arrêt brutal n'a été observé. L'activité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été associée à une diminution dose-dépendante de la fréquence cardiaque et à une diminution significative du double produit (fréquence cardiaque x pression artérielle

systolique) au repos et à l'effort. Les effets sur la pression artérielle et sur les résistances périphériques artérielles étaient mineurs et cliniquement non significatifs.

Le maintien de la diminution de la fréquence cardiaque a été démontré chez les patients traités par l'ivabradine durant au moins 1 an (n = 713). Aucun effet n'a été observé sur les métabolismes glucidique et lipidique.

L'efficacité antiangoreuse et anti-ischémique de l'ivabradine a été retrouvée de la même manière chez les patients diabétiques (n=457), avec un profil de sécurité similaire à ce qu'il est dans la population générale.

Une importante étude, BEAUTIFUL, a été réalisée chez 10917 patients coronariens présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG < 40%) et recevant déjà un traitement optimal, dont 86,9% sous bêta-bloquants. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire, les hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde et les hospitalisations pour survenue ou aggravation d'une insuffisance cardiaque. L'étude n'a pas mis en évidence de différence de survenue du critère principal combiné entre le groupe ivabradine, et le groupe placebo (risque relatif ivabradine/placebo 1,00, p=0,945).

Dans une étude post-hoc réalisée chez un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique au moment de la randomisation (n=1507), aucun problème de sécurité d'emploi relatif à des décès cardiovasculaires, des hospitalisations pour infarctus aigu du myocarde ou pour insuffisance cardiaque n'a été détecté (ivabradine 12,0% versus placebo 15,5%, p=0,05).

L'étude SHIFT est une importante étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée chez 6505 patients adultes insuffisants cardiaques chroniques stables (depuis au moins 4 semaines), de classe NYHA II à IV, ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée (FEVG ≤ 35%) et une fréquence cardiaque de repos supérieure ou égale à 70 bpm.

Les patients ont reçu un traitement standard comprenant des bêta-bloquants (89 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou des antagonistes de l'angiotensine II (ARAII) (91%), des diurétiques (83%) et des anti-aldostérone (60%). Dans le groupe ivabradine, 67% des patients ont été traités avec 7.5 mg deux fois par jour. La durée médiane de suivi a été de 22,9 mois. Le traitement par l'ivabradine a été associé à une réduction moyenne de la fréquence cardiaque de 15 bpm par rapport à une valeur moyenne de 80 bpm à l'inclusion. La réduction de la fréquence cardiaque dans le groupe ivabradine par rapport au groupe placebo a été de 10,8 bpm à 28 jours, 9,1 bpm à 12 mois et 8,3 bpm à 24 mois.

L'étude a mis en évidence une réduction cliniquement et statistiquement significative de 18 % du risque relatif de survenue du critère principal combiné associant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,82, IC : 95% [0,75; 0,90]; p<0.0001) se manifestant dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement. La réduction du risque absolu était de 4,2%. Les résultats obtenus sur le critère principal sont principalement dûs aux critères d'insuffisance cardiaque : hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (réduction de 4,7% du risque absolu) et décès par insuffisance cardiaque (réduction de 1,1% du risque absolu).

Effet du traitement sur le critère principal combiné, ses composantes et sur les critères secondaires.

	Ivabradine (N=3241) n (%)	Placebo (N=3264) n (%)	Risque relatif [IC : 95%]	p-value
Critère principal combiné	793 (24.47)	937 (28.71)	0.82 [0.75; 0.90]	<0.0001

Composantes du critère combiné : - mortalité CV - hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque	449 (13.85) 514 (15.86)	491 (15.04) 672 (20.59)	0.91 [0.80; 1.03] 0.74 [0.66; 0.83]	0.128 <0.0001
Autres critères secondaires : - mortalité toutes causes	503 (15.52)	552 (16.91)	0.90 [0.80; 1.02]	0.092
- décès par insuffisance cardiaque	113 (3.49)	151 (4.63)	0.74 [0.58; 0.94]	0.014
- hospitalisation toutes causes	1231 (37.98)	1356 (41.54)	0.89 [0.82; 0.96]	0.003
-hospitalisation pour raisons cardiovasculaires	977 (30.15)	1122 (34.38)	0.85 [0.78; 0.92]	0.0002

La réduction du critère principal a été observée indépendamment du sexe, de la classe NYHA, de l'étiologie ischémique ou non de l'insuffisance cardiaque et des antécédents de diabète ou d'hypertension.

Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm (n=4150), une réduction plus importante, de 24%, a été observée sur le critère principal combiné (HR : 0,76, IC 95% [0,68;0,85]; p<0,0001) et sur les autres critères secondaires, incluant la mortalité toute cause (HR: 0,83, IC 95% [0,72;0,96]; p=0,0109) et la mortalité cardio-vasculaire (HR : 0,83, IC 95% [0,71;0,97]; p=0,0166). Dans ce sous-groupe de patients, le profil de sécurité de l'ivabradine est similaire à celui de l'ensemble de la population.

Un effet significatif a été observé sur le critère principal combiné pour l'ensemble des patients traités par bêta-bloquants (HR : 0,85, IC 95% [0,76;0,94]). Dans le sous-groupe de patients ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 75 bpm, et traités à dose maximale recommandée de bêta-bloquants, il n'a pas été observé de bénéfice statistiquement significatif ni sur le critère principal combiné (HR : 0,97, IC 95% [0,74;1,28]) ni sur les critères secondaires, comprenant les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (HR : 0,79, IC 95% [0,56;1,10]) ou les décès par insuffisance cardiaque (HR : 0,69, IC 95% [0,31;1,53]).

Une amélioration significative de l'état fonctionnel selon la classification NYHA a été observée lors de la dernière évaluation, 887 (28%) patients du groupe ivabradine ont présenté une amélioration par rapport à 776 (24%) patients du groupe placebo (p=0.001).

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Procoralan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'angor.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Procoralan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans les conditions physiologiques, l'ivabradine est rapidement libérée des comprimés et est très soluble dans l'eau (>10 mg/ml). L'ivabradine est l'énanthiomère S et n'a pas montré de bioconversion *in vivo*. Le dérivé N-déméthylé de l'ivabradine a été identifié comme le principal métabolite actif chez l'homme.

Absorption et biodisponibilité

L'absorption de l'ivabradine est rapide et presque complète après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 heure environ à jeun. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés est proche de 40%, en raison de l'effet de premier passage intestinal et hépatique.

Les aliments retardent l'absorption d'environ 1 heure et augmentent l'exposition plasmatique de 20 à 30 %. La prise de comprimés pendant les repas est recommandée afin de diminuer la variabilité intra-individuelle à l'exposition plasmatique (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison de l'ivabradine aux protéines plasmatiques est d'environ 70 % et le volume de distribution à l'état d'équilibre est proche de 100 l. La concentration plasmatique maximale après administration chronique de la dose recommandée de 5 mg deux fois par jour est d'environ 22 ng/ml (CV = 29 %). A l'état d'équilibre, la concentration plasmatique moyenne est de 10 ng/ml (CV = 38 %).

Biotransformation

L'ivabradine est fortement métabolisée par l'intestin et par le foie, par un processus oxydatif impliquant uniquement le cytochrome P 450 3A4 (CYP3A4). Le métabolite actif principal est le dérivé N-déméthylé (S18982), ses taux plasmatiques sont environ 40 % de ceux de la molécule mère. Ce métabolite actif est également métabolisé par le CYP3A4. L'ivabradine n'a qu'une faible affinité pour le CYP3A4. Elle n'a pas d'effet cliniquement significatif d'inhibition ou d'induction de ce cytochrome CYP3A4 et par conséquent n'est pas susceptible de modifier le métabolisme ou les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4. En revanche, les inhibiteurs et les inducteurs puissants du CYP3A4 sont susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de l'ivabradine de façon notable (voir rubrique 4.5).

Elimination

L'ivabradine est éliminée avec une demi-vie plasmatique principale de 2 hrs (70-75 % de l'ASC) et une demi-vie effective de 11 hrs. La clairance totale est d'environ 400 ml/min et la clairance rénale d'environ 70 ml/min. L'élimination des métabolites se fait, à parts égales, dans les selles et dans les urines. Environ 4 % d'une dose orale est éliminée de manière inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique de l'ivabradine est linéaire pour des doses orales comprises entre 0,5 et 24 mg.

Populations spécifiques

- Sujets âgés : aucune différence pharmacocinétique (ASC et Cmax) n'a été observée entre le sujet âgé (≥ 65 ans), ou très âgé (≥ 75 ans) et la population générale (voir rubrique 4.2).
- Insuffisance rénale : l'impact de l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 15 à 60 ml/min) sur la pharmacocinétique de l'ivabradine est minime, compte tenu de la faible contribution de la clairance rénale (environ 20 %) dans l'élimination totale de l'ivabradine et de son principal métabolite S18982 (voir rubrique 4.2).
- Insuffisance hépatique : chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh jusqu'à 7), les taux d'ivabradine libre et de son principal métabolite actif sont supérieurs d'environ 20% aux taux des sujets ayant une fonction hépatique normale. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD)

L'analyse de la relation PK/PD a montré qu'il existait une relation quasi-linéaire entre les concentrations plasmatiques d'ivabradine et de S18982 et la baisse de la fréquence cardiaque, pour des doses allant jusqu'à 15 à 20 mg deux fois par jour. À des posologies plus élevées, la baisse de la fréquence cardiaque n'est plus proportionnelle à celle de la concentration plasmatique d'ivabradine et tend vers un plateau. Une forte exposition à l'ivabradine, qui pourrait se produire en cas

d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, peut entraîner une réduction excessive de la fréquence cardiaque alors que ce risque est réduit avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont montré l'absence d'effet sur la fertilité chez le rat quel que soit le sexe. Une incidence plus élevée de fœtus atteints de malformations cardiaques a été observée chez le rat et un petit nombre de fœtus chez le lapin ont présenté une ectrodactylie quand les femelles en gestation étaient traitées durant l'organogenèse avec une exposition proche des doses thérapeutiques.

Chez le chien traité par l'ivabradine (doses de 2, 7 ou 24 mg/kg/jour) durant un an, des modifications réversibles des fonctions rétinienne ont été observées mais n'ont provoqué aucun dommage sur les structures oculaires. Ces résultats sont cohérents avec l'effet pharmacologique de l'ivabradine sur le courant I_h rétinien activé par l'hyperpolarisation, et qui présente beaucoup d'homologie avec le courant pacemaker cardiaque I_f .

Les autres études au long cours à doses répétées et les études de carcinogenèse n'ont montré aucune modification cliniquement pertinente.

Evaluation du risque environnemental

L'évaluation du risque environnemental de l'ivabradine a été menée selon les guidelines européennes. Les résultats de ces évaluations montrent l'absence de risque environnemental de l'ivabradine, qui ne présente pas de danger pour l'environnement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E 470 B)
Amidon de maïs
Maltodextrine
Silice colloïdale anhydre (E 551)

Pelliculage

Hypromellose (E 464)
Dioxide de titane (E 171)
Macrogol 6000
Glycérol (E 422)
Stéarate de magnésium (E 470 B)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conditions de conservation : en dessous de 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters aluminium/PVC dans des boites en carton.

Taille des conditionnements

Boite-calendrier contenant 14, 28, 56, 84, 98, 100 ou 112 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Les Laboratoires Servier - France

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 12.2013