1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés

Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 63,91 mg de lactose monohydraté.

Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 61,215 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue (8,5 mm de long, 4,5 mm de large), comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et  sur l'autre face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire (7 mm x 7 mm x 7 mm), gravé "7,5" sur une face et  sur l'autre face

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique
L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. 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.

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 adultes 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

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique
Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2.5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour.
Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement.
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 également être envisagé.
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 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. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4.)
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 (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)

Populations particulières
Sujets âgés
Chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation du traitement à une posologie plus faible doit-être envisagée (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.

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.

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 rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite.
Il n'y a pas de données disponibles pour le traitement symptomatique de l'angor stable chronique.

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 70 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 pacemaker)
- Angor instable
- Bloc auriculo-ventriculaire du 3ème 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, télithromycine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2)
- Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP 3A4 ayant des effets bradycardisants (voir rubrique 4.5)
- 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

Absence de bénéfice sur la morbimortalité dans l'angor stable chronique
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 évènements cardiovasculaires (ex : infarctus du myocarde ou mortalité cardiovasculaire) (voir rubrique 5.1).

Mesures de la fréquence cardiaque
Etant donné que la fréquence cardiaque peut considérablement fluctuer au cours du temps, des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos :

- avant d'initier un traitement par ivabradine,
- lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée.

Cette mise en garde s'applique aussi aux patients ayant une fréquence cardiaque basse, en particulier lorsque celle-ci descend en dessous de 50 battements par minute, ou après une diminution de posologie (voir rubrique 4.2).
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.
Le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients traités par l'ivabradine (voir rubrique 4.8). La fibrillation auriculaire a été plus fréquente chez les patients utilisant de façon concomitante de l'amiodarone ou un puissant anti-arythmique de classe I.
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.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes de fibrillation auriculaire et être encouragés à contacter leur médecin traitant s'ils surviennent.
En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré.
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 2ème degré
L'ivabradine est déconseillée chez les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème 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 70 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 est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 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. Il n'existe pas d'élément en faveur d'un effet toxique du traitement par ivabradine au long cours sur la rétine (voir rubrique 5.1). 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.

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 heures 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
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
Ce médicament contient du lactose. Il ne doit pas être administré chez des patients présentant une galactosémie congénitale, un déficit total en lactase , 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, bépridil, 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
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 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
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : 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, télithromycine), 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.
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 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées
L'exposition à l'ivabradine double lors de la consommation de jus de pamplemousse. La prise de jus de pamplemousse doit donc être évitée.

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 70 bpm, avec une surveillance de la fréquence cardiaque.
- 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

L'ivabradine n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine sont les phénomènes lumineux (phosphènes) (14,5%) et la bradycardie (3,3%). Ils 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 (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/10); peu fréquent (≥ 1/1,000 à <1/100); rare (≥ 1/10,000 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 labyrinthe	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
		Fibrillation auriculaire
	Peu fréquent	Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires, allongement de l'intervalle QT à l'ECG
	Très rare	Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd degré et du 3ème 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
		Douleur abdominale*
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Peu fréquent*	Angio œdème
		Rash
	Rare*	Erythème
		Prurit
		Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Contractures musculaires
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquent	Elévation de la créatininémie
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

* Evènement 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 stroboscobiques 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.

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]).

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.

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 – voir Annexe V.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 heures après la prise).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo et menée chez 725 patients, l'association de l'ivabradine à 10 mg d'amlodipine une fois par jour n'a pas montré d'efficacité supplémentaire au creux de l'activité du médicament (12 heures après la prise), alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (3-4 heures après la prise).

Dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo menée chez 1 277 patients, le traitement par ivabradine a démontré un supplément d'efficacité statistiquement significatif sur la réponse au traitement (définie par une diminution d'au moins 3 crises d'angor par semaines et/ou une augmentation du délai d'apparition du sous-décalage du segment ST de 1 mm d'au moins 60 secondes lors d'une épreuve d'effort sur tapis roulant) en association à 5 mg par jour d'amlodipine ou à 30 mg par jour de nifédipine GITS au creux de l'activité du médicament (12 heures après la prise orale d'ivabradine), sur 6 semaines de traitement (OR = 1.3, 95% IC [1.0-1.7] ; p = 0,012). L'ivabradine n'a pas montré de supplément d'efficacité sur les paramètres du test d'effort (critères secondaires) au creux de l'activité du médicament alors qu'un supplément d'efficacité a été observé au pic (3-4 heures après la prise orale d'ivabradine).

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).

Une importante étude, SIGNIFY, a été réalisée chez 19102 patients coronariens sans signe clinique d'insuffisance cardiaque (FEVG > 40%) et recevant déjà un traitment optimal. La posologie utilisée dans l'étude était supérieure à celle approuvée dans le résumé des caractéristiques du produit : la posologie initiale avait été 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 était ensuite augmentée jusqu'à 10 mg deux fois par jour. Le critère principal d'efficacité était un critère combiné associant la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non-fatal. 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 1,08, p=0.197). Une bradycardie a été rapportée par 17.9 % des patients dans le groupe ivabradine (2,1 % dans le groupe placebo). Au cours de l'étude, 7,1 % des patients ont également reçu du vérapamil, du diltiazem ou des inhibiteurs puissants du CYP 3A4.
Une augmentation faible mais statistiquement significative de la survenue du critère principal combiné a été observée dans un sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique de classe CCS II ou plus à l'inclusion (n=12049) (incidence annuelle de 3,4% *vs* 2,9% ; risque relatif ivabradine/placebo 1,18 ; p=0,018), contrairement à ce qu'il fût observé dans le sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique de classe CCS ≥ I (n=14286) (risque relatif ivabradine/placebo 1,11, p=0,110).
L'utilisation, au cours de l'étude, d'une posologie supérieure à celle approuvée dans le résumé des caractéristiques du produit n'explique pas totalement ces observations.

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 - décès par insuffisance cardiaque - hospitalisation toutes causes -hospitalisation pour raisons cardiovasculaires	 503 (15.52) 113 (3.49) 1231 (37.98) 977 (30.15)	 552 (16.91) 151 (4.63) 1356 (41.54) 1122 (34.38)	 0.90 [0.80; 1.02] 0.74 [0.58;0.94] 0.89 [0.82;0.96] 0.85 [0.78; 0.92]	 0.092 0.014 0.003 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).
Dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo réalisée chez 97 patients, des données ont été collectées lors d'investigations ophtalmiques spécifiques afin de documenter la fonction des cônes et bâtonnets rétiniens et des voies ophtalmiques ascendantes (notamment électrorétinogramme, champ visuel statique ou cinetique, tests de la vision en couleurs, mesure de l'acuité visuelle). Aucune toxicité rétinienne n'a été mise en évidence chez les patients traités par ivabradine depuis plus de 3 ans pour un angor stable chronique.

Population pédiatrique :
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a été menée auprès de 116 patients (17 patients âgés de [6 à 12[mois, 36 âgés de [1 à 3[ans et 63 âgés de [3 à 18[ans) atteints d'insuffisance cardiaque chronique secondaire à une cardiomyopathie dilatée, et par ailleurs traités de façon optimale. Parmi eux, 74 patients ont reçu de l'ivabradine (ratio 2 :1). La dose d'instauration était de 0,02 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [6-12[mois, de 0,05 mg/kg deux fois par jour dans le groupe des [1-3[ans ainsi que pour les sujets du groupe des [3-18[ans pesant moins de 40 kg, et de 2,5 mg deux fois par jour dans le groupe des [3-18[ans pesant 40 kg ou plus. La dose était ajustée en fonction de la réponse thérapeutique avec des doses maximales de 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg et 15 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, l'ivabradine était administrée sous forme de formulation liquide orale ou de comprimé, deux fois par jour. L'absence de différence pharmacocinétique entre les deux formulations avait été montrée dans une étude randomisée, en cross-over, menée en ouvert auprès de 24 adultes volontaires sains.
La fréquence cardiaque a été réduite de 20 %, sans bradycardie, chez 69,9 % des patients du groupe ivabradine *versus* chez 12,2 % des patients du groupe placebo lors de la période de titration de 2 à 8 semaines (Odds Ratio : E = 17,24, IC 95 % [5,91 ; 50,30]).
Les doses moyennes d'ivabradine utilisées pour atteindre une réduction de la fréquence cardiaque de 20 % étaient respectivement de 0,13± 0,04 mg/kg deux fois par jour, 0,10 ± 0,04 mg/kg deux fois par jour et 4,1 ± 2,2 mg deux fois par jour dans les trois groupes d'âge [1-3[ans, [3-18[ans pesant moins de 40 kg et [3-18[pesant 40 kg ou plus.
La FEVG moyenne a augmenté de 31,8 % à 45,3 % à M012 dans le groupe ivabradine *versus* de 35,4 % à 42,3 % dans le groupe placebo. Il y a eu une amélioration des symptômes selon la classification NYHA chez 37,7 % des patients traités par ivabradine *versu*s chez 25,0 % dans le groupe placebo. Ces améliorations n'étaient pas statistiquement significatives.
Après un an, le profil de sécurité était similaire à celui décrit chez les patients adultes insuffisants cardiaques.

Les effets de l'ivabradine à long terme sur la croissance, la puberté et le développement général ainsi que l'efficacité du traitement par ivabradine à long terme sur la réduction de la morbimortalité cardiovaculaire chez les enfants n'ont pas été étudiées.

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 accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Procoralan chez

les enfants âgés de 0 à moins de 6 mois dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique.

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'énantiomère 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 heures (70-75 % de l'ASC) et une demi-vie effective de 11 heures. 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).
- Population pédiatrique : le profil pharmacocinétique de l'ivabradine en population pédiatrique, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à moins de 18 ans est similaire au profil pharmacocinétique décrit pour les adultes lorsqu'un schéma posologique prenant en compte l'âge et le poids est suivi.

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. A 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). La relation PK/PD de l'ivabradine en population pédiatrique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique âgés de 6 mois à moins de 18 ans est similaire à celle décrite pour les adultes.

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 rétiniennes 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 du comprimé
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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Procoralan 5 mg comprimés pelliculés
EU/1/05/316/001-007

Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés
EU/1/05/316/008-014

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/10/2005
Date du dernier renouvellement : 31/08/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament
http://www.ema.europa.eu