

## **PROCORALAN® (ivabradine) : nouvelles contre-indication et recommandations afin de minimiser le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et de bradycardie sévère**

### Aux professionnels de la santé

Servier (Suisse) SA, en accord avec Swissmedic, souhaite vous communiquer de nouvelles recommandations relatives à l'utilisation de Procoralan® (ivabradine) afin de minimiser le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et de bradycardie sévère. Ces recommandations sont en accord avec les recommandations de l'Agence européenne (EMA).

### **Résumé des nouvelles contre-indications et recommandations :**

- Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, l'ivabradine ne doit être initiée que chez les patients pour lesquels la fréquence cardiaque de repos est supérieure ou égale à 70 battements par minute (bpm).
- Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement.
- L'association de l'ivabradine avec le vérapamil ou le diltiazem est désormais contre-indiquée.
- Avant d'initier un traitement par ivabradine ou lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée, il est recommandé de mesurer la fréquence cardiaque de manière répétée, de réaliser un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures.
- Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine. Une surveillance clinique régulière est recommandée. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré.

### **Par ailleurs, il convient de rappeler aux prescripteurs les informations suivantes :**

- Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, 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.
- La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour.
- Si le patient reste symptomatique après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour à condition que la dose initiale soit bien tolérée et que la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm. Les effets de l'augmentation de posologie sur la fréquence cardiaque doivent être attentivement surveillés.
- La dose d'entretien de 7,5 mg d'ivabradine deux fois par jour ne doit pas être dépassée.
- Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose.

## Informations complémentaires de sécurité

Ces recommandations sont issues de l'évaluation des résultats de l'étude SIGNIFY. Cette étude randomisée, contrôlée *versus* placebo a été conduite chez 19 102 patients coronariens sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

La posologie utilisée dans le groupe ivabradine avait été fixée à 7,5 mg deux fois par jour à l'instauration du traitement (5 mg deux fois par jour pour les patients âgés de plus de 75 ans). Ensuite, la dose était augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour. Cette posologie était donc supérieure à celle recommandée dans l'information professionnelle à savoir une dose initiale de 5 mg deux fois par jour et une dose maximale de 7,5 mg deux fois par jour.

Le traitement par ivabradine n'a pas montré d'effet bénéfique sur le critère principal combiné (mortalité cardiovasculaire ou infarctus du myocarde non-fatal) : HR 1,08 ; IC 95% [0,96-1,20] ; p=0,197 (incidences annuelles de 3,03% vs. 2,82%). De plus dans un sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique (classe CCS II ou plus) (n=12 049), une augmentation faible mais statistiquement significative de survenue du critère principal combiné a été observée dans le groupe ivabradine: HR 1,18 ; IC 95% [1,03-1,35] ; p=0,018 (incidences annuelles de 3,37% vs. 2,86%). Des tendances similaires ont été observées sur les composantes du critère principal, avec une augmentation intergroupe non statistiquement significative du risque de mortalité cardiovasculaire (HR 1,16 ; IC 95% [0,97-1,40] ; p=0,105, incidences annuelles de 1,76% vs. 1,51%) et d'infarctus du myocarde non-fatal (HR 1,18 ; IC 95% [0,97-1,42] ; p=0,092, incidences annuelles de 1,72% vs. 1,47%). Aucune augmentation des décès par mort subite n'a été observée dans le groupe ivabradine, ce qui suggère l'absence d'effet pro-arythmique ventriculaire de l'ivabradine. L'utilisation, au cours de l'étude, d'une posologie supérieure à celle approuvée dans l'information professionnelle n'explique pas totalement ces observations.

Dans la population totale de l'étude, une incidence significativement plus élevée de bradycardies (symptomatiques ou asymptomatiques) a été observée dans le groupe ivabradine comparativement au groupe placebo (17,9% vs. 2,1%). Plus de 30% des patients du groupe ivabradine ont présenté, au moins une fois au cours de l'étude, une fréquence cardiaque de repos inférieure à 50 bpm. Au cours de l'étude, 7,1 % des patients ont reçu du vérapamil, du diltiazem ou des inhibiteurs puissants du CYP 3A4.

Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine *versus* 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1.15-1.39]).

### **En complément des recommandations citées précédemment, nous attirons votre attention sur le fait que l'information professionnelle va être mis à jour avec des informations supplémentaires, dont notamment :**

- Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde ou mortalité cardiovasculaire) chez les patients ayant un angor chronique.
- Les patients doivent être informés des signes et symptômes de la fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin traitant s'ils surviennent.
- En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit être envisagé.



# SERVIER (SUISSE) S.A.

---

L'information professionnelle et l'information destinée aux patients seront prochainement mises à jour avec les recommandations ci-dessus, approuvées par Swissmedic.

Pour le **signalement de tout effet indésirable**, Swissmedic encourage les personnes concernées à utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Electronic Vigilance System (EViS) permet de faire la déclaration des EI par saisie directe ou par téléchargement de fichier xml. Le cas échéant, l'utilisation du formulaire d'annonce papier envoyé au centre régional de pharmacovigilance est toujours possible. Ce formulaire est disponible sur le site de Swissmedic ou peut être directement commandé chez Swissmedic (Tél. 058 462 02 23). (Vous pourrez trouver toutes les informations nécessaires sous [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance >).

## Informations complémentaires

Servier (Suisse) SA est à votre disposition pour toute information complémentaire, par téléphone au 022 737 84 37 ou par courrier à l'adresse suivante : Servier (Suisse) SA, case postale 380, 1217 Meyrin 1.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, nos cordiales salutations.

Frédéric Bengold  
Directeur Général

Dr Elisa Cennini  
Regulatory Affairs