



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Décembre 2014

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

Information destinée aux cardiologues, médecins internistes et généralistes.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les Laboratoires Servier souhaitent 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.

Résumé :

- 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 dans les trois mois.
- L'association de l'ivabradine avec le vérapamil ou le diltiazem est désormais contre-indiquée.
- La fréquence cardiaque doit être régulièrement contrôlée avant d'initier un traitement par ivabradine ou lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. Plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être réalisés.
- 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 demeure 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 étroitement surveillés.
- La posologie d'entretien ne doit pas dépasser 7,5 mg d'ivabradine deux fois par jour.
- 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 le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) 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) : Hazard ratio (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 modérée 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 le RCP 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 le résumé des caractéristiques du produit et la notice vont être mis à jour avec les informations supplémentaires suivantes :

- Dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est indiquée uniquement comme traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice 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 sur la nécessité de contacter leur médecin dès l'apparition des premiers signes et symptômes.
- 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.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Le département d'information scientifique des Laboratoires SERVIER est à votre disposition pour toute information complémentaire, par téléphone au 01 55 72 60 00 ou par courrier à l'adresse suivante : 50, rue Carnot – 92284 Suresnes Cedex. Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.



Mme P. MAILLÈRE
Pharmacien Responsable
Les Laboratoires SERVIER