En raison des effets indésirables cardiaques observés chez les patients présentant un angor symptomatique et traités par ivabradine, des modifications des conditions d'utilisation de l'ivabradine ont été mises en œuvre.

Un électrocardiogramme (ECG) ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG devra être réalisé avant d'instaurer le traitement ou d'augmenter la dose. Ces examens devront être pratiqués par un cardiologue. De même, une réévaluation du bénéfice du traitement devra être réalisée par ce dernier *a minima* tous les ans. Afin de s'assurer de la mise en œuvre de ces mesures pour une meilleure sécurisation du traitement, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réservé la prescription initiale annuelle de Procoralan aux cardiologues. Les renouvellements peuvent être effectués dans l'intervalle par tout médecin.
L'ANSM rappelle également l'importance de se conformer aux recommandations de l'Autorisation de Mise sur le Marché de ce médicament.

Procoralan® (ivabradine) est indiqué en France dans le traitement de :

La maladie coronaire

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 battements par minute :

- 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.

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.

Une réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ivabradine avait été initiée en 2014 par l'agence européenne des médicaments (EMA) suite à la publication des résultats préliminaires de l'étude clinique SIGNIFY menée avec Procoralan chez des patients coronariens stables. Cette étude montrait une augmentation modeste mais significative du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde chez les patients présentant un angor symptomatique traités par Procoralan, comparativement à ceux recevant un placebo [1] . Par ailleurs, l'étude BEAUTIFUL (publiée en 2008 [2]) menée chez des patients coronariens stables n'avait pas montré de bénéfice du Procoralan sur la mortalité cardiovasculaire.

L'EMA avait conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'ivabradine restait favorable sous réserve du renforcement des précautions d'emploi. En effet, 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 ainsi être réalisés. Ces médicaments ont par ailleurs été mis sous surveillance renforcée.

Procorolan fait également l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance en France. Les dernières données montraient un niveau de prescription qui restait encore élevé au regard de la population susceptible d'être concernée.

Aussi, au regard de l'ensemble de ces éléments et en accord avec le comité technique de pharmacovigilance, l'ANSM a modifié les conditions de mise à disposition de ce médicament afin de réduire le risque d'effet indésirable cardiaque. Le traitement devra ainsi être initié par un cardiologue et réévalué par ce dernier *a minima* tous les ans ou à chaque augmentation de dose, nécessitant de disposer de données d'examens complémentaires. Dans l'intervalle, le traitement pourra en revanche être renouvelé par tout médecin.

L'ANSM rappelle qu'il est nécessaire :

- de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque et de réaliser un électrocardiogramme (ECG) ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG, pour déterminer la fréquence cardiaque de repos, avant d'instaurer un traitement par Procoralan ou d'augmenter la dose.
- de réaliser une surveillance clinique régulière de façon à rechercher la survenue d'une bradycardie, symptomatique ou non, ainsi qu'à dépister la survenue d'une fibrillation atriale.

Cette surveillance inclura si besoin un ECG en cas de signes cliniques tels queÂÂ : exacerbation de l'angor, palpitations ou pouls irrégulier.

- d'interrompre le traitement en cas de survenue de fibrillation atriale ainsi que si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans les trois mois.
- l'ivabradine, dans son indication dans l'angor stable chronique, est uniquement un traitement symptomatique. Aucun bénéfice sur la prévention de la survenue d'infarctus du myocarde ou la réduction de la mortalité de cause cardiovasculaire ne peut être attendu.

- l'utilisation concomitante de l'ivabradine avec du diltiazem (médicament utilisé dans le traitement préventif des crises d'angor) ou du vérapamil (médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans le traitement de l'angor) est contre-indiquée.
- la consommation de jus de pamplemousse doit être évitée lors d'un traitement par ivabradine.
- concernant les posologiesÂÂ : la dose d'initiation ne doit pas dépasser 5 mg deux fois par jour.
- si le patient reste symptomatique après 3 ou 4 semaines de traitement et que la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 battements par minute, la posologie peut être augmentée jusqu'à 7,5 mg deux fois par jour.
- la posologie de 7,5 mg deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirabl

Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à

Pour plus d'information concernant la déclaration d'un effet indésirable

Lire aussi

- Procoralan (ivabradine)ÂÂ : modification des conditions de prescription et de délivrance - Lettre aux professionnels de santé

[1] Les patients inclus dans cette étude recevaient un traitement par Procoralan jusqu'à 10 mg deux fois par jour, soit une posologie plus élevée que la dose actuellement recommandée (7, 5 mg deux fois par jour) par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament.

[2] Kim Fox, Ian Ford, P Gabriel Steg, Michal Tendera, Roberto Ferrari et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807-16