



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

Lettre aux professionnels de Santé

Juin 2014

PROCORALAN® (ivabradine) : dans l'attente de l'évaluation complète des résultats de l'étude SIGNIFY dans le cadre de la réévaluation en cours du bénéfice/risque, rappel sur les conditions d'utilisation dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique afin d'éviter la survenue d'une bradycardie potentiellement dangereuse

Information destinée aux cardiologues, gériatres, médecins internistes et généralistes.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Les Laboratoires Servier, en accord avec les Autorités de santé européennes et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaitent vous communiquer des informations relatives à la sécurité d'emploi de Procoralan® (ivabradine). Les résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY montrent une augmentation modérée mais statistiquement significative du risque combiné de mortalité cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal avec l'ivabradine par rapport au placebo dans le sous-groupe de patients ayant un angor symptomatique de classe II ou plus selon la classification de la Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Les données préliminaires indiquent que l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires observée pourrait être principalement associée à l'objectif de fréquence cardiaque fixé en-dessous de 60 bpm. Cependant, une évaluation approfondie des résultats de l'étude SIGNIFY, entreprise dans le cadre de la réévaluation du bénéfice/risque de cette spécialité, est en cours afin de déterminer leurs conséquences sur l'utilisation de l'ivabradine en pratique clinique.

Dans l'attente des conclusions, et afin d'éviter la survenue d'une bradycardie potentiellement dangereuse, les informations suivantes sont rappelées:

Résumé

- Les résultats préliminaires indiquent que l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires observée dans l'étude SIGNIFY pourrait être principalement associée à l'objectif de fréquence cardiaque fixé en-dessous de 60 bpm. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque de repos devient trop basse ou si les symptômes liés à une bradycardie persistent.
- La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. La dose d'entretien ne doit pas dépasser 7,5 mg deux fois par jour.
- Si la fréquence cardiaque de repos diminue de façon persistante, ou en cas de symptômes liés à une bradycardie, la dose doit être diminuée, sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour peut être envisagée.
- Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, la posologie peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg deux fois par jour après trois à quatre semaines de traitement, uniquement si la réponse thérapeutique obtenue avec 5 mg d'ivabradine deux fois par jour est insuffisante, et si la dose de 5 mg est bien tolérée. Dans ce cas, la fréquence cardiaque doit être étroitement surveillée.
- L'association de l'ivabradine avec les inhibiteurs calciques diminuant la fréquence cardiaque, tels que le diltiazem ou le vérapamil doit être évitée.

Pendant le traitement par ivabradine, les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter une fréquence cardiaque de repos trop basse ou des symptômes liés à une bradycardie. Le traitement des patients actuellement sous ivabradine doit être réévalué si nécessaire.

Il convient de rappeler aux prescripteurs les informations suivantes :

- L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal.
- L'ivabradine n'est pas un traitement de première intention mais est indiquée :
 - chez l'adulte présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants,

- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque de repos est supérieure à 60 bpm.

Informations complémentaires sur les résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY

L'étude SIGNIFY a été réalisée chez des patients coronariens sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque. La posologie utilisée était supérieure à celle recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : la posologie initiale était fixée à 7,5 mg deux fois par jour (5 mg deux fois par jour pour les patients âgés de plus de 75 ans) et la dose d'entretien pouvait être augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour.

Dans la population des patients randomisés (n=19 102), aucune différence significative n'a été observée sur le critère principal combiné (mortalité cardiovasculaire ou infarctus du myocarde non-fatal) entre les groupes ivabradine et placebo : HR 1,08 ; IC 95% [0,96-1,20] ; p=0,197 (incidences annuelles de 3,03% vs. 2,82%). Des résultats similaires ont été observés sur la mortalité cardiovasculaire (HR 1,10 ; IC 95% [0,94-1,28] ; p=0,249, incidences annuelles de 1,49% vs. 1,36%) et l'infarctus du myocarde non-fatal (HR 1,04 ; IC 95% [0,90-1,21], p=0,602, incidences annuelles de 1,63% vs. 1,56%). Aucune augmentation des décès par mort subite n'a été observée, ce qui suggère l'absence d'effet pro-arythmique ventriculaire de l'ivabradine.

Dans le sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique (classe CCS II ou plus) (n=12 049), une augmentation statistiquement significative du critère principal combiné a été observée entre les groupes ivabradine et placebo : 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 différence intergroupe non statistiquement significative sur le 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 l'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%).

Par ailleurs, une incidence élevée des bradycardies (symptomatiques ou asymptomatiques) a été observée dans le groupe ivabradine au cours de l'étude : 17,9% vs. 2,1% dans le groupe placebo. 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.

L'analyse des données préliminaires indique que l'augmentation observée du risque d'événements cardiovasculaires pourrait être associée à l'objectif de fréquence cardiaque fixé en-dessous de 60 bpm. Cependant, une évaluation approfondie de ces résultats est en cours afin de déterminer plus précisément leurs conséquences sur l'utilisation de l'ivabradine en pratique clinique.

L'ivabradine est également 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 de repos est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux précautions mentionnées dans le RCP pour cette indication, en particulier celles concernant la fréquence cardiaque.

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.

Pharmacien Responsable

